

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



PÓSTERS

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2013

Moderadores: Inmaculada Fernández (Madrid), Salvador Augusti (Barcelona) y Joan Clària (Barcelona)

Básica

P-1. EL EPITELIO BILIAR ES EL ORIGEN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEPÁTICAS Y CONTRIBUYE A LA GENERACIÓN DE HEPATOCITOS DURANTE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

D. Rodrigo-Torres^a, S. Affò^a, O. Morales-Ibanez^a, M. Coll^a, C. Millán^a, D. Blaya^a, A. Álvarez-Guaita^b, C. Rentero^b, V. Arroyo^a, J. Caballería^a, C. Enrich^b, P. Ginès^a, J. Ferrer^c, R. Bataller^{a,d} y P. Sancho-Bru^a

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

^bDepartament de Biologia Cel·lular, Immunologia i Neurociències. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. España.

^cLaboratorio de Programación Genómica de Células Beta y Diabetes. IDIBAPS. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Barcelona. España.

^dDivision of Gastroenterology and Hepatology. Departments of Medicine and Nutrition. University of North Carolina at Chapel Hill, NC. EE.UU.

Introducción: Las células progenitoras hepáticas proliferan en respuesta al daño hepático cuando la capacidad replicativa de los hepatocitos está comprometida, generando la reacción ductular. Estas células presentan un fenotipo mixto hepatobiliar y tienen la capacidad de diferenciarse a hepatocitos y colangiocitos. No obstante, se desconoce su papel en la regeneración hepática, y su contribución en la formación de nuevos hepatocitos in vivo. El objetivo de este estudio es evaluar la contribución de las células progenitoras en la regeneración del parénquima mediante un ratón modificado genéticamente que permite el seguimiento de las células Hnf1β⁺ del árbol biliar y su progenie.

Métodos: La expresión de Hnf1β se evaluó en hígados humanos. La contribución de las células ductulares Hnf1β⁺ se evaluó en ratones Hnf1βCreER/R26R, el cual presenta expresión inducible de un gen marcador (YFP o β-Gal) bajo el control del gen Hnf1β, permitiendo seguir las células Hnf1β y su progenie durante el daño hepático. La contribución de las células progenitoras se evaluó en situaciones de daño agudo (acetaminógeno y CCl₄); daño crónico (dietas DDC y CDE, CCl₄) y hepatectomía parcial (HP). Las células YFP⁺ fueron aisladas y caracterizadas.

Resultados: Las células de la reacción ductular humana coexpresan HNF1β y EpCAM, un marcador hepatobiliar inmaduro. No obstante, los hepatocitos EpCAM⁺ recién generados no expresan HNF1β. Los modelos animales agudos no presentaron proliferación de células progenitoras. En el modelo de HP se apreció una débil proliferación de células progenitoras mientras que en los ratones tratados con dietas CDE y DDC se observó una importante reacción ductular. Las células Hnf1β⁺/YFP⁺ o B-gal⁺ coexpresaban marcadores de progenitoras (A6, Trop2) y de células biliares (Sox9, Krt19), indicando que la reacción ductular está formada por células progenitoras que derivan de células Hnf1β⁺. Una pequeña fracción de hepatocitos derivados de células Hnf1β⁺ se observó mediante doble tinción con Hnf4a y YFP en ratones CDE. Estos hepatocitos estaban restringidos en el área periportal circundante a la reacción ductular. A fin de evaluar mejor si las células derivadas de las Hnf1β presentaban características de progenitoras, se aislaron células YFP⁺ de ratones DDC. Las células YFP⁺ expresaban marcadores de células progenitoras (CD133, EpCam, CD24, Trop2) así como hepatobiliares (Hnf1β, Krt19, Sox9).

Conclusiones: Las células progenitoras y la reacción ductular derivan de células Hnf1β del epitelio biliar y bajo determinado daño hepático dan lugar a colangiocitos y hepatocitos. Sin embargo, nuestros modelos experimentales muestran una pequeña contribución de estas células progenitoras a la regeneración global del parénquima hepático. Estos resultados apoyan la hipótesis que aunque las células progenitoras generan nuevos hepatocitos durante la regeneración hepática, la proliferación de hepatocitos maduros es el principal mecanismo de repoblación del parénquima.

P-2. DESARROLLO DE LÍNEAS CELULARES ENDOTELIALES DE LA VENA PORTA (PVEC) Y ESTUDIO DEL MANTENIMIENTO DE LAS DIFERENCIAS FENOTÍPICAS OCASIONADAS POR LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

J. Ribera^a, J. Rodríguez-Vita^a, M. Pauta^a, W. Jiménez^{a,b} y M. Morales-Ruiz^a

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

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

Introducción: Actualmente, existe el convencimiento de que el endotelio hepático y el esplácnico participan activamente en el inicio y la progresión de la hipertensión portal y la cirrosis. Por lo tanto, hay un interés creciente en identificar nuevas dianas terapéuticas específicas de endotelio que posibiliten el desarrollo de nuevos tratamientos para estas condiciones clínicas. Sin embargo, el avance de la investigación en este campo experimental se ha visto limitado por la ausencia de líneas celulares endoteliales representativas de estos tejidos. En este contexto, el objetivo de este estudio fue el de establecer y caracterizar líneas celulares endoteliales aisladas a partir de la vena porta de ratas controles (CT) y ratas cirróticas (CH).

Métodos: La cirrosis fue inducida en ratas por inhalación de CCl₄. Las PVEC primarias se aislaron de la vena porta de ratas CT y ratas CH utilizando un anticuerpo rabbit anti-rat CD31 (Abbotec), como anticuerpo primario, y un anticuerpo goat anti-rabbit unido a bolas magnéticas (MACS system, Miltenyi Biotec), como secundario. Cuando las células alcanzaron un 75% de confluencia se inmortalizaron mediante la transducción de la secuencia del antígeno T del virus SV40 y un gen de resistencia a geneticina. La expresión diferencial de genes profibrogénicos entre células CT y CH se determinó mediante RT-PCR en tiempo real.

Resultados: Por cada condición experimental (CT y CH) se establecieron dos clones provenientes de diferentes ratas. La pureza de los aislamientos fue del 95%, con una fuerte inmunoreactividad para CD31. La presencia de células positivas para la α -actina de músculo liso (α -SMA) fue inferior al 5% en todos los casos. Con el objetivo de comprobar la existencia de diferencias fenotípicas entre las condiciones CT y CH, se determinaron los niveles de expresión de un panel de genes profibrogénicos. Se encontraron cambios significativos de expresión en los siguientes genes: colágeno I ($1,26 \pm 0,77$ vs $5,74 \pm 0,16$ cálculo del incremento, CT vs CH; $p < 0,05$), los inhibidores de metaloproteinasas TIMP1 ($1,01 \pm 0,12$ vs $6,60 \pm 1,01$ cálculo del incremento, CT vs CH; $p < 0,05$) y TIMP2 ($1,01 \pm 0,15$ vs $2,33 \pm 0,05$ cálculo del incremento, CT vs CH; $p < 0,05$), y la molécula proangiogénica PlGF ($0,20 \pm 0,20$ vs $3,70 \pm 0,80$ cálculo del incremento, CT vs CH; $p < 0,05$). No hubo cambios significativos en la expresión génica de endotelina-1, interleucina-6 y las metaloproteinasas 2, 9 y 13. Estos resultados fueron concordantes en todos los clones establecidos.

Conclusiones: Hemos obtenido líneas celulares de PVEC que mantienen marcadores endoteliales y diferencias fenotípicas entre las condiciones CT y CH. Por tanto, estas líneas celulares pueden ser de utilidad para el estudio in vitro de las alteraciones endoteliales del sistema venoso portal durante la cirrosis.

P-3. PAPEL DE FXR EN LA QUIMIOPROTECCIÓN DE LOS HEPATOCITOS Y LA QUIMIORRESISTENCIA DE TUMORES HEPÁTICOS

J. Vaquero^a, O. Briz^{a,b}, E. Herráez^a, M.R. Romero^{a,b}, J. Muntané^{b,c}, M.J. Monte^{a,b}, M.A. Serrano^{a,b} y J.J.G. Marín^{a,b}

^aLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM). IBSAL. Universidad de Salamanca. España.

^bCIBERhd.

^cCirugía Oncológica, Terapia Celular y Trasplante de Órganos. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. España.

Introducción: La eficacia de la quimioterapia antitumoral frente al cáncer hepático es muy limitada debido a la inducción de mecanismos de quimiorresistencia (MOCs) en las células tumorales. El papel de FXR en estos procesos no está claro, ya que, aunque el cisplatino es capaz de inducir la expresión de este receptor nuclear en células tumorales, distintos MOCs se encuentran inducidos en tumores hepáticos incluso cuando la expresión de FXR está disminuida.

Objetivos: Investigar el papel de FXR en la activación de MOCs en respuesta a fármacos antitumorales en células hepáticas.

Métodos: Para los estudios se utilizaron dos líneas celulares, HepG2 de hepatoblastoma humano (que expresan FXR de forma endógena) y Alexander de hepatoma humano (con niveles endógenos despreciables de FXR), y hepatocitos humanos en cultivo primario. Las líneas celulares se transfectaron con plásmidos que contenían la ORF de la isoforma FXRa1(-), RXRa y/o un plásmido que codificaba para una forma de luciferasa de luciérnaga inestable cuya expresión estaba controlada por un elemento IR1 de respuesta a FXR. Los niveles de expresión génica se midieron por RT-QPCR. La viabilidad se determinó mediante el test de formazan. La activación del elemento IR1 se determinó mediante cambios en actividad luciferasa.

Resultados: La transfección con FXR/RXR redujo la sensibilidad de las células Alexander frente a la toxicidad inducida por cisplatino, doxorrubicina, mitomicina C y dicromato potásico, pero no al efecto tóxico de paclitaxel, artesunato, acetaminofeno, colchicina y sorafenib. La sensibilidad de estas células era aún menor cuando FXR se activaba con el agonista sintético GW4064. En hepatocitos humanos, la toxicidad del cisplatino también era menor cuando se trataban con GW4064. En células Alexander transfectadas con FXR/RXR y en hepatocitos humanos, el cisplatino indujo la expresión de genes diana de FXR (BSEP, SHP y OST β), aunque con menor eficacia que el GW4064. Además, en células HepG2 y en células Alexander transfectadas, el cisplatino indujo la expresión de luciferasa controlada por un elemento de respuesta IR1. El análisis de la expresión de 110 genes implicados en MOCs reveló cambios en 5 de ellos (ABCB4, TCEA2, CCL14, CCL15 y KRT13), potencialmente implicados en la protección mediada por FXR, tanto en células Alexander transfectadas con FXR/RXR como en hepatocitos humanos.

Conclusiones: La activación de FXR de forma independiente de ácidos biliares puede producirse por exposición a ciertos fármacos antitumorales. Esto puede resultar en un incremento de la quimiorresistencia de las células tumorales hepáticas a través de la activación de genes involucrados en diferentes MOCs.

P-4. LA APOPTOSIS INDUCIDA POR LOS ÁCIDOS BILIARES EN CÉLULAS HEPÁTICAS DEPENDE DE LA INTEGRIDAD DEL GENOMA MITOCONDRIAL: PAPEL DE LA RUTA DE SUPERVIVENCIA AKT/MTOR Y LA FAMILIA DE PROTEÍNAS BCL-2

E. González-Sánchez^a, A. Hernández^a, I.E. Revuelta^a, L. Sánchez-Vicente^a, A.G. Blázquez^{a,b}, F. Jiménez^{a,b,c}, F. González-San Martín^c, J.J.G. Marín^{a,b} y M.J. Pérez^{a,b,c}

^aLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM). IBSAL. Universidad de Salamanca. España.

^bCIBERhd.

^cHospital Universitario de Salamanca. España.

Introducción: Un evento propio de la colestasis es la acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos, lo que puede provocar la muerte celular por apoptosis o por necrosis. Sin embargo, cuando

la exposición a estos compuestos potencialmente tóxicos es paulatina y prolongada puede activarse el desarrollo de una cierta quimiorresistencia frente a ellos. Uno de los mecanismos que pueden estar implicados en este proceso, es la adaptación de la función mitocondrial en respuesta al estrés oxidativo mantenido que causa la hipercolelémia.

Objetivos: Determinar el papel del genoma mitocondrial en la respuesta adaptativa al daño hepatocelular inducido por la acumulación de ácidos biliares.

Métodos: Mediante un tratamiento a largo plazo con dosis bajas de bromuro de etidio se obtuvo una sublínea celular de hepatoma humano SK-Hep-1 (Rho) completamente desprovista de ADN mitocondrial (ADNmt). Las células SK-Hep-1 silvestres y Rho se cultivaron en presencia de concentraciones crecientes de los ácidos biliares desoxicólico y glicoquenos desoxicólico durante distintos tiempos. Los niveles de expresión se determinaron mediante RT-QPCR y Western-blot. La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) se determinó por citometría de flujo.

Resultados: En comparación con las células silvestres, las células Rho presentaban una alta resistencia frente a la apoptosis inducida por los ácidos biliares y una resistencia parcial frente a la necrosis inducida por estos compuestos. Los niveles basales de ROS (peróxido de hidrógeno y anión superóxido), así como su inducción por los ácidos biliares se encontraban disminuidos en las células Rho. También estaban disminuidas en estas células las señales proapoptóticas inducidas por los ácidos biliares. Así, se encontró una reducción en las relaciones de expresión de Bax-a/Bcl-2, Bcl-xS/Bcl-2 y Bcl-xS/Bcl-xL debida principalmente a una menor expresión de las proteínas proapoptóticas Bax-a y Bcl-xS. Además, en condiciones basales, la ruta de supervivencia Akt/mTOR se encontró activada de forma constitutiva en las células Rho, de forma independiente a la producción de ROS, y permaneció activada de forma similar en presencia de ácidos biliares. Sin embargo, en las células Rho el nivel de activación de la ruta ERK1/2 estaba constitutivamente reducido y no se activó en respuesta al tratamiento con ácidos biliares.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que las alteraciones de la función mitocondrial asociadas a modificaciones en la integridad del ADNmt, que se producen en las células hepáticas en situaciones de colestasis prolongada, activan distintos mecanismos de supervivencia celular involucrados en una mayor resistencia de los hepatocitos frente a la apoptosis inducida por la acumulación de los ácidos biliares.

P-5. LAS SALES BILIARES REGULAN SU SÍNTESIS INDUCIENDO LA PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) EN LOS HEPATOCITOS, LO QUE PERMITE LA NITROSILACIÓN Y FUNCIONALIDAD DE LAS PROTEÍNAS ASOCIADAS AL COMPLEJO REPRESOR DE CYP7A1

C.M. Rodríguez Ortigosa^{a,b}, J. Celay^b, N. Juanarena^b, S. Arcelus^a, J.F. Medina^{a,b} y J. Prieto^c

^aCIBERehd. CIMA. Pamplona. España.

^bFundación para la Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

^cUnidad de Hepatología. CIBERehd. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: Estudios previos de nuestro laboratorio han mostrado que la inhibición de la síntesis de NO en la rata in vivo da lugar a la alteración del sistema de regulación de la síntesis de sales biliares por falta de inhibición de Cyp7a1 (enzima clave de la síntesis). La finalidad del presente estudio fue analizar, en un modelo de hepatocitos aislados los mecanismos implicados en la disregulación de la homeostasis de las sales biliares cuando se bloquea la síntesis de NO con L-NAME.

Métodos: Se utilizaron hepatocitos aislados de ratas Wistar macho. Los experimentos fueron realizados antes de 24 horas tras el aislamiento de los hepatocitos para evitar su desdiferenciación. Se estudió la respuesta de los hepatocitos a diferentes concentraciones de colato (50-200 μ M) y a distintos tiempos (entre 1 y 6h), y el efecto de la presencia de L-NAME (1 mM) en el medio de incubación sobre dicho efecto. Se estudió por ChIP (inmunoprecipitación de cromatina) la interacción del complejo de unión de SHP al promotor de Cyp7a1. Asimismo, dado que la acción de NO como transductor de señales se realiza a través de la nitrosilación de proteínas específicas, se utilizó la técnica de Biotin Switch para estudiar el nivel de nitrosilación de GAPDH (proteína que al translocarse al núcleo es capaz de transnitrosilar proteínas del complejo SHP), de las HDACs 2 y 6 (proteínas del propio complejo de SHP) y de Sirt1 (desacetilasa que regula la acción de SHP).

Resultados: El tratamiento de hepatocitos con colato aumenta la expresión hepática de SHP (inhibidor, junto con otras proteínas, de la transcripción de Cyp7a1) con el consiguiente descenso en la expresión de Cyp7a1. Sin embargo, en presencia de L-NAME (inhibidor de la síntesis de NO), la administración de colato, aunque induce la expresión de SHP, no es capaz de inhibir la expresión de Cyp7a1. Utilizando ChIP, se pudo comprobar que en presencia de L-NAME se inhibía significativamente la unión de SHP al promotor de Cyp7a1 tras el tratamiento con colato. Interesantemente, se pudo observar que la administración de colato ocasionaba la nitrosilación de GAPDH, pasando a su forma nitrosilada SNO-GAPDH, siendo de este modo translocada al núcleo en donde interviene en la transnitrosilación de proteínas del complejo SHP. Tanto la nitrosilación de GAPDH como su translocación nuclear se previenen en presencia de L-NAME. Asimismo, la administración de colato se asoció a nitrosilación de las proteínas Sirt1 y HDAC2 que están presentes, junto con SHP, en el complejo que inhibe la transcripción de Cyp7a1. Y se pudo comprobar que la nitrosilación de Sirt1 y de HDAC2 no se producía en presencia de L-NAME.

Conclusiones: Nuestros resultados revelan que la regulación de la síntesis de sales biliares requiere del NO a través de la nitrosilación de proteínas específicas que controlan la unión del complejo represor de SHP al promotor de Cyp7a1.

P-6. INDUCCIÓN DE LA TRANSICIÓN ENDOTELIO-MESÉNQUIMA EN HÍGADOS FIBRÓTICOS DE RATONES TRATADOS CON CCL4

M. Pauta^a, P. Melgar-Lesmes^a, J. Ribera^a, J. Rodríguez-Vita^a, G. Casals^a, W. Jiménez^{a,b} y M. Morales-Ruiz^a

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

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

Introducción: Las células mesenquimales son el principal tipo celular que contribuye a la producción de matriz extracelular y participan activamente en el proceso de remodelado tisular durante procesos patológicos. Existen evidencias de que el proceso de transición endotelio-mesénquima (EndMT) contribuye al aumento de la población de células mesenquimales. El EndMT se define como un proceso de diferenciación en el que las células endoteliales adquieren un fenotipo invasivo y migratorio, pierden sus marcadores endoteliales y expresan marcadores de célula mesenquimal, como por ejemplo la α -actina de músculo liso (α -SMA). En este estudio hipotetizamos que las células endoteliales del sinusoides hepático (LSEC), en condiciones de daño hepático, sufren la transformación EndMT y contribuyen a la fibrogenesis.

Métodos: La fibrosis hepática se indujo en ratones mediante la inyección intraperitoneal de CCL4. Se aislaron LSEC de ratones con-

troles y fibróticos utilizando un anticuerpo anti-CD-146 unido a bolas magnéticas (Miltenyi Biotec). Las células LSEC fueron tratadas con 10 ng/mL del factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) y/o con 1.000 ng/mL de la proteína morfogénica ósea 7 (BMP-7). La transformación EndMT se cuantificó midiendo la coexpresión de CD31 y α -SMA mediante inmunofluorescencia en confocal (Leica Microsystems).

Resultados: El tratamiento de células LSEC aisladas de hígado control con TGF- β 1 indujo el proceso de EndMT, resultando en un aumento significativo de la colocalización de CD31 y α -SMA, en comparación con la ausencia de tratamiento ($0,5 \pm 0,3$ vs $3,5 \pm 0,4$ porcentaje de colocalización/campo, $p < 0,05$). En este contexto, el co-tratamiento de las LSEC con TGF- β 1 y BMP-7, inhibió significativamente el proceso de EndMT ($3,5 \pm 0,4$ vs $1,7 \pm 0,3$ porcentaje de colocalización/campo, respectivamente; $p < 0,01$). Para extrapolar estos resultados obtenidos "in vitro" a la patología hepática, se analizó la coexpresión de los marcadores endoteliales y mesenquimales mediante microscopía confocal. Los hígados de ratones controles ($n = 15$) no mostraron colocalización de CD31 y α -SMA. No obstante, el fenómeno EndMT fue detectado en las áreas portales de los hígados fibróticos ($n = 15$). Para obtener una mejor cuantificación del proceso de EndMT, se aislaron células CD146+ provenientes de hígados controles y fibróticos. La colocalización de marcadores endoteliales y mesenquimales fue significativamente superior en células aisladas de hígados fibróticos, en comparación con las células provenientes de ratones controles ($0,12 \pm 0,04$ vs $0,92 \pm 0,2$ porcentaje de colocalización/campo, $p < 0,001$).

Conclusiones: Estos resultados demuestran que las LSEC contribuyen al aumento de la población mesenquimal a través del proceso de EndMT en los hígados fibróticos. Además, el co-tratamiento de las LSEC con la proteína BMP-7 evita la transformación EndMT inducida por TGF- β 1. Estos datos sugieren que el proceso de EndMT desempeña una función patogénica en la fibrosis hepática.

P-7. LA INSULINA INDUCE LA EXPRESIÓN DE LA ÁCIDO GRASO TRANSLOCASA CD36 E INCREMENTA LA INCORPORACIÓN DE ÁCIDO PALMÍTICO EN HEPATOCITOS HUMANOS: IMPLICACIONES EN LA PATOGENIA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA

E. Chávez Jiménez^a, M.E. Miquilena Colina^a, P. Aspicheta^b y C. García Monzón^a

^aHospital Universitario Santa Cristina. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Unidad de Investigación. Madrid. España.

^bDepartamento de Fisiología. Universidad del País Vasco. Bilbao. España.

Introducción: La ácido graso translocasa CD36 es una glicoproteína implicada en la captación y transporte intracelular de ácidos grasos de cadena larga en distintos tipos celulares, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Recientemente, hemos demostrado que la insulina induce la translocación de CD36 a la membrana plasmática de los hepatocitos de rata produciendo un incremento de la captación de ácido oleico (Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012). Se desconoce, no obstante, el efecto de la insulina sobre la expresión y función de CD36 en hepatocitos humanos.

Objetivos: Analizar el papel de la insulina en la regulación de la expresión y función de CD36 en las células hepáticas humanas.

Métodos: Se analizó mediante citometría de flujo y western blot diferencial el patrón de expresión de CD36 en diferentes líneas celulares hepáticas humanas (WRL-68 y Huh-7), antes y después de estimularlas con insulina 100 nM. Además, se determinó el contenido intracelular de ácido palmítico mediante el análisis por citometría de flujo de la intensidad de fluorescencia emitida por Rojo Nilo en las mismas líneas celulares hepáticas cultivadas en presencia de ácido palmítico 2 mM, antes y después del estímulo con insulina 100 nM.

Resultados: En condiciones basales, CD36 se expresaba mayoritariamente en el citoplasma de las distintas líneas de hepatocitos humanos en cultivo, siendo débil su expresión en la membrana plasmática. En cambio, sólo 5 minutos después de la incubación con insulina a 100 nM se detectó un aumento significativo de la expresión de CD36 en la membrana plasmática de los hepatocitos, que alcanzó su máximo a las 2 horas del estímulo. Un hecho destacable es que el aumento de la expresión de CD36 en la membrana se producía sin variar el contenido total de CD36 en los hepatocitos, lo que indica que el incremento de la expresión de CD36 en la membrana hepatocelular se debe, principalmente, a su translocación desde un reservorio intracelular. Además, pudimos comprobar en las diferentes líneas de hepatocitos humanos cultivadas en presencia de ácido palmítico a 2 mM que, tras la estimulación con insulina a 100 nM, se producía un significativo incremento del contenido intracelular de ácido palmítico a los 5 minutos del estímulo, siendo máximo a las 2 horas del mismo, con una cinética idéntica a la observada para la expresión de CD36.

Conclusiones: Los resultados de este estudio constituyen la primera evidencia experimental de que la insulina induce la translocación de CD36 a la membrana plasmática de los hepatocitos humanos así como un incremento concomitante del contenido intracelular de ácido palmítico en las células hepáticas. Todo ello sugiere que la insulina, al inducir la expresión y función de CD36 en los hepatocitos humanos, podría jugar un importante papel en la patogenia de la esteatosis hepática, primera fase de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

P-8. PAPEL DE LA UNFOLDED PROTEIN RESPONSE DURANTE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

J.M. Argemí Ballbé, H. Chang, J. Prieto Valtueña y T. Aragón Amonarriz

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

La Unfolded Protein Response (UPR) es el conjunto de mecanismos de comunicación del retículo endoplásmico (RE) con el núcleo celular. La señalización de la UPR permite establecer programas transcripcionales que determinan el tamaño y la capacidad funcional del RE tanto en condiciones fisiológicas como en situaciones de estrés del RE. Un cuerpo de evidencia creciente ha revelado que la UPR desempeña un papel central en la fisiología del hígado, al coordinar la homeostasis secretoria del hígado con el metabolismo hepático. Así, la UPR coordina la capacidad secretoria de los hepatocitos con la síntesis y secreción de lípidos y la inhibición de la gluconeogénesis. Además de su papel en el mantenimiento de la función hepática, la UPR participa en el desarrollo embrionario del hígado; componentes de la UPR son necesarios para la biogénesis del hígado, así como del correcto desarrollo de tejidos secretorios. Este estudio tiene como objetivo determinar el posible papel de la UPR en la regeneración hepática post-hepatectomía parcial. En nuestro modelo experimental, se realizó una resección del 80% de la masa hepática en ratas Sprague-Dawley, y se monitorizó la activación de las tres ramas de señalización independientes de la UPR, iniciadas por los sensores de estrés del RE IRE1, ATF6/CREBH y PERK. La activación de todas las ramas de señalización de la UPR se detectó en la fase inicial (o priming phase) de la regeneración hepática, así como en la fase proliferativa (proliferation phase) donde los hepatocitos se dividen. En la priming phase, los cambios moleculares inducidos por la UPR coincidían con alteraciones en la estructura del RE observada por microscopía electrónica. Con objeto de determinar la relevancia de la activación de la UPR en el proceso regenerativo y su importancia en situaciones de fallo regenerativo (que evocan el small for size syndrome, o SFSS), evaluamos la activación de la UPR en

un modelo de hepatectomía extensa, donde se resectó el 95% de la masa hepática (la tasa de supervivencia de las ratas es del 28%). Sorprendentemente, en este modelo de hepatectomía extensa la señalización de la UPR está fuertemente inhibida. En concreto, la señalización iniciada por IRE1 y ATF6/CREBH están suprimidas, mientras que la señalización mediada por PERK está atenuada. En contraste con estas observaciones, las alteraciones morfológicas del RE revelan una situación de estrés del RE que no puede ser resuelta en los modelos de fallo regenerativo. En resumen, nuestros resultados sugieren que la UPR podría determinar el potencial regenerativo de los hepatocitos y que, por tanto, la modulación de este mecanismo ser aplicado a terapias para evitar el SFSS.

P-9. SFRP2 (PROTEÍNA SECRETADA RELACIONADA CON FRIZZLED TIPO 2), UN NUEVO GEN DIANA INVOLUCRADO EN LA DEPOSICIÓN DE COLÁGENO Y EN LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

V. Reichenbach^a, S. Carvajal^a, G. Fernández-Varo^{a,b}, P. Melgar-Lesmes^a, D. Oró^a y W. Jiménez^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. España.

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

Introducción: El daño hepático crónico produce el acúmulo de matriz extracelular (ME) y como consecuencia da lugar a la aparición de cirrosis y sus consecuentes complicaciones. La proteína secretada de tipo 2 relacionada con el dominio frizzled (sFRP2), ha sido descrita previamente en un modelo experimental de infarto de miocardio como la responsable de la regulación de la actividad procolágeno-C-peptidasa (pCP) que presenta la BMP1 (bone morphogenic protein 1), una metaloproteína tipo TLD. En experimentos in vitro, se ha observado que la administración exógena del recombinante de sFRP2 reduce la maduración del colágeno en células cardíacas.

Objetivos: Evaluar si sFRP2 está implicado en el remodelado tisular en la cirrosis experimental.

Métodos: El estudio fue realizado en 35 ratas con diferentes grados de fibrosis y 8 ratas control. La fibrosis-cirrosis fue inducida por inhalación de CCl₄ durante un período de entre 13 y 18 semanas y administración de fenobarbital en el agua de bebida. La fibrosis hepática se cuantificó mediante tinción de Sirius red. La expresión del mRNA del sFRP2 se evaluó mediante PCR a tiempo real en tejido hepático de rata y en hepatocitos (HEPG2) y células hepáticas estrelladas (LX2) humanas estimuladas por hipoxia (5% O₂) y por factores profibrogénicos y proinflamatorios (IL1 β , TNF α , TGF β , endotelina-1 (ET1), angiotensina-II (AII) y apelina). La expresión proteica de sFRP2 en hígado de rata se analizó por Western blot.

Resultados: Los animales se clasificaron en dos grupos: 1) las ratas con un área fibrótica < 10% se consideraron fibróticas, y 2) las ratas con un área fibrótica > 10% se clasificaron como cirróticas. La expresión del mRNA de sFRP2 es marcadamente superior en hígados de ratas cirróticas comparado con ratas fibróticas, por el contrario, los niveles de proteína presentaron un patrón opuesto al observado con el mRNA. El sFRP2 se encuentra expresado principalmente en LX2 y es prácticamente inapreciable en HEPG2. La hipoxia prolongada (12h) produce un aumento de la expresión de este gen así como los agentes profibrogénicos y proinflamatorios ET1, TNF α y TGF β .

Conclusiones: La secreción de sFRP2 aumenta tras la estimulación de las células hepáticas estrelladas y está estrechamente relacionada con la progresión de la fibrosis.

P-10. PAPEL PROTECTOR DE ID1 EN LA ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

S. Ferreira González^a, V. Fernández Ruiz^a, M. Vera Ugalde^a, M. Méndez Uria^a, I. Gil Bazo^b, A. Calvo González^b y J. Prieto Valtueña^a

^aDivisión de Hepatología y Terapia Génica; ^bDivisión de Oncología. Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona. España.

Introducción: La isquemia-reperfusión (I/R) es un procedimiento quirúrgico en el que se interrumpe el flujo sanguíneo durante un periodo de tiempo prolongado y después se reinicia. En el hígado este tipo de daño está implicado en el 10% de varias situaciones clínicas como en el trasplante hepático y la resección hepática. Los ratones deficientes para Id1 manifiestan defectos en la regeneración hepática tras una hepatectomía parcial. Hasta la fecha, no existen datos sobre la posible función protectora de Id1 en el fallo hepático por I/R.

Métodos: Se realizó una isquemia hepática segmental durante 30 minutos a ratones C57BL/6 sanos (WT: n = 5) y a ratones Id1^{-/-} (Id1KO: n = 5) seguida de una perfusión. Los animales se sacrificaron a los 30 minutos, 6h, 12h, 24h y 48h. Se recogieron sueros y biopsias hepáticas a distintos tiempos. Los animales control (Sham: n = 5) se manipularon de forma idéntica sin clamping vascular. Se determinó AST en suero y la expresión de Id1 por qPCR e inmunohistoquímica. A otro grupo de animales se les practicó la técnica del preconditionamiento (IP) que consiste en una breve isquemia (15 minutos) seguida de una breve perfusión (15 minutos) previa a la I/R. Se analizó la supervivencia de los animales WT e Id1KO en I/R.

Resultados: La isquemia-reperfusión produjo un incremento significativo de AST y la expresión de Id1 a las 6h tras la perfusión. La práctica de preconditionamiento adelantó los niveles de expresión de Id1 a tiempos tempranos tras la isquemia, incrementando además la expresión de Bcl-XL y disminuyendo los niveles de AST y caspasa-3 a las 48h después de la perfusión. El preconditionamiento no funcionó como estrategia protectora del daño en ratones deficientes para Id1, produciendo niveles elevados de AST, disminución de la expresión de Bcl-XL y un incremento de caspasa-3. La curva de supervivencia reveló que los animales Id1KO tienen mayor susceptibilidad al daño por isquemia-reperfusión muriendo significativamente antes que los animales WT.

Conclusiones: Los resultados muestran que Id1 posee función protectora frente al fallo hepático inducido por I/R.

P-11. REGULACIÓN DE NOS-3 POR ESTRÉS OXIDATIVO EN UN MODELO CELULAR DE DAÑO COLESTÁTICO

S. González^a, G. Ferrín^a, C.I. Linares^a, P. Aguilar^a, A. Fernández-Álvarez^b, M. Casado^b, J. Briceño^a, L. Casáis^a, J. Muntané^a, J.L. Montero^a y M. de la Mata^a

^aDepartamento de Hepatología. IMIBIC. CIBERehd. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^bInstituto de Biomedicina de Valencia. IBV-CSIC. Valencia. España.

Introducción: Durante la enfermedad hepática colestática, la acumulación excesiva de ácidos biliares hidrofóbicos ejerce un efecto citotóxico promoviendo la muerte celular y el desarrollo de daño tisular. El estrés oxidativo (EO) juega un papel fundamental en este proceso, promoviendo la aparición de fibrosis, cirrosis, hipertensión portal y fallo hepático crónico. Además, en modelos celulares de daño colestático, utilizando un conjugado del ácido quenodesoxicólico (sal biliar primaria), se ha establecido un papel citoprotector para el óxido nítrico (NO).

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo fue el estudio de la regulación de la óxido sintasa endotelial o de tipo-3 (NOS-3) en

un modelo celular de citotoxicidad por ácido glicolicoquenosoxicolico (GCDCA), y su relación con el EO y la muerte celular.

Métodos: Se realizó un estudio cinético (0-24 horas) de inducción de muerte celular por GCDCA (0,5 mM) en la línea celular de hepatocarcinoma humano HepG2, en el que el compuesto Mn (III) tetrakis (4-benzoic acid) porphyrinchloride (MnTBAP, 1 mg/mL) fue ensayado como molécula antioxidante. La detección de especies reactivas de oxígeno y la evaluación de muerte celular se realizó espectrofotométricamente mediante el empleo de las sondas 2,7-diclorofluoresceína diacetato y dihidroetidio, y a través de la activación de caspasa-3 y la liberación de lactato deshidrogenasa al medio extracelular, respectivamente. La actividad NOS se determinó de manera indirecta mediante la cuantificación de los nitritos y nitratos en el medio extracelular. La expresión de NOS-3 se midió por RT-qPCR y western-blot. La actividad del promotor de NOS-3 se evaluó mediante el ensayo de actividad luciferasa. La identificación de los factores de transcripción (FT) que pudieran participar en la regulación de NOS-3 en las condiciones establecidas, se realizó mediante el uso de diferentes programas de predicción de secuencias. Las técnicas de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) y western-blot fueron utilizadas para el posterior análisis de los mismos, siendo identificados los sitios de unión para cada uno de ellos en la región promotora.

Resultados: El daño hepatocelular inducido por GCDCA se asoció con un incremento del estrés oxidativo, una menor actividad del promotor de NOS-3, y una consecuente disminución de la expresión de NOS-3 y de la producción de NO celulares. Además, el tratamiento con GCDCA indujo el incremento de la expresión de los FTs cJun, cFos y SP1, y de su unión al promotor de NOS-3, así como de la fosforilación de JNK y ERK1/2. La alteración de estos parámetros fue prevenida por MnTBAP.

Conclusiones: La muerte celular inducida por GCDCA se asoció a una disminución de la expresión/actividad de NOS-3, mediada por estrés oxidativo. Este hecho fue relacionado con un incremento de la fosforilación de JNK y ERK1/2, y con una mayor unión de cJun, cFos y SP1 al promotor de NOS-3.

P-12. LA SOBREEXPRESIÓN DE LA ÓXIDO NÍTRICO SINTASA ENDOTELIAL INDUCE LA MUERTE CELULAR Y ALTERA LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA LÍNEA CELULAR HEPG2

C.I. Linares, G. Ferrín, S. González, P. Aguilar, A. Poyato, M. Rodríguez-Perálvarez, R. Ciria, J.L. Montero, J. Muntané y M. de la Mata

Departamento de Hepatología. IMIBIC. CIBERehd. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción: La inducción de la producción de óxido nítrico (NO) ha demostrado ser una estrategia terapéutica potencialmente útil para el tratamiento de la hepatocarcinogénesis experimental. Recientemente, hemos demostrado que la sobreexpresión estable de la óxido nítrico sintasa endotelial o de tipo-3 (NOS-3 o eNOS) incrementa la expresión de CD95 en la línea celular de hepatocarcinoma humano HepG2, haciéndola más susceptible a la muerte celular inducida por anti-Fas. Por otro lado, eNOS ha sido localizada en mitocondria y relacionada con el consumo de oxígeno celular dado que el producto de su actividad, el NO, ha demostrado ser un inhibidor del sistema de fosforilación oxidativa. El objetivo principal del estudio fue estudiar el efecto de la sobreexpresión de NOS-3 a nivel mitocondrial, en la línea HepG2 y en condiciones de muerte celular inducida por anti-Fas.

Métodos: El estudio se desarrolló a partir de la línea celular HepG2 transfectada de manera estable con el plásmido pcDNA4/TO (Invitrogen) conteniendo el cDNA de NOS-3 (ImaGenes). La muerte

celular se indujo con agonista anti-Fas (0,5 mg/mL; MBL) y fue evaluada a partir de la activación de las caspasas 3 y 9, y la liberación de citocromo c al citosol. En tales condiciones, se estudió la localización celular de NOS-3 mediante microscopía confocal, y mediante western-blot en mitocondrias aisladas por ultracentrifugación. Del mismo modo, se evaluaron la actividad de la cadena de transporte electrónico, los niveles de ATP y el estrés oxidativo celulares, mediante polarografía y espectrofotometría. Las modificaciones pos-traduccionales se valoraron por western-blot en la fracción mitocondrial.

Resultados: La sobreexpresión de NOS-3 se asoció a una mayor biogénesis mitocondrial, una mayor actividad de los complejos respiratorios II + III, un aumento de la producción celular de ATP y de ROS, y un incremento de la liberación citoplasmática de citocromo c. Del mismo modo, fue observado un aumento en la nitración de proteínas en la línea celular con sobreexpresión de NOS-3. Los experimentos de inmunolocalización mostraron que NOS-3 se sitúa principalmente en membrana plasmática y zona perinuclear, así como en membrana mitocondrial externa. En presencia de anti-Fas, se detectó un incremento de NOS-3 celular que coincidió con una menor localización de la proteína en la fracción mitocondrial. Del mismo modo, la presencia de anti-Fas se relacionó con una mayor actividad caspasa 3 y 9 asociada a la sobreexpresión de NOS-3.

Conclusiones: De acuerdo con estudios previos en células endoteliales, NOS-3 se localizó en mitocondria de células de hepatocarcinoma humano. La sobreexpresión de NOS-3 se relacionó con una mayor actividad mitocondrial y susceptibilidad a la muerte celular en presencia de anti-Fas.

P-13. LA AUSENCIA DE OSTEOPONTINA ALTERA LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

M. Núñez^a, W.K. Syn^b, O. Fresnedo^a y P. Aspichueta^a

^a*Departamento de Fisiología. Universidad del País Vasco. Bilbao. España.*

^b*Foundation for Liver Research. Institute of Hepatology London. Reino Unido.*

Introducción: La osteopontina (OPN), glicoproteína fosforilada identificada inicialmente en osteoblastos, participa en numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Su expresión aumenta en patologías hepáticas como la cirrosis y el hepatocarcinoma, caracterizando así la activación de procesos proliferativos.

Objetivos: Analizar si OPN está implicada en la regeneración hepática.

Métodos: Se ha empleado la hepatectomía parcial (70%) como inductor de la regeneración hepática en un modelo animal deficiente en OPN (OPN-KO). Se han determinado parámetros corporales, niveles de lípidos, actividad metabólica y expresión de genes relevantes.

Resultados: Se observa una recuperación prematura del índice hepático y un grado de fibrosis inferior en animales OPN-KO a las 48h posthepatectomía. Una de las adaptaciones metabólicas durante la regeneración hepática afecta a los niveles de colesterol que disminuyen progresivamente. La deficiencia de OPN provoca un aumento temprano en el colesterol esterificado, alteración que se asocia a cambios en la expresión de proteínas implicadas en el metabolismo de colesterol y ácidos biliares. A su vez, la carencia de OPN altera el ciclo de esterificación e hidrólisis de colesterol, promoviendo su disponibilidad para las vías secretoras.

Conclusiones: OPN está implicada en las adaptaciones del metabolismo de colesterol asociadas al proceso regenerativo hepático.

Subvencionado por GV (IT-336-10) y UPV/EHU (UFI11/20).

P-14. NUEVO MÉTODO PARA EL AISLAMIENTO DE CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO DE LAMINA PROPRIA DE COLON DE RATA

A. Bargalló^a, R. Morillas^{b,c}, M. Salas^{b,c}, C. Armengol^{b,c}, I. Serra^c, M.R. Sarrias^c, L. Abad^c, G. Òdena^d, R. Planas^{b,c} y R. Bartolí^{b,c}

^aHospital Moisès Broggi. Sant Joan Despí. España.

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

^cInstitut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

^dUniversity of North Carolina. Chapel Hill. NC. EE.UU.

Introducción: El aislamiento de células presentadoras de antígeno (PA) de lamina propia (LP) del colon es importante para el estudio de la respuesta inmunitaria del intestino ante fenómenos como la translocación bacteriana en la cirrosis hepática o la enfermedad inflamatoria intestinal. En la actualidad no existe ningún método para aislar células PA específico para modelos en rata y los protocolos estándar actuales para ratón o humano no garantizan una buena funcionalidad de éstas.

Objetivos: Establecer un nuevo protocolo de aislamiento de células PA, en concreto macrófagos y células dendríticas de LP de colon de rata y compararlo con un protocolo estándar para ratón.

Métodos: A partir de 2g de tejido colónico de ratas Sprague-Dawley se comparó un nuevo protocolo (A) con uno estándar (B). Protocolo A: dos predigestiones (eliminación de células epiteliales) seguido de digestión enzimática con Liberase + DNasa y mecánica con gentelmacs dissociator[®]. Protocolo B: dos predigestiones seguido de dos digestiones enzimáticas con collagenasa VIII + dispasa + DNasa y mecánica mediante filtro de 100 µm. Las suspensiones celulares obtenidas se lavaron y resuspendieron en medio RPMI. El recuento y viabilidad celular se determinaron con cámara de Neubauer y por citometría de flujo con tinción con CD11b.

Resultados: El número de células obtenido fue muy variable pero significativamente superior en el protocolo A; 2,9-5,4 × 10⁶ células/g en comparación con el B; 1,5-3,3 × 10⁶ células/g. La viabilidad de estas también fue superior en el protocolo A; 90-96% vs 70-85% en el B. Además, el tiempo utilizado fue menor en el protocolo A3h-3h: 30 min vs 4h-4h: 30 min en el protocolo B.

Conclusiones: Se ha optimizado un nuevo protocolo para aislar células PA de LP de colon de rata que, reduciendo el tiempo de procedimiento, mejora el rendimiento y la viabilidad celular. Este nuevo protocolo puede ser una herramienta importante para los estudios de la inmunidad del intestino en los modelos de rata.

Carcinoma hepatocelular

P-15. LA INHIBICIÓN DE LA POLI (ADP-RIBOSA) POLIMERASA-1 MEDIANTE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS FUNCIONALIZADAS CON ABT888 POTENCIA LA CITOTOXICIDAD DE TEMOZOLOMIDA EN LÍNEAS CELULARES DE HEPATOCARCINOMA

J.A. Muñoz-Gómez^a, J. López Viota^a, A. Carazo^a, L. Sanjuán-Núñez^{a,b}, A. Barrientos^a, S.M. Jiménez Ruiz^{a,b}, J. León^{a,c}, J. Casado^a, A. Ruiz-Extremera^{c,d,e} y J. Salmerón^{a,b,c}

^aUnidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

^bDepartamento de Medicina. Universidad de Granada. España.

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

^dUnidad de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

^eDepartamento de Pediatría. Universidad de Granada. España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial y carece de terapias potencialmente curativas, siendo el trasplante la más efectiva. Por lo tanto, son necesarias nuevas estrategias terapéuticas que establezcan una alternativa prometedora. Por otro lado, la proteína PARP-1, implicada en la reparación de daños en el ADN, se encuentra sobre expresada en el CHC y su inhibición mediante el empleo de inhibidores químicos puede aumentar el efecto citotóxico de agentes que inducen daño en el ADN. Además, su adhesión en nanopartículas magnéticas (NPMGs), potencialmente dirigibles a la célula tumoral, pueden constituir una estrategia terapéutica de gran interés.

Métodos: Las NPMGs se crearon a partir de un núcleo central de hierro y magnetita, recubierto de sílice y con una capa final de 3-aminopropyltrimethoxysilano (APTMS). Las características químicas del APTMS permitieron la inclusión conjunta de temozolomida (agente alquilante que produce daños en el ADN utilizada actualmente en ensayos clínicos fase I y II en CHC, TMZ) y del Inhibidor de PARP-1 (ABT888). El tamaño medio de las NPMGs sintetizadas fue de 30 nanómetros. Para el estudio de la efectividad de las NPMGs como transportadores de fármacos y de su toxicidad, se empleó la línea celular de CHC PLC-PRF-5.

Resultados: Mediante el análisis de imágenes de microscopía láser confocal hemos podido determinar que las NPMGs funcionalizadas son capaces de internalizarse en la célula tumoral, ejercer el efecto genotóxico asociado a la TMZ así como bloquear la activación de la actividad enzimática de la proteína PARP-1 por parte del agente ABT888. Además, las NPMGs funcionalizadas (TMZ = 100 µM, ABT888 = 10 µM) presentan una citotoxicidad 3 veces superior a la que presenta la TMZ sin vehiculizar (TMZ = 100 µM, p = 0,001) y de 1.54 veces comparado con el efecto de ambos fármacos sin funcionalizar a las mismas concentraciones (p = 0,02).

Conclusiones: Los fármacos TMZ y ABT888 pueden ser vehiculizados conjuntamente con el diseño de NPMGs empleado. Las NPMGs son capaces de entrar en la célula tumoral, liberar los fármacos e incrementar el efecto citotóxico producido por la TMZ y ABT888 sin funcionalizar.

P-16. IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES PLASMÁTICOS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR MEDIANTE ANÁLISIS PROTEÓMICO

I. Serra^a, J.M. Estanyol^b, M.R. Sarrias^c, S. Ragull^{a,d}, C. Huertas^e, M. Miquel^f, S. Coll^g, F. Pons^h, A. Rubinⁱ, R. Bartolí^{d,j}, A. Barriocanal^k, G. Òdena^{d,j}, X. Aldegue^e, R. Morillas^{d,l}, O. Bachs^b, R. Planas^{d,l}, M. Sala^{d,l} y C. Armengol^{a,d}

^aGrupo de Oncología Hepática. Fundación Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. España.

^bServicio de Proteómica. CCITUB. Universidad de Barcelona. España.

^cGrupo de Inmunidad Innata. Fundación Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. España.

^dCIBERehd.

^eServicio de Digestivo. Hospital Universitario Josep Trueta. Girona. España.

^fServicio de Digestivo. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell. España.

^gServicio de Digestivo. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^hServicio de Digestivo. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España.

ⁱServicio de Digestivo. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^jGrupo de Cirrosis Experimental. Fundación Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. España.

^kUnidad Polivalente de Investigación Clínica; ^lServicio de Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la principal causa de muerte en pacientes cirróticos. Por este motivo, estos pacientes se incluyen en un programa de vigilancia con ecografía semestral que permite detectar el tumor en estadio inicial, cuando es posible aplicar un tratamiento curativo. A pesar de ello, sólo el 40% se detectan en estadio inicial siendo además, la tasa de recidiva post-tratamiento muy elevada. Por este motivo, es necesario identificar marcadores para el diagnóstico y la detección de pacientes con riesgo de recidiva. Los marcadores actuales, como la alfafetoproteína, han demostrado ser poco útiles.

Objetivos: Estudiar el perfil proteico del plasma de pacientes cirróticos con y sin CHC para identificar biomarcadores diagnóstico y de invasividad tumoral.

Métodos: Se incluyeron 17 pacientes cirróticos (15 hombres, edad media: 70 años, 94% VHC, 88% Child A) de los cuales 10 presentaban CHC (BCLC 0/A, n = 5 y BCLC C/D con diseminación tumoral, n = 5). Para el análisis proteómico, 150 µg de proteína total, procedente de plasma deplecionado (kit ProteoPrep-20, Sigma-Aldrich), se fraccionaron por electroforesis y se digirieron enzimáticamente. El análisis proteómico se realizó mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (nanoHPLC/LTQ-VELOS-Orbitrap, Thermo fisher) y para la posterior identificación de proteínas se utilizó Sequest como motor de búsqueda.

Resultados: Se detectaron una media de 270 proteínas por muestra (tolerancia de masa: 75 ppm; confianza: 95%) con una correlación del 71-97% entre muestras de un mismo grupo. De éstas, 16 proteínas se identificaron como potenciales marcadores diagnóstico y 10 como posibles marcadores de invasión tumoral ($p < 0,005$; variación núm. espectros > 2).

Conclusiones: A partir del análisis proteómico del plasma se han identificado nuevos biomarcadores diagnóstico que, una vez validados en una cohorte más amplia, podrían ayudar a mejorar el manejo clínico del paciente con CHC.

P-17. ESTUDIO OBSERVACIONAL Y DE COSTES DEL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA PRECOZ EN PACIENTES CIRRÓTICOS: RESECCIÓN FRENTE A RADIOFRECUENCIA

R. Rota^a, J. Castellote^a, E. Dueñas^a, G. Ibáñez^a, A. López^a, R. Barranco^a, J.L. Nin^a, E. Ramos^a, C. Valls^b y X. Xiol^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Servicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Radiología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL. Barcelona. España.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio ha sido estudiar la evolución a largo plazo y el coste del tratamiento de pacientes cirróticos con hepatocarcinoma precoz no candidatos a trasplante hepático tratados con resección (CIR) o radiofrecuencia (RF).

Métodos: Estudio observacional. Durante el periodo 2006-2011, se han valorado en nuestro centro 525 pacientes con hepatocarcinoma, de los cuales 43 (8,2%) se han tratado quirúrgicamente y 73 (13,9%) con radiofrecuencia como tratamiento inicial. Hemos estudiado exclusivamente a aquellos pacientes cirróticos con un único nódulo < 4 cm y que fueran Child-Pugh A no candidatos a trasplante hepático. Se ha incluido 20 pacientes reseccionados y 59 tratados con radiofrecuencia. Se ha calculado la supervivencia actuarial, la supervivencia libre de enfermedad, los tratamientos sucesivos y el coste global del tratamiento durante todo el seguimiento en lo referente al tratamiento antitumoral. Se ha calculado el coste medio de la cirugía, la radiofrecuencia, la quimioembolización y el tratamiento con sorafenib en nuestro centro.

Resultados: El tiempo medio de seguimiento ha sido de 32 ± 19 meses. Los pacientes reseccionados son más jóvenes y tienen una cifra mayor de plaquetas y albúmina y menor de bilirrubina pero son comparables en el tamaño del nódulo, estadio Child-Pugh (5-6),

performance status y estadio del BCLC. La supervivencia actuarial en el grupo de CIR al año, tres y cinco años ha sido del 100%, 76,4% y 57,35% y en el grupo RF 94,4%, 64% y 55,4% respectivamente ($p = 0,55$). La supervivencia libre de enfermedad al año, tres y cinco años ha sido del 94,4%, 66,1% y 43,47% en el grupo CIR y del 91%, 52,4% y 37,5% en el grupo RF, respectivamente ($p < 0,39$). En el grupo CIR se trataron las recurrencias con 1 RF, 2 quimioembolizaciones y 3 tratamientos con sorafenib. En el grupo RF las recurrencias se trataron con 22 quimioembolizaciones, 7 RF y 1 paciente con sorafenib. El coste del tratamiento de todos los procedimientos fue de 2479 euros/paciente/año en el grupo CIR y de 1406 euros/paciente/año en el grupo radiofrecuencia.

Conclusiones: Los pacientes cirróticos Child A y con tumores únicos menores de 4 cm cuando tratados con resección quirúrgica o radiofrecuencia tienen una supervivencia actuarial y una supervivencia actuarial libre de enfermedad comparable. El coste del tratamiento total antitumoral por paciente y año de seguimiento es mayor en el grupo de cirugía.

P-18. VALIDACIÓN PROSPECTIVA Y TEMPORAL DE UN MODELO DE DESARROLLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON CIRROSIS

M. Pipa, M.L. González-Diéguez, V. Cadahía, C.A. Navascués, M. Varela, R. Velázquez y M. Rodríguez

Unidad de Hepatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Introducción: Aunque el cribado del carcinoma hepatocelular (CHC) está recomendado en todos los pacientes con cirrosis, existe cada vez más evidencia de que no todos superan el umbral de incidencia anual (1,5%) a partir del cual es coste-eficaz. El desarrollo y la validación de modelos predictivos puede ser útil para seleccionar pacientes con cirrosis que se beneficiarán de esos programas.

Objetivos: Validar de forma prospectiva en una nueva población un modelo previamente descrito (Hepatology. 2003;37:520-7), basado en una fórmula matemática que engloba 4 variables (edad = 55, presencia de anti-VHC, protrombina = 75% y plaquetas < 75.000) y que distribuye los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo de desarrollar CHC en los 4 años siguientes a su cálculo.

Métodos: De oct/99 a dic/11, 496 pacientes con cirrosis Child A/B (62% alcohólicas, 24% VHC, 10% VHB y 4% otras) fueron incluidos en un programa de vigilancia, basado en ECO y AFP cada 3/6 meses. Se recogieron básicamente variables demográficas, clínicas y analíticas, incluyendo las 4 incorporadas en el modelo. Las características basales fueron similares en la cohorte inicial y en la de validación, salvo para la proporción de pacientes con ascitis (1,9 vs 9,6% $p < 0,001$), con albúmina $< 4,5$ g/dl (78% vs 86%; $p = 0,002$), con AFP > 5 (31% vs 46% $p < 0,001$), con protrombina = 75% (61% vs 50%; $p = 0,001$) y con antiVHC positivo (32% vs 24%; $p = 0,054$). La probabilidad acumulativa de CHC se calculó mediante Kaplan-Meier y la comparación por log-rank. La capacidad discriminativa del modelo en la cohorte de validación fue estimada mediante curva ROC.

Resultados: Según el modelo, en la cohorte de validación 316 (63,7%) estaban en el grupo de bajo riesgo (= 2,33 puntos) y 180 (36,3%) en el de alto ($> 2,33$ puntos). Durante un seguimiento medio de $32,9 \pm 16,4$ meses, 10/316 (3,1%) pacientes en el grupo de bajo riesgo desarrollaron CHC durante los 4 años que siguieron a la inclusión, frente a 32/148 (21,6%) en el de alto riesgo ($p < 0,0001$; OR: 6,6; IC-95%:3,1-13,7). La probabilidad acumulativa de desarrollar CHC a los 4 años fue de 4,2% y 23,4% ($p < 0,0001$) respectivamente. La incidencia media anual fue de 1,2 (IC95%, 0,32-2,07) en el grupo de bajo riesgo y del 7,3 (IC95%, 3,7-10,6) en el de alto. El área bajo la curva ROC fue de 0,73 (IC95%: 0,64-0,82).

Conclusiones: En conclusión, el modelo previamente descrito demuestra en una cohorte independiente una buena capacidad para discriminar entre pacientes con bajo y alto riesgo para el de-

sarrollo de CHC durante los 4 años siguientes a su cálculo. Aunque la incidencia anual media en el grupo de bajo riesgo es inferior al dintel a partir del cual los programas de vigilancia se consideran coste-eficaces, el intervalo de confianza lo supera. Por ello, parece deseable el desarrollo y validación de modelos específicos para cada etiología de la cirrosis, que sean capaces de definir un grupo de bajo riesgo que pueda excluirse de los programas de vigilancia.

P-19. ¿SON EFICIENTES LOS CLUSTERS DE NANOPARTÍCULAS ENSAMBLADAS COMO VEHÍCULOS TRANSPORTADORES DE GEMCITABINA EN CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA?

J. López Viota^a, A. Carazo^a, J.A. Muñoz-Gámez^a, A.V. Delgado^b, L. Sanjuán-Núñez^{a,c}, J. León^{a,d}, P. Muñoz-de-Rueda^{a,d}, A. Ruiz-Extremera^{d,e,f} y J. Salmerón^{c,d,g}

^aHospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

^bDepartamento de Física Aplicada; ^cDepartamento de Medicina. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. España.

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

^eUnidad de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

^fDepartamento de Pediatría. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. España.

^gUnidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Introducción: La gemcitabina es un fármaco antitumoral utilizado en distintos tipos de tumores sólidos. Debido a que este fármaco muestra un periodo de vida corto, los niveles plasmáticos pueden caer rápidamente por debajo del umbral bajo el cual es efectivo. Esto hace que sea necesario administrar dosis altas y frecuentes, aumentando la posibilidad de sobredosis y efectos adversos. Considerando que la utilización de gemcitabina produce una elevación transitoria de las transaminasas (aproximadamente 70%), sin que se produzca un aumento evidente de la toxicidad hepática tras una exposición prolongada o con una dosis total acumulada, estudiaremos su efectividad como fármaco antitumoral in vitro en células de hepatocarcinoma. Los sistemas de liberación de fármacos con nanopartículas magnéticas pueden proporcionar un enfoque alternativo para la regulación de la biodisponibilidad de este y otros anti-neoplásicos.

Métodos: En este estudio se describe la síntesis de nanopartículas magnéticas ensambladas en clusters, utilizando multicapas sucesivas de ácidos poliacrílicos de alto peso molecular, quitosan y una capa final de ácido fólico. Basándonos en la carga superficial de las partículas, se ha diseñado de manera efectiva este nuevo tipo de transportador de fármacos antitumorales. La adsorción/absorción de fármaco se estudiará empleando métodos ópticos y electrocinéticos. Los experimentos in vitro realizados en células de hepatocarcinoma PCL-PRF-5, demuestran la efectividad de las nanoestructuras autoensambladas para la vehiculización de gemcitabina. Imágenes de microscopia confocal confirman la capacidad que poseen este tipo de nanoestructuras de vehiculizar, y de liberar el fármaco de manera controlada en la zona diana en menos de dos horas.

Resultados: Los estudios de viabilidad celular muestran que para una concentración de gemcitabina de 2,5 μ M, la efectividad de los clusters de nanopartículas es tres veces superior, comparada con el efecto producido por el fármaco libre.

Conclusiones: El fármaco antitumoral gemcitabina puede ser vehiculizado con el diseño de estas nanopartículas. Además, incluso para las concentraciones a las cuales las partículas por sí solas no son tóxicas, el efecto citotóxico mejora al ser vehiculizado, en comparación con el efecto producido por el fármaco libre.

P-20. ESTUDIO DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN Y DAÑO ENDOTELIAL TRAS LA RADIOEMBOLIZACIÓN DE TUMORES HEPÁTICOS

M. Iñarrairaegui^a, N. Fernández Ros^b, J.A. Páramo^c, D. D'Avola^a, I. Herrero^a, J. Quiroga^a, N. Varo^d, P. Sarobe^e, J.I. Bilbao^f, I. Domínguez^g y B. Sangro^a

^aUnidad de Hepatología. CIBERehd; ^bUnidad de Hepatología;

^cServicio de Hematología; ^dServicio de Bioquímica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

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

^fDepartamento de Radiología; ^gDepartamento de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: La radioembolización hepática (RE) puede seguirse de una activación de los mediadores de la inflamación y de un estado protrombótico que contribuya a la aparición de daño hepático en algunos pacientes.

Objetivos: Investigar un perfil de biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo, daño endotelial y hemostasia tras la RE y estudiar su relación con las alteraciones de la función hepática.

Métodos: Estudio prospectivo de 18 pacientes con tumores hepáticos primarios o secundarios tratados mediante RE. Se analizaron antes y a distintos tiempos después del tratamiento (24 horas, una semana, uno y dos meses) las siguientes variables: Malondialdehído (MDA), TNFalfa, TGFbeta, IL-6, FvW, F VIII, PAI-1, Proteína C, AT, test de generación de trombina (ETP), Inhibidor de la Fibrinolisis Activado por Trombina (TAFI), Metaloproteasas 9 y 10 y su inhibidor (TIMP1); pruebas de función hepática, aparición de ascitis y encefalopatía. Se midió también el flujo hepático eficaz mediante el aclaramiento de verde de indocianina basal y a dos meses. Para el análisis de los datos se emplearon los tests estadísticos habituales.

Resultados: Catorce pacientes presentaron HCC sobre cirrosis (BCLC A: 3, B: 3, C: 8) y 4 metástasis hepáticas. Tras la RE, se detectó un incremento de la bilirrubina (basal: 0,75 mg/dl, 2 meses: 0,91 mg/dl; $p = 0,01$), que no se acompañó de ninguna otra alteración clínica ni analítica de la función hepática. Sin embargo, se observó una disminución del flujo hepático eficaz (R15 basal: 10,7%; 2 meses: 21,8%, $p = 0,016$). En cuanto a los biomarcadores, se observó un aumento predominantemente tardío de FvW ($p < 0,001$ a 2 meses), Factor VIII ($p = 0,002$ a 2 meses) y del PAI 1 ($p = 0,001$ a 2 meses), no acompañados de un descenso paralelo en los niveles de AT ni de Proteína C. No se observaron cambios en las Metaloproteasas 9 y 10, pero sí un aumento de TIMP-1 ($p = 0,031$ a 2 meses). Además, se observó un aumento predominantemente precoz de algunos mediadores de la inflamación (IL 6, $p = 0,04$ a las 24 horas) y de estrés oxidativo (MDA $p = 0,019$ a las 24 horas). En el resto de parámetros analizados (TNFalfa, TGFbeta, ETP, TAFI) no se observaron diferencias significativas. No hubo diferencias en la activación de biomarcadores entre aquellos pacientes que presentaron reducción en el flujo hepático eficaz y los que no.

Conclusiones: La radioembolización puede seguirse de una activación precoz de la inflamación y del estrés oxidativo, y de un daño endotelial y alteración hemostática más tardío, que no parecen asociarse con cambios en la función hepática.

P-21. ÍNDICE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS (INL) COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA (HCC) TRATADO CON RADIOEMBOLIZACIÓN

A. Alzina^a, D. Martínez-Urbistondo^a, M. Iñarrairaegui^{a,b,c}, D. D'Avola^{a,b}, J.I. Bilbao^d, M. Rodríguez^e, J.I. Herrero^{a,b}, J. Quiroga^{a,b} y B. Sangro^{a,b,c}

^aUnidad de Hepatología; ^bUnidad de Hepatología. CIBERehd; ^cÁrea de Oncología HPB; ^dDepartamento de Radiología; ^eDepartamento de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: La inflamación subclínica tiene valor pronóstico en múltiples tumores. En el HCC, el INL ha demostrado ser predictor de supervivencia tras resección de HCC, trasplante, quimioembolización y radiofrecuencia local. No se han realizado estudios en pacientes tratados mediante radioembolización (RE) Objetivos Valorar el impacto pronóstico del INL previo al tratamiento del HCC mediante RE.

Métodos: Análisis retrospectivo de los 134 pacientes sometidos a RE entre 9/2003 y 2/2012, que no presentaban clínica infecciosa a la realización del hemograma de control previo, calculándose la supervivencia global y libre de progresión tumoral desde el día del procedimiento. La media de edad fue de 63 años. Se recogieron factores pronósticos conocidos: Estadio de Child-Pugh (A 94%), estadio BCLC (A 14,9%, B 51,5% y C 33,6%) y puntuación CLIP (0: 7,5%, 1: 41%, 2: 29,9% y 3-4: 21,6%). Antes del tratamiento 38,1% de los pacientes habían recibido otros tratamientos, principalmente embolización (20,9%). La mediana de seguimiento fue de 20,5 meses.

Resultados: Se dividió la muestra en dos grupos según INL (INL > 2 y INL < 2). El valor de corte se calculó mediante curva ROC. En términos absolutos, la supervivencia global fue significativamente favorable a aquellos pacientes que presentaban un índice menor de 2 ($p < 0,001$). Tras realizar análisis multivariante con el estadio de Child-Pugh y las escalas pronósticas BCLC y CLIP por separado, se demostró la significación estadística de ambas sin pérdida de la significación del INL (tabla) La capacidad pronóstica del índice para predecir la supervivencia libre de progresión no resultó significativa ni de forma aislada ni tras el ajuste multivariable (véase *tabla pig pag.*)

Conclusiones: El INL tiene capacidad pronóstica independiente de la supervivencia global en pacientes con HCC sometidos a tratamiento con RE.

P-22. RECURRENCIA TUMORAL EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO POR HEPATOCARCINOMA: SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

A. Díaz-Sánchez^a, A. Matilla Peña^b, O. Núñez Martínez^c, M. Salcedo Plaza^b, D. Rincón Rodríguez^b, M.L. Prieto Martín^d, I. Peligros^e, A. Colón Rodríguez^f, R. Campos Cantero^a, G. Clemente Ricote^b y R. Bañares Cañizares^b

^aSección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. España.

^bSección de Hepatología. CIBERehd. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. España.

^cSección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid. España.

^dServicio de Radiodiagnóstico; ^eServicio de Anatomía Patológica;

^fServicio de Cirugía General. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. España.

Introducción: La identificación de factores predictivos de recurrencia tumoral en los pacientes con trasplante hepático (TH) por hepatocarcinoma (CHC) permitiría modificar el manejo de estos pacientes. El objetivo fue evaluar la frecuencia y los factores predictivos de recurrencia tumoral en una cohorte consecutiva de pacientes trasplantados por CHC y seguidos a largo plazo.

Métodos: Entre enero 2000 y mayo 2010 fueron trasplantados 115 pacientes con diagnóstico preoperatorio de CHC. En 8 de ellos no se demostró tumor en el explante por lo que el análisis final se efectuó con 107 pacientes. Se realizó un análisis clínico-patológico valorándose mediante análisis de Cox uni y multivariado los factores predictivos independientes de recurrencia tumoral.

Resultados: La edad media fue de 58 (37-68) años y 83,2% hombres. El 60,7% con infección VHC. Grado A de Child-Pugh el 46,7%. Setenta y nueve pacientes (74%) fueron tratados del CHC previo al TH: 22 RF, 40 TACE, 4 alcoholización y resto combinación. La supervivencia global de los pacientes fue de 85%, 74%, 66% y 53% a 1, 3, 5 y 10 años respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 46 meses [1-150]. El CHC fue único en el 59% con tamaño tumoral total mediano de 3,5 cm [1-9]. Invasión vascular microscópica 10 pacientes (12%) y macroscópica 1 paciente (1%), encapsulación completa en 38% y satelitosis en 14%. Era moderadamente diferenciado en 74% y pobremente en 6%. De los pacientes tratados, en el 24% se consiguió necrosis completa tumoral. Se observó recurrencia en 14 pacientes (13,1%) de los cuales 86% eran VHC. En 10 pacientes (71%) la recurrencia fue metastásica y 2 (14%) con invasión portal, sin afectación inicial hepática en 5 de ellos. Cinco pacientes fueron tratados con Sorafenib, 4 resección quirúrgica de las metástasis o nódulos hepáticos y un paciente TACE. Nueve pacientes murieron en el seguimiento. La progresión tumoral fue la causa de muerte en todos ellos. Todas las recurrencias menos una fueron tardías (> 2 años) con una mediana de 27,6 meses [6-118]. En el momento de la recurrencia solo un paciente presentaba datos de cirrosis del implante por criterios macroscópicos. Se identificó como factor predictivo independiente de recurrencia la invasión microvascular (HR 3,8; IC 1-14; $p = 0,04$). Si tuviéramos en cuenta los pacientes con análisis de diferenciación tumoral en el explante (nódulos sin ne-

Regresión de Cox. Variable temporal: supervivencia global

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC95% para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Child	0,316	0,403	0,613	1	0,434	1,371	0,622	3,020
CLIP	0,298	0,117	6,521	1	0,011	1,348	1,072	1,695
NLratio2	0,723	0,237	9,268	1	0,002	2,06	1,294	3,280
IC95% para Exp(B)								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Child	0,487	0,420	1,347	1	0,246	1,627	0,715	3,703
CLIP	0,364	0,174	4,360	1	0,037	1,439	1,023	2,024
NLratio2	0,808	0,231	12,197	1	0,000	2,244	1,426	3,532

crosis total y tumor viable), las variables predictoras serían la etiología VHC (HR 6,8; IC 1-37; $p = 0,025$) y el grado de diferenciación (HR 20,5; IC 4-117; $p = 0,001$).

Conclusiones: En los pacientes trasplantados por CHC la recurrencia aparece de forma tardía, con gran agresividad y afectación metastásica, con escasa probabilidad de supervivencia. La invasión microvascular, el grado de diferenciación tumoral y la presencia de VHC predicen la aparición de recurrencia tumoral debiéndose desarrollar en estos pacientes estrategias de seguimiento y tratamiento específicas.

P-23. EL INCREMENTO DE LA EXPRESIÓN DE LA ISOFORMA DELTANP63/P73 Y LA REDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DE CD95 Y TRAIL-R1 SON MARCADORES DE MAL PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

J. Muntané^{a,b}, A.J. de la Rosa^{a,b}, A. Lovas^c, J.M. Álamo^{a,d}, C. Bernal^d, J. Serrano^d, G. Suárez^d, L.M. Marín^d, M. Müller^c, M.A. Gómez^{a,d} y F.J. Padillo^{a,d}

^aCIBERehd.

^bCirugía Oncológica, Terapia Celular y Trasplante de Órganos. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. España.

^cInternal Medicine I Department. Regensburg University Hospital. Regensburg. Alemania.

^dSección de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: La pérdida de heterozygosis de p53 es relevante en la alteración del ciclo celular, inestabilidad cromosómica y muerte celular. La expresión de p63 y p73 está adquiriendo gran relevancia como factor pronóstico de malignidad en el hepatocarcinoma (HCC). El objetivo del presente estudio es evaluar la correlación existente entre la expresión de las isoformas TA/DeltaN de p63/p73 y los receptores de muerte celular en la supervivencia de los pacientes con HCC.

Métodos: Se estudiaron muestras de HCC procedentes de 35 pacientes con infección por virus de la hepatitis C (VHC) (51%), hepatitis B (VHB) (26%) y alcohol (ETOH) (23%). La expresión de las isoformas TA/DeltaN de p63 y p73 y receptores de muerte celular (TNF-R1, CD95 y TRAIL-R1) se determinó por RT-PCR e inmunohistoquímica.

Resultados: La expresión de las isoformas TA/DeltaN de p63 y p73 en HCC con infección por VHB estaba incrementada (HCC diferenciado o reducida (HCC moderadamente diferenciado) en comparación con lo observado en las muestras procedentes de pacientes con infección por VHC y ETOH. La expresión de las isoformas DeltaN de p63 y p73, pero no las isoformas TA, se encontraron significativamente incrementadas en pacientes que fallecieron por recurrencia del HCC durante el periodo del estudio, y no relacionada con la enfermedad subyacente. Una correlación interesante se observó entre la expresión de p63/p73 y los receptores de muerte celular en HCC. En este sentido, la expresión de TNF-R1 y TRAIL-R1 en HCC diferenciado procedente de pacientes infectados por VHB estaba significativamente reducida comparada con los pacientes infectados por VHC y ETOH. No se observaron diferencias significativas en la expresión de CD95, TNF-R1 y TRAIL-R1 en relación con la etiología en los HCC moderadamente diferenciados. Se observó una drástica reducción de la expresión de CD95, TNF-R1 y TRAIL-R1 en las muestras de HCC que procedían de pacientes que habían fallecido por recurrencia del tumor durante el periodo de seguimiento.

Conclusiones: 1) El estadio diferenciado y moderadamente diferenciado del HCC en pacientes infectados por VHB incremento y redujo respectivamente, la expresión de p63 y p73 en relación con los pacientes infectados por VHC y con ETOH. 2) La expresión de las isoformas DeltaN de p63 y p73, pero no las isoformas TA, es un fac-

tor pronóstico negativo para la evolución del HCC independientemente de la etiología. 3) El HCC diferenciado en pacientes infectados por VHB mostró una expresión reducida de TNF-R1 y TRAIL-R1 en relación con la infección por VHC o ETOH. 5) La expresión reducida de CD95, TNF-R1 y TRAIL-R1 se relacionó con muerte del paciente por recurrencia del HCC independientemente de la etiología.

P-24. FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO

S. Pascual^a, J. Iruzun^b, P. Bellot^a, F. Carnicer^a, J.M. Palazón^a y J. Such^c

^aUnidad de Hepatología; ^bUnidad de Radiología Intervencionista. Hospital General Universitario de Alicante. España.

^cCIBERehd.

Introducción: Los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado, no susceptibles de tratamiento (tto) tienen un mal pronóstico a corto-medio plazo pero con una supervivencia variable en función de diferentes factores dependientes tanto de la carga tumoral como de la función hepática.

Objetivos: Determinar los factores que influyen en la sup de los pacientes con CHC avanzado no susceptibles de tto e identificar el subgrupo de pacientes con un mejor pronóstico.

Métodos: Entre enero de 1996 y mayo de 2012 se diagnosticaron de CHC 715 pacientes de forma consecutiva, de los cuales 248 no recibieron tto (34%). Se ha realizado un análisis de las variables clínico/analíticas relacionadas con la cirrosis y el HCC en este grupo de pacientes. El seguimiento se ha realizado hasta exitus ($n = 226$), pérdida en seguimiento ($n = 13$) o fin de estudio en nov 2012. Los resultados se expresan en mediana o media, según corresponda, para variables cuantitativas y valores absolutos o porcentajes para variables cualitativas. Se ha realizado un análisis univariante de la supervivencia empleando el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank para establecer diferencias. El análisis multivariante se realizó mediante el modelo de regresión de Cox.

Resultados: La mediana de edad (69 años P25 59 P75 76), la distribución por sexos (79% varones) y la etiología de la hepatopatía no difiere respecto al grupo de pacientes tratados ($p < 0,05$). Los niveles de AFP (mediana 61, P25 7, P75 1000) y el valor del MELD (10,9 DE 5,6) fueron más elevados en pacientes no tto así como el porcentaje de CHILD B-C (76%) y el performance status = 1 (61%) ($p > 0,05$). Tras la introducción del SOR el porcentaje de pacientes sin tto ha pasado del 39% al 28% ($p < 0,05$). La mediana global de sup de estos pacientes es de 4,1 meses (EE 0,6; IC95% 2,9-5,8). La mediana de sup es superior en pacientes CHILD A vs B-C (11,5 vs 3 meses), ausencia de TVP (5 vs 2,3 meses), PS = 1 (8,1 vs 2,3 meses), tumor único < 5 cm frente a tumor > 5 cm o multinodular (8,3 vs 2,3 meses), AFP < 61 (5,9 vs 2,9 meses), ausencia de ascitis (10,1 vs 2,9 meses) y sexo femenino (8,1 vs 3,2 meses). La etiología de la hepatopatía, la presencia de metástasis o el antecedente de encefalopatía no tuvo influencia en la sup. Los factores asociados una peor sup en el análisis multivariante han sido el PS = 1 y AFP elevada ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los pacientes con HCC avanzado tienen un mal pronóstico a corto plazo con una mediana de supervivencia de 4 meses. Las pacientes con CHILD A sin ascitis, del sexo femenino y con un buen PS presentaron las mejores tasa de supervivencia.

P-25. REALIZACIÓN DE BIOPSIA DEL HEPATOCARCINOMA ANTES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO: EFICACIA E INFLUENCIA EN LA RECURRENCIA TUMORAL

A. Díaz-Sánchez^a, A. Matilla Peña^b, O. Núñez Martínez^c, M. Salcedo Plaza^b, D. Rincón Rodríguez^b, J.M. Tellado^d, E. Ramón Botella^a, I. Peligros^f, R. Campos Cantero^a, G. Clemente Ricote^b y R. Bañares Cañizares^b

^aSección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. España.

^bSección de Hepatología. CIBERehd. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^cSección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid. España.

^dServicio de Cirugía General; ^eServicio de Radiodiagnóstico;

^fServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción: La realización de biopsia en pacientes con hepatocarcinoma (CHC) podría condicionar una siembra tumoral y por tanto un incremento del riesgo de recurrencia después de trasplante hepático (TH). El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia diagnóstica de la biopsia y la influencia en la aparición de recurrencia tumoral.

Métodos: Entre enero 2000 y mayo 2010 fueron trasplantados 115 pacientes con diagnóstico preoperatorio de CHC. En 8 de ellos no se demostró tumor en el explante por lo que el análisis final se efectuó con 107 pacientes. En 22 pacientes (20,6%) se realizó biopsia del CHC antes del TH, bien mediante punción aspiración con aguja fina o bien con biopsia con aguja gruesa (grupo 1) comparándose este grupo con los pacientes no biopsiados (grupo 2). La indicación de la biopsia se hizo de acuerdo a los criterios de la AASLD. El análisis de la influencia de la biopsia previa sobre la recurrencia tumoral se realizó mediante regresión de Cox. El seguimiento se realizó hasta mayo de 2012.

Resultados: La edad media fue de 58,8 (37,3-68,6) años; el 83,2% de los pacientes eran hombres y el 60,7% tenían infección por el VHC. Solo 5 pacientes fueron biopsiados posteriormente al año 2006. Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo, etiología y gravedad de la hepatopatía, características del CHC (número y tamaño de los nódulos, invasión vascular, satelitosis, encapsulación y grado de diferenciación) y valor de alfa-fetoproteína. Cuarenta y tres pacientes (40,2%) fueron tratados mediante técnicas percutáneas antes del TH: 34 pacientes radiofrecuencia y 9 alcoholización. El diagnóstico de CHC fue concluyente por la punción en el 55% de los pacientes, siendo sugestiva de CHC pero no concluyente en el 25%. En el 20% de los pacientes no se alcanzó diagnóstico histológico previo al TH. No se observaron complicaciones derivadas de la punción. La mediana de seguimiento fue de 46 (1-150) meses. Treinta y siete pacientes (34,6%) fallecieron durante el mismo. En 14 pacientes (13,1%) del global se produjo recurrencia tumoral, detectándose en 5 del grupo de biopsia. La realización de biopsia previa al TH no influyó en la recurrencia tumoral (HR 1,45; IC95% 0,4-4,7; $p = 0,5$). Cuando se incluyeron los pacientes que además habían recibido tratamiento percutáneo la probabilidad de recurrencia tumoral no se vio incrementada (HR 1,2; IC95% 0,4-3,6; $p = 0,7$). No se observaron diferencias en la supervivencia libre de recurrencia a los 5 años entre el grupo 1 (65%) y el grupo 2 (68,9%).

Conclusiones: La realización de biopsia del CHC antes del TH no condiciona un incremento de la recurrencia tumoral ni diferencias en la supervivencia libre de recurrencia tumoral respecto a los pacientes no biopsiados, pudiéndose considerar una técnica segura en el diagnóstico del CHC.

P-26. APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN LOS HOSPITALES DE LA COMUNIDAD DE MADRID DEL TRATAMIENTO CON QUIMIOEMBOLIZACIÓN EN EL HEPATOCARCINOMA EN ESTADIO INTERMEDIO

A. Matilla Peña^a, O. Núñez Martínez^b, A. Díaz Sánchez^c, F. Pons Renedo^d, M. Gómez Rubio^e, B. Polo Lorduy^f, J.L. Lledó^g, M. Trapero Marugán^d, J.M. Ladero Quesada^h, E. Poves Martínezⁱ, A. Ibáñez Pinto^j, A.M. Martín Algívez^k, M. Lozano Maya^l, R. González Alonso^m, B. Piqueras Alcolⁿ, L. González Moreno^o, C. Fernández Rodríguez^p y F. Gea Rodríguez^q

^aServicio de Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^bUnidad de Digestivo. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. España.

^cUnidad de Digestivo. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. España.

^dServicio de Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Hierro. Majadahonda. España.

^eServicio de Digestivo. Hospital Universitario de Getafe. España.

^fServicio de Digestivo. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

^gServicio de Digestivo. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

^hServicio de Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

ⁱServicio de Digestivo. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España.

^jUnidad de Digestivo. Hospital Universitario del Henares. Coslada. España.

^kServicio de Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^lUnidad de Digestivo. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

^mServicio de Digestivo. Hospital Universitario de Móstoles. España.

ⁿServicio de Digestivo. Hospital Universitario de Fuenlabrada. España.

^oServicio de Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^pServicio de Digestivo. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. España.

^qServicio de Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: La quimioembolización transarterial (TACE) es un tratamiento locorregional que consigue un aumento de la supervivencia del hepatocarcinoma (CHC) en estadio intermedio de la clasificación de Barcelona (BCLC). Si bien su uso está muy extendido se evidencia una gran heterogeneidad en su aplicación clínica lo que limita su análisis.

Objetivos: Describir el uso de la TACE en los hospitales de la Comunidad de Madrid (CAM).

Métodos: Se entregó una encuesta a los facultativos de los hospitales de la CAM implicados en el proceso asistencial de pacientes con CHC, diseñada para valorar aplicabilidad, indicaciones y protocolos de tratamiento. Se evaluaron los resultados de forma global y por complejidad hospitalaria (grupos A, B y C).

Resultados: Respondieron a la encuesta 17 hospitales de los 23 encuestados (Los 8 del grupo A, 7/8 del grupo B y 2/6 del grupo C). Ocho de los 17 hospitales tienen grupos multidisciplinares para manejo del CHC (5/8 grupo A, 3/7 grupo B y 1/2 grupo C). Todos los servicios de la CAM realizan TACE en el tratamiento del CHC, bien en su propio hospital (13/17) o con derivación a hospital de referencia (4/17: los dos del grupo C y 2/7 del grupo B). Todos los hospitales indican TACE si cumple criterios de estadio intermedio. El número de procedimientos es variable, en 3 centros se realizan > 50 anuales (2 del grupo A y 1 del grupo B), mientras que 6 no solicitan/realizan más de 10 anuales (4 del grupo B y los 2 del C). En 5 hospitales todos los procedimientos son con DCbeads, además este predomina en otros 6, mientras que la TACE convencional con lipiodol se usa exclusivamente en 1 centro y es la técnica más utilizada en otros 4 (en dos < 25% de los procedimientos con DCbeads). La mayoría de los centros realiza un esquema de tratamiento a demanda (12/17 centros) y en los 5 restantes siguen un esquema mixto (fijo inicial y posterior a demanda). El número de procedimientos medio por paciente es de 2 o 3 (9 y 6 centros, respectivamente). El tiempo medio desde el diagnóstico del CHC a la TACE no supera los 2 meses en 16 centros. La valoración de la respuesta en 11 hospitales se realiza por TC, en 3 por RNM y en los otros 3 de forma indistinta, siendo el tiempo hasta la exploración radiológica

de 4 o 6 semanas (10 y 6 centros). La respuesta radiológica es medida sin seguir criterios específicos en la mayoría de los centros (12/17), 5 centros, siendo 4 de ellos de hospitales del grupo A, evalúan respuesta radiológica por criterios estandarizados (mRECIST). En todos los centros ante fracaso de TACE se indica sorafenib en ausencia de contraindicación.

Conclusiones: Existe una gran heterogeneidad en la técnica angiográfica de la TACE entre centros de la CAM, pero se observa homogeneidad en la indicación y esquema de tratamiento. Los factores diferenciadores de los centros de mayor complejidad son un mayor volumen de procedimientos y una valoración de la respuesta radiológica más frecuentemente estandarizada.

P-27. EFECTO ANTIANGIOGÉNICO DE LA MELATONINA EN CÉLULAS HEPG2 POR INHIBICIÓN DE HIF1 ALFA Y STAT3

S. Carbajo Pescador, R. Ordóñez, J. González-Gallego y J.L. Mauriz

Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (HCC) es la quinta neoplasia más frecuente, y la tercera causa de muerte más común relacionada con el cáncer, caracterizándose por ser un tumor sólido con un importante aumento de la angiogénesis. Durante el desarrollo tumoral se llega a una fase con déficit de oxígeno durante la cual el factor de transcripción HIF1 alfa es co-activado por el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) induciendo la expresión del factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF). La melatonina, hormona de naturaleza indólica, ha demostrado tener una actividad oncostática en HCC y parece presentar algunas propiedades anti-angiogénicas en tumores sólidos similares.

Objetivos: Analizar el potencial efecto antiangiogénico de la melatonina sobre la ruta STAT3/Hif1 alfa/VEGF utilizando un modelo in vitro de HCC.

Métodos: Células HepG2 procedentes de una línea humana de HCC, tratadas con la concentración fisiológica (1nM) y la concentración farmacológica (1 mM) de melatonina en condiciones normoxia/hipoxia inducida por CoCl₂. La expresión génica de HIF1 alfa y VEGF se analizó por RT-qPCR y sus niveles proteicos, así como la fosforilación de STAT3, mediante Western blot. La localización celular de HIF1 alfa fue determinada por inmunofluorescencia y la interacción física entre Hif1-STAT3 mediante inmunoprecipitación. Además, se utilizó un inhibidor de fosfo-STAT3 para analizar si los efectos de la melatonina sobre HIF1 alfa y VEGF se debían a su capacidad para inhibir dicha proteína.

Resultados: La concentración farmacológica de melatonina (1 mM) fue capaz de reducir los niveles de VEGF. Este efecto parece estar asociado con la capacidad de melatonina para inhibir la translocación nuclear de HIF1 alfa y su interacción con el co-activador de la transcripción STAT3 en condiciones de hipoxia. En dichas condiciones, la melatonina inhibe la interacción física entre HIF1 alfa y su co-activador STAT3. Además, comprobamos que la melatonina se comportaba del mismo modo que el inhibidor de STAT3 sobre la ruta pro angiogénica STAT3/HIF1 alfa/VEGF.

Conclusiones: Estas evidencias apuntan a la melatonina como un poderoso agente anti-angiogénico en HCC, mediante la inhibición de la vía STAT3/Hif1 alfa/VEGF.

P-28. APLICABILIDAD DEL ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA CLASIFICACIÓN BCLC Y SU IMPACTO EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

M. Hernández Guerra, A. Hernández Camba, L. Arranz Hernández, A. Jiménez Sosa, V. Felipe Díaz, N. Hernández Álvarez, J.A. Díaz Acosta, M. Moreno Sanfeli y E. Quintero Carrión

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España.

Introducción: Los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma (HCC) sobre hígado cirrótico, se benefician del esquema diagnóstico-terapéutico del algoritmo BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Sin embargo, en la práctica clínica, no todos los pacientes pueden recibir el tratamiento recomendado, desconociéndose el pronóstico de los mismos. El objetivo de este estudio es evaluar el pronóstico de los pacientes con HCC en función de la aplicabilidad del tratamiento según las recomendaciones de la clasificación BCLC.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluye a 124 pacientes consecutivos (85% hombres, edad 66 ± 7 años), diagnosticados de HCC entre enero 2005 y agosto de 2012. Se recogieron los datos demográficos y las variables que intervienen en la decisión terapéutica según la clasificación BCLC. Se analizó el impacto del tratamiento recibido sobre la supervivencia a medio plazo mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: El 51% de pacientes se diagnosticaron en el programa de cribado. La etiología fue alcohol en 63%, VHC en 22%, VHB en 6% y otras en el 8%. El estadio Child-Pugh fue: A 62%, B 22% y C 12%; y el estadio BCLC: A 52%, B 16%, C 13% y D 18%. En 36 (29%) pacientes no se pudo aplicar el tratamiento propuesto por el algoritmo BCLC (80% en estadio A) debido a dificultades técnicas en 29 pacientes (48% inaccesibilidad, 4% comorbilidad, 7% flujo portal deficiente, 7% ascitis y 34% varias razones) y rechazo del tratamiento en 7 pacientes. La mediana del tiempo de supervivencia global por estadios BCLC fue de 65 (IC95%: 44-85) meses en pacientes con estadio A, 24 (IC95%: 19-28) meses en pacientes con estadio B, 7 (IC95%: 2-11) meses en pacientes con estadio C y 3 (IC95%: 1-4) meses en aquellos con estadio D. La supervivencia media fue similar entre los pacientes que siguieron el tratamiento recomendado en la BCLC y los que no lo hicieron (Estadio A, 65 meses (IC95%: 52-78) vs 51 meses (IC95%: 22-79); estadio B, 23 meses (IC95%: 18-29) vs 21 meses (IC95%: 17-24); estadio C 7 meses (IC95%: 3-11) vs 0 meses, respectivamente).

Conclusiones: Una tercera parte de pacientes con HCC no pueden recibir el tratamiento recomendado por la BCLC. La supervivencia a medio plazo (3-5 años) de los pacientes con estadio A y B que reciben un tratamiento diferente al recomendado por la clasificación BCLC es similar al de aquellos que siguen el tratamiento establecido por dicha clasificación.

P-29. HEPATOCARCINOMA EN EDAD AVANZADA. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

M.R. Rota^a, J. Castellote^a, E. Alba^b, J. Domínguez^b, C. Baliellas^a, C. Valls^b y X. Xiol^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático; ^bServicio de Radiología. IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. España.

Objetivos: Estudiar nuestra experiencia en el manejo del hepatocarcinoma en pacientes con 80 o más años.

Métodos: Estudio de cohortes. Se han estudiado la frecuencia, el tratamiento, y los resultados de los pacientes cirróticos de 80 o más años tratados en nuestro centro. Se han estudiado algunas variables pronósticas con prueba de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: Durante el período 2006-2011, hemos tratado 40 pacientes de 80 o más años (7,6% del total). La edad media fue $82,38 \pm 2,91$ (rango 80-92) y el 52,5% fueron mujeres. Los tratamientos iniciales utilizados fueron: radiofrecuencia (RF) en 5 casos, quimioembolización (QE) en 12 casos y sintomático en 23 casos. La supervivencia actuarial al año y tres años fue del 45,5% y 18,2% en el grupo sin tratamiento y del 86,7% y 58,3% en el grupo con RF o QE ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas comparando con los pacientes < 80 años tratados con RF o QE ($N = 216$, supervivencia actuarial al año y tres años, 88,5% y 51,8%, $p = 0,3$). Los pacientes Child A, performance status 0 y en estadio 0 o A del BCLC tuvie-

ron una supervivencia actuarial significativamente mayor. Los pacientes cuyos tumores se diagnosticaron en el curso de screening de HCC tenían una supervivencia mayor pero no estadísticamente significativa.

Conclusiones: Los pacientes de 80 años o más con Child A, performance status 0 y con tumores en estadio 0 o A del BCLB pueden beneficiarse de tratamientos como la radiofrecuencia y la quimioembolización con resultados comparables a los pacientes más jóvenes.

Complicaciones de la cirrosis

P-30. DETERMINACIÓN URINARIA DE NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN) EN PACIENTES INGRESADOS POR COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS, VALOR PREDICTIVO DE LA CAUSA Y GRAVEDAD DE LA INSUFICIENCIA RENAL Y LA MORTALIDAD

R. Barreto^a, C. Fagundes^a, R. Moreira^a, E. Rodríguez^a, R. Cela^a, E. Solà^a, M. Morales^b, I. Graupera^a, W. Jiménez^b, M. Guevara^a, V. Arroyo^a y P. Ginès^a

^aUnidad de Hepatología; ^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. España.

Introducción: La NGAL se expresa en el riñón como consecuencia de una lesión tubular. La determinación de NGAL en orina (NGAL-u) en población general de pacientes en el momento del ingreso hospitalario es útil para determinar la causa de la insuficiencia renal aguda (lesión tubular vs causa pre-renal) y la mortalidad intrahospitalaria. Existe muy poca información de NGAL-u en la cirrosis.

Objetivos: Investigar si la determinación de NGAL-u es útil para determinar la causa y la gravedad de la insuficiencia renal y evaluar el pronóstico de los pacientes con cirrosis.

Métodos: Estudio prospectivo de 265 pacientes consecutivos ingresados por complicaciones de la cirrosis. La insuficiencia renal aguda se definió utilizando el criterio AKI.

Resultados: De forma global, los pacientes con AKI presentaron niveles de NGAL-u superiores a los pacientes sin AKI (33 ng/mL (16-77) vs 81 ng/mL (30-157), [mediana y rango intercuartílico]; $p = 0,001$). Tomando como referencia el valor de 44 ng/mL (mediana de la serie) la mayoría de los casos de AKI en pacientes con NGAL-u = 44 ng/mL correspondieron a síndrome hepatorenal o AKI intrínseca (necrosis tubular aguda) (86%), mientras que la causa más frecuente en pacientes con NGAL-u < 44 ng/mL fue la pre-renal (72%). El nivel de NGAL-u = 44 ng/mL se asoció a una progresión más frecuente de AKI, más necesidad de diálisis y una mortalidad más elevada, tanto intrahospitalaria como a los 3 meses (23% vs 8% y 51% vs 24% respectivamente, $p < 0,01$). La NGAL-u fue un factor predictivo independiente de mortalidad a los 3 meses junto a la bilirrubina, el sodio sérico y la presencia de encefalopatía.

Conclusiones: La medición de NGAL-u en pacientes que ingresan por complicaciones de la cirrosis es útil no solo para ayudar a establecer la causa y la gravedad de la insuficiencia renal sino también como factor pronóstico. La NGAL-u tiene un valor pronóstico superior a la creatinina sérica. Si estos resultados se confirman, la NGAL-u debería incorporarse al proceso diagnóstico rutinario de los pacientes que ingresan al hospital por complicaciones de la cirrosis.

P-31. EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL TRATAMIENTO AGUDO COMBINADO DE UN BETABLOQUEANTE NO SELECTIVO Y DROXIDOPA EN RATAS CIRRÓTICAS

S. Rodríguez, I. Raurell, N. Ezkurdia, R. Esteban, M. Martell y J. Genescà

Laboratorio de Enfermedades Hepáticas. Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca (VHIR). Barcelona. España.

Introducción: La droxidopa, un precursor oral de la noradrenalina, mejora la hemodinámica y las alteraciones renales de las ratas con hipertensión portal sin modificar la presión portal. Los betabloqueantes no selectivos (NSBB) reducen la presión portal y previenen el sangrado por varices en pacientes cirróticos. La droxidopa podría ser un tratamiento efectivo para las alteraciones renales derivadas de la cirrosis hepática y podría administrarse a pacientes que ya están bajo terapia con NSBB.

Objetivos: Evaluar los efectos del tratamiento agudo combinado de un NSBB (carvedilol o propranolol) más droxidopa en la hemodinámica y la diuresis de ratas cirróticas por ligadura de colédoco (BDL).

Métodos: BDL de 4 semanas (con 30% de ascitis). Dos estudios agudos: 1) Droxidopa (20 mg/Kg) (Chelsea Therapeutics Inc.) o vehículo administrada oralmente a ratas BDL tratadas con carvedilol (2,5 mg/Kg) o vehículo 1h antes ($n = 7$, $n = 7$, $n = 6$, $n = 7$). 2) Droxidopa (25 mg/Kg) o vehículo administrada oralmente a ratas BDL tratadas con propranolol (25 mg/Kg) o vehículo 2h antes ($n = 8$, $n = 8$, $n = 7$, $n = 7$). Registro hemodinámico hasta las 2h post-tratamiento y obtención del volumen de orina al final del registro.

Resultados: Las ratas BDL tratadas con carvedilol más droxidopa no presentaron cambios en la presión arterial media (MAP) ni en la presión portal (PP) comparando con los vehículos; el flujo mesentérico (SMABF) y la resistencia mesentérica (SMAR) fueron similares a la de los animales tratados únicamente con carvedilol o con droxidopa sola, respectivamente. Por el contrario, el tratamiento con propranolol combinado con droxidopa disminuyó la PP (valor minuto 90: $15,22 \pm 0,50$ mmHg) comparado con los vehículos ($17,20 \pm 0,47$ mmHg, $p = 0,016$) y con droxidopa sola ($17,49 \pm 0,83$ mmHg, $p = 0,046$), acompañado de un bloqueo parcial del incremento de MAP provocado por la droxidopa. Además, la combinación propranolol más droxidopa disminuyó el SMABF e incrementó la SMAR de forma muy intensa y aditiva en comparación a cada droga por separado. El tratamiento previo con carvedilol bloqueó el efecto diurético de la droxidopa, mientras que la diuresis de 2h en los animales tratados con propranolol más droxidopa fue similar a la de los animales que recibieron droxidopa sola y superior a los vehículos.

Conclusiones: Mientras que la combinación de droxidopa con carvedilol no tiene efectos aditivos beneficiosos, la administración oral aguda de propranolol más droxidopa reduce la presión portal manteniendo y mejorando los efectos hemodinámicos y renales beneficiosos del tratamiento con droxidopa en ratas cirróticas. La adición de droxidopa al tratamiento estándar con propranolol podría mejorar las alteraciones hemodinámicas en pacientes cirróticos y compensar los posibles efectos indeseables de cada uno de ellos en pacientes con cirrosis avanzada.

P-32. PERFIL METABOLÓMICO DEL PRURITO DE LA COLESTASIS. EVALUACIÓN EN UNA SERIE DE PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

A. Parés^a, M. Pérez-Cormenzana^b, R. Mayo^b, A. Bennasar^a, A. Mas^a y A. Castro^b

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

^bOWLGenomics. Derio. España.

Introducción y objetivos: El prurito es un síntoma común y, en ocasiones, incapacitante en los pacientes con enfermedades colestásicas. Su patogenia es desconocida, pero recientemente se ha asociado con niveles aumentados de actividad autotaxina y de ácido lisofosfatídico. El papel de otras posibles moléculas es desconocida, y por ello hemos evaluado el perfil metabólico del

suero de los pacientes con cirrosis biliar primaria una enfermedad colestásica crónica que puede ocasionar prurito intenso y discapacitante.

Métodos: Se obtuvieron muestras de suero de 36 pacientes mujeres con cirrosis biliar primaria (CBP), 12 con prurito muy intenso y de 24 sin prurito, y de 10 controles sanos. Los pacientes recibían ácido ursodesoxicólico (13-15 mg/kg/d) y la duración de la CBP era similar en los dos grupos ($8,3 \pm 1,4$ años). La extracción de los metabolitos se llevó a cabo mediante el fraccionamiento de las muestras de suero en grupos de especies con propiedades fisicoquímicas similares. Todas las muestras fueron asignadas al azar antes del procedimiento de extracción de metabolitos y se utilizaron tres perfiles para: a) lípidos polares, no esterificados ácidos grasos, y ácidos biliares, b) aminoácidos, y c) lípidos apolares. Las determinaciones se realizaron por UPLC-ESI-QTOF-MS, "random forest" y análisis multivariado.

Resultados: En el suero de los pacientes con CBP se identificaron más de 400 metabolitos y el perfil fue claramente y significativamente distinto de los controles sanos. El perfil de aminoácidos fue similar en los pacientes con y sin prurito. El contenido total de los ácidos biliares no fue significativamente diferente entre pacientes con y sin prurito, pero tras el análisis detallado de este perfil se encontró un mayor contenido de ácido glicólico y taurocólico ($p < 0,03$) y niveles más bajos de ácido ursodesoxicólico y hiocólico ($p < 0,05$) en los pacientes con prurito. Estos pacientes con prurito tenían un contenido significativamente mayor de ceramidas ($p < 0,001$), lisofosfatidilcolinas ($p = 0,03$), fosfatidilcolinas ($p = 0,04$), y triglicéridos ($p < 0,05$) que los pacientes sin prurito. Por otra parte, el análisis detallado del perfil de lípidos identificó que los pacientes con prurito tenían niveles más altos de la mayoría de lisofosfatidilcolinas y fosfatidilcolinas y menor contenido de lisofosfatidilcolinas y fosfatidilcolinas y menor contenido de lisofosfatidilcolinas y fosfatidilcolinas. Los niveles séricos de ceramidas, esfingomielinas y diacilglicerofosfoinositol también fueron mayores en los pacientes con prurito.

Conclusiones: El análisis metabolómico de los pacientes con cirrosis biliar primaria y prurito se caracteriza por un marcado cambio del perfil lipídico, en particular en las ceramidas, esfingomielinas y lisofosfatidilcolinas, así como de cambios en algunos ácidos biliares. Este análisis metabolómico identifica un panel de biomarcadores que podría participar y contribuir en el conocimiento de la patogenia del prurito de la colestasis.

P-33. B. PSEUDOCATENULATUM CECT 7765 DISMINUYE LA INFLAMACIÓN Y LA INCIDENCIA DE TRASLOCACIÓN BACTERIANA EN EL HÍGADO DE RATONES CON CIRROSIS INDUCIDA POR ADMINISTRACIÓN ORAL DE TETRACLORURO DE CARBONO

A. Moratalla^{a,b}, I. Gómez-Hurtado^{a,b}, P. Zapater^{a,b}, G. Peiró^c, A. Moya^d, J.M. González-Navajas^{a,b}, J. Such^{a,b}, Y. Sanz^d y R. Francés^{a,b}

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

^bUnidad de Hepatología; ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. España.

^dGrupo de Ecofisiología Bacteriana. IATA-CSIC. Valencia. España.

Introducción: Durante el desarrollo de cirrosis se produce una disbiosis en el contenido intestinal asociado con la aparición de episodios de traslocación bacteriana. El uso de probióticos ha emergido como alternativa al uso de antibióticos en el control de estos episodios, al favorecer la homeostasis intestinal y evitar la generación de resistencias. Hipótesis y objetivos: la administración de *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 puede disminuir la inflamación hepática al mejorar la homeostasis intestinal impidiendo la traslocación de productos bacterianos. El objetivo es valorar el

grado de inflamación hepática durante la inducción de cirrosis experimental y su relación con la tasa de TB en el hígado de estos animales.

Métodos: Se indujo daño hepático crónico durante 16 semanas en ratones Balb/c mediante administración oral de CCl₄ dependiente del peso. Tras las 16 semanas, los animales fueron distribuidos en grupos para la administración de *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 (10E9 CFU/día/oral) o vehículo durante 1 semana. Posteriormente se realizaron laparotomías y se tomaron muestras de tejido hepático, contenido intestinal, GLMs y sangre. Se cuantificó el grado de fibrosis e inflamación hepática mediante histología y expresión de genes profibrogénicos TGF β -1, Procollagen α 1, TIMP-1 y MMP-2, expresión génica de TNF α , IL-10 y sus receptores y cuantificación de los niveles de malonil dialdehído (MDA). Finalmente se cuantificó la microbiota intestinal y se valoró la tasa de traslocación de DNA bacteriano en hígado, GLMs y sangre.

Resultados: 50 ratones fueron incluidos en el estudio. La histología y la expresión de genes profibrogénicos confirmaron el daño hepático en todos los animales, si bien aquellos tratados con bifidus disminuyeron significativamente el grado de severidad presente en los animales sin bifidus. La expresión génica de TNF α , TNFRI y TNFRII también fue significativamente menor en el hígado de ratones tratados con bifidus mientras que IL-10 e IL10R mostraron un aumento significativo en este grupo a lo largo del desarrollo de cirrosis. El grado de peroxidación lipídica (niveles de MDA) fue significativamente menor en animales que recibieron bifidus tanto en fibrosis moderada como severa. La composición de la microbiota intestinal mostró una reducción significativa del contenido en microorganismos gram-negativos en los animales tratados con bifidus ($p < 0,05$ en fibrosis moderada y severa). La tasa de traslocación de DNA bacteriano en animales con bifidus fue del 10% vs 30% en fibrosis moderada y del 15% vs 65% en fibrosis severa, comparado con los animales sin bifidus ($p = 0,001$). No se detectó traslocación de DNA de bifidus a GLMs ni sangre en ningún animal.

Conclusiones: La administración de *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 puede resultar útil en la prevención de episodios de traslocación bacteriana en pacientes con cirrosis.

P-34. EL BLOQUEO DEL RECEPTOR DE LA LEPTINA REDUCE LA RESISTENCIA VASCULAR INTRAHEPÁTICA Y LA PRESIÓN PORTAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE CIRROSIS

J. Gracia-Sancho, M. Gabriela Delgado, G. Marrone, A. Rodríguez-Vilarrupla, R. Deulofeu, J.G. Abalde, J. Bosch y J.C. García-Pagán

Laboratorio de Hemodinámica Hepática. Hospital Clínic. IDIBAPS. CIBERehd. Barcelona. España.

Introducción: El incremento de la resistencia vascular hepática, derivado de un elevado tono vascular y de fibrosis, es el factor primario en el desarrollo de hipertensión portal en la cirrosis. La leptina, hormona asociada a un descenso en la biodisponibilidad de óxido nítrico, a disfunción vascular y a fibrosis, se halla incrementada en pacientes con cirrosis. El presente estudio evaluó el posible rol de la leptina sobre la aumentada resistencia intrahepática de la cirrosis.

Métodos: Se caracterizaron los niveles circulantes de leptina (ELISA) y la expresión proteica hepática de su principal receptor (ObR) en ratas cirróticas por CCl₄ y en ratas control ($n = 8$ por grupo). Adicionalmente, ratas cirróticas fueron tratadas con un anticuerpo contra el receptor ObR (8 μ g/kg; i.v.; días alternos durante una semana) o su vehículo ($n = 12$ por grupo), en las que se evaluaron parámetros hemodinámicos hepáticos y sistémicos (presión arterial, presión portal y flujo sanguíneo portal), producción y biodis-

ponibilidad hepática de óxido nítrico (expresión de la forma activa de eNOS y su actividad enzimática, y niveles GMPc y de P-VASP, respectivamente), estrés oxidativo (tinción con dihidroetidio), niveles de nitrorosinación proteica (inmunohistoquímica) y fibrosis hepática (tinción con rojo de sirio y expresión de α -SMA y pro-colágeno I).

Resultados: Las ratas cirróticas presentaron niveles sanguíneos de leptina y expresión hepática de su receptor ObR significativamente superiores a ratas control. Aquellas ratas cirróticas que recibieron el anticuerpo anti-ObR mostraron una presión portal significativamente inferior a las ratas cirróticas tratadas con vehículo, que no se asoció a cambios en el flujo portal sanguíneo sugiriendo un descenso en la resistencia intrahepática. La mejoría en la presión portal se acompañó de un incremento en la biodisponibilidad de óxido nítrico y un descenso en los niveles de estrés oxidativo y nitrorosinación proteica. No se observaron cambios en la hemodinámica sistémica ni en el grado de fibrosis hepática.

Conclusiones: El presente estudio demuestra que el bloqueo de las vías de señalización dependientes de leptina reduce la presión portal en la cirrosis. Dicho efecto se debería a una reducción del tono vascular hepático mediado por óxido nítrico.

P-35. RESVERATROL MEJORA LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL INTRAHEPÁTICA Y REDUCE LA FIBROSIS HEPÁTICA Y LA PRESIÓN PORTAL EN RATAS CIRRÓTICAS

M. Di Pascoli, M. Diví, A. Rodríguez-Vilarrupla, E. Rosado, J. Gracia-Sancho, M. Vilaseca, J. Bosch y J.C. García-Pagán

Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. CIBERhd. Unidad de Hepatología. Universidad de Barcelona. España.

Introducción: El resveratrol, un polifenol que se encuentra en gran variedad de frutas, ejerce un amplio rango de efectos beneficiosos sobre el endotelio. Además, el resveratrol regula múltiples sustancias vasoactivas y disminuye el estrés oxidativo, factores responsables de la fisiopatología de la hipertensión portal.

Objetivos: Evaluar en ratas cirróticas por CCl₄ (CH) los efectos del resveratrol sobre la hemodinámica hepática y sistémica, la disfunción endotelial intrahepática y la fibrosis hepática.

Métodos: Se trataron ratas CH con resveratrol (10 mg/kg/day), o su vehículo, por vía oral durante 2 semanas. Posteriormente se midió in vivo la presión arterial media, la presión portal y el flujo portal. En hígados aislados y perfundidos, se evaluó la función endotelial mediante curvas de relajación a dosis crecientes de acetilcolina, la biodisponibilidad de óxido nítrico intrahepático y la producción de TXA₂. Finalmente, también se evaluó el grado de fibrosis (tinciones con Sirius Red y expresión génica de colágeno-1) y el grado de activación de las células hepáticas estrelladas (expresión proteica de actina de músculo liso, α SMA).

Resultados: La administración de resveratrol en ratas CH disminuyó de forma significativa la presión portal ($12,1 \pm 0,9$ vs $14,3 \pm 2,2$ mmHg en vehículo; $p < 0,05$) sin cambios significativos en la hemodinámica sistémica. La reducción de la presión portal se asoció a una mejor respuesta endotelio-dependiente a la acetilcolina, con un descenso en la producción de TXA₂. La disminución de la fibrosis, evidenciada mediante la tinción con Sirius Red y la expresión de colágeno-1, se asoció a un menor grado de activación de las células hepáticas estrelladas, tal y como evidenció la disminución de la expresión proteica de α SMA.

Conclusiones: La administración de resveratrol reduce la presión portal, la activación de las células hepáticas estrelladas y la fibrosis hepática, y mejora la disfunción endotelial hepática en ratas cirróticas, sugiriendo que el resveratrol puede ser útil como complemento dietético en el tratamiento de la hipertensión portal.

P-36. ESTUDIO MEDIANTE DENSITOMETRÍA Y ERGOESPIROMETRÍA DE LOS EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON CIRROSIS

E. Román Abal^{a,b,c,d}, M.T. Torrades^e, C. García-Picart^d, S. Herrera^d, A.M. Marín^d, M.T. Doñate^f, J. Malouf^g, L. Nacher^c, R. Serra-Grimal^f, C. Guarnier Aguilar^{a,c,d}, J. Córdoba^{a,h} y G. Soriano^{a,c,d}

^aCIBERhd.

^bEscola Universitària d'Infermeria EUI Sant Pau. Barcelona. España.

^cUnitat d'Hepatologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^dInstitut de Recerca IIB Sant Pau. Barcelona. España.

^eServicio de Medicina Física y Rehabilitación; ^fServicio de Cardiología; ^gServicio de Medicina Interna. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

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

Introducción: Los pacientes con cirrosis presentan con frecuencia disminución de la masa muscular, limitación funcional y alto riesgo de caídas. En un estudio piloto, observamos que un programa de ejercicio físico moderado asociado a aminoácidos ramificados es seguro, aumenta la masa muscular evaluada por antropometría, y mejora la tolerancia al esfuerzo estimada mediante el 6-min walk test en pacientes con cirrosis. No se ha determinado el efecto del ejercicio sobre la composición corporal y la capacidad funcional evaluadas con técnicas precisas, ni sobre el riesgo de caídas en estos pacientes.

Objetivos: Estudiar los efectos de un programa de ejercicio físico moderado sobre la composición corporal evaluada por densitometría, la capacidad funcional mediante ergoespirometría, y el riesgo de caídas evaluado mediante el Timed Up&Go test, en pacientes con cirrosis.

Métodos: Se han incluido 23 pacientes con cirrosis aleatorizados en: grupo ejercicio ($n = 14$, programa de ejercicio físico moderado) y grupo relajación ($n = 9$, programa de relajación). Los dos programas consistieron en sesiones de una hora 3 días/semana durante 12 semanas. Al inicio y al final del estudio se realizó una densitometría a todos los pacientes, y una ergoespirometría y el Timed Up&Go test solo a los pacientes del grupo ejercicio.

Resultados: Al final del estudio respecto al inicio, en el grupo ejercicio no se produjeron cambios en el peso ($-0,09$ kg, IC95% $-0,98$ a $1,16$, $p = 0,85$), pero sí se observó una disminución de la grasa corporal ($-0,90$ kg, IC95% $-0,46$ a $-1,34$, $p = 0,001$) y un aumento de la masa muscular ($1,05$ kg, IC95% $0,27$ a $1,82$, $p = 0,01$), la masa muscular apendicular ($0,38$ kg, IC95% $0,06$ a $0,69$, $p = 0,02$) y la masa muscular de las extremidades inferiores ($0,34$ kg, IC95% $0,10$ a $0,57$, $p = 0,008$). No se observaron cambios en el grupo relajación. En la ergoespirometría del grupo ejercicio aumentó el tiempo de esfuerzo total ($2,00$ min, IC95% $1,6$ a $2,83$, $p < 0,001$) y el tiempo de esfuerzo aerobio ($1,42$ min, IC95% $0,47$ a $2,38$, $p = 0,006$). El número de pacientes con limitación funcional evaluada mediante el consumo de oxígeno (VO_2 máx/kg peso) pasó de $10/14$ ($71,4\%$) al inicio a $6/14$ ($42,8\%$) al final del estudio ($p = 0,25$). Los pacientes del grupo ejercicio precisaron menos tiempo para realizar el test de riesgo de caídas Timed Up&Go al final del estudio respecto al inicio ($-0,50$ seg, IC95% $-0,12$ a $-0,87$, $p = 0,01$).

Conclusiones: Un programa de ejercicio físico moderado aumenta la masa muscular, disminuye la grasa corporal, y mejora el tiempo de esfuerzo aerobio y el test de riesgo de caídas en los pacientes con cirrosis.

P-37. LA RIFAXIMINA Y EL NORFLOXACINO REDUCEN DE MODO SIMILAR EL PORCENTAJE DE TRASLOCACIÓN MOLECULAR BACTERIANA, LA APARICIÓN DE ASCITIS Y LA MORTALIDAD EN RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

I. Gómez-Hurtado^{a,b}, P. Giménez^{a,b}, I. García^{a,b}, P. Zapater^{a,b,c}, J.M. González-Navajas^{a,b}, R. Francés^{a,c,d} y J. Such^{a,b,c}

^aCIBERehd.

^bUnidad de Hepatología. Hospital General Universitario de Alicante. España.

^cUniversidad Miguel Hernández. Elche. España.

^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. España.

Introducción: Las infecciones bacterianas suponen una complicación clínicamente relevante en la evolución de los pacientes con cirrosis. La traslocación de bacterias de origen entérico está implicada en la patogénesis de dichas infecciones, complicando el pronóstico de los pacientes. La descontaminación intestinal selectiva con norfloxacin (Nfx) es útil para prevenir infecciones bacterianas en los pacientes, pero la rápida aparición de resistencias invita a la búsqueda de terapias alternativas. La rifaximina (Rfx) es un antibiótico oral que presenta un amplio espectro frente a bacterias enteropatógenas. Su absorción en el tracto gastrointestinal es prácticamente nula, lo que favorece su elevada concentración en forma activa en la luz intestinal. En contraste con el Nfx, la Rfx no parece generar resistencias sobre la flora intestinal.

Objetivos: Comparar la eficacia de Nfx y Rfx en la prevención de episodios de traslocación molecular (TM) bacteriana en un modelo de rata cirrótica, la aparición de ascitis y la supervivencia de los animales antes de la laparotomía.

Métodos: Se consideró TM a la presencia de ADN bacteriano en ganglios linfáticos mesentéricos (GLM). Se indujo daño hepático progresivo en ratas Sprague-Dawley mediante administración oral de CCl₄. Tras ocho semanas desde el inicio de la inducción se dividió a los animales en tres grupos: animales con CCl₄ (grupo I, n = 31), CCl₄ + Nfx (5 mg/kg/día) (grupo II, n = 20) y CCl₄ + Rfx (20 mg/kg/día) (grupo III, n = 20). Se llevó a cabo una laparotomía cuando los animales estaban gravemente enfermos, hubieran desarrollado o no ascitis. Se aisló los GLMs y se determinó la tasa de traslocación de ADN bacteriano a GLMs en todos los animales.

Resultados: Se estudió finalmente 60 ratas. En el grupo I, el 93,75% de los animales desarrollaron ascitis, frente a un 91,6% en el grupo II y un 80% en el grupo III ($p < 0,05$, grupo III vs grupo I). La ascitis fue evidente en la semana 13 en el grupo I, y en las semanas 14 y 15 en los grupos II y III respectivamente (NS). La tasa de TM fue del 56,2% en el grupo I, y la administración de Nfx y de Rfx redujo esta tasa a un 41,6% y a un 30% respectivamente ($p < 0,05$, grupo III vs grupo I). La tasa de mortalidad, medida como el número de animales fallecidos tras comenzar con los diferentes tratamientos y antes de la laparotomía, fue del 38,5% en el grupo I y del 26,5% en los animales con antibiótico (23,5% en el grupo II (4/17), y 29,4% en el grupo III (5/17) (NS)).

Conclusiones: La administración de Rfx y de Nfx disminuye de modo similar la incidencia de TM, retrasa y disminuye la aparición de ascitis, y reduce la mortalidad en un modelo de inducción de cirrosis en ratas con CCl₄. Estos datos sugieren que la Rfx puede ser una buena alternativa al Nfx en la prevención de episodios de TM en pacientes con cirrosis.

P-38. INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES CARDÍACAS Y RESPIRATORIAS EN LA EVOLUCIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA EN LA CIRROSIS

O. Pavel^a, A. Ardévol^{a,b}, P. Huelin^a, I. Graupera^{a,b}, A. Colomo^a, M. Blasi^a, M. Concepción^a, V. Hernández-Gea^a, A. Bosch^c, C. Aracil^d, M. Poca^a, J. Gordillo^a, C. Guarner^e y C. Villanueva^{b,e}

^aUnitat d'Hepatologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^bCIBERehd.

^cBanc de Sang i Teixits. Barcelona. España.

^dHospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España.

^eHospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Introducción: La aparición de complicaciones como insuficiencia renal o infecciones bacterianas, empeora el curso de la hemorragia digestiva aguda en la cirrosis. La incidencia de complicaciones cardíacas y respiratorias durante la hemorragia digestiva aguda no es despreciable; sin embargo, la influencia de estos acontecimientos en la evolución del sangrado GI han sido poco estudiadas. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones cardíacas y respiratorias durante el episodio de hemorragia GI en cirrosis y su influencia en la evolución.

Métodos: Se registraron los acontecimientos inesperados de forma prospectiva durante el curso de la hemorragia GI en pacientes cirróticos incluidos previamente en un ensayo que comparaba estrategias liberales y restrictivas de transfusión (N = 277). Se evaluaron las complicaciones cardíacas y respiratorias, insuficiencia renal e infecciones bacterianas. Se comparó la incidencia de estos eventos con la observada en pacientes con hemorragia aguda sin cirrosis (N = 612). En pacientes con cirrosis se estudio la influencia de estas complicaciones sobre el fracaso terapéutico y la mortalidad a 6 semanas.

Resultados: Se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en 4% de los pacientes, síndrome coronario agudo 2% y arritmias 6%. Estas incidencias, así como la de insuficiencia renal aguda, fueron similares a las observadas en pacientes sin cirrosis. La incidencia de neumonía fue mayor en cirrosis (13% vs 5%, $p < 0,001$), así como la de otras infecciones bacterianas (29% vs 16%, $p < 0,001$). En pacientes con cirrosis, la tasa de fracaso terapéutico fue mayor en aquellos con ICC (50% vs 16%, $p = 0,004$), síndrome coronario agudo (50% vs 17%, $p = 0,06$), neumonía (29% vs 15%, $p = 0,04$), insuficiencia renal (32% vs 14%, $p < 0,001$) e infecciones bacterianas (29% vs 9%, $p < 0,001$). La probabilidad de mortalidad fue mayor en los pacientes con ICC (50% vs 13%, $p = 0,001$), síndrome coronario agudo (75% vs 3%, $p < 0,001$), neumonía (24% vs 13%, $p = 0,07$) insuficiencia renal (38% vs 7%, $p < 0,001$) e infecciones bacterianas (22% vs 8%, $p = 0,001$). En un análisis multivariante ajustado por Child-Pugh, el fracaso terapéutico, insuficiencia renal e infección bacteriana, ICC (HR = 2,8, IC95% = 1,5 a 5,4) y síndrome coronario agudo (RR = 4,2, IC95% = 1,9-8,9), pero no la neumonía, se asociaron con mortalidad.

Conclusiones: En pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva alta, la ICC, síndrome coronario agudo y neumonía se asocian a fracaso terapéutico y aumento del riesgo de mortalidad.

P-39. LOS PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA TIENEN ALTERADO EL "MISMATCH NEGATIVITY" Y ESTA ALTERACIÓN PREDICE LA DISMINUCIÓN DE LA CAPACIDAD DE ATENCIÓN

V. Felipo^a, J.F. Ordoño^b, A. Urios^c, C. Giménez-Garzo^a, M.J. Andrés Costa^c, O. González-López^b, A. Wassel^d, R. Giner Duran^b, M.A. Serra^d y C. Montoliu^c

^aCentro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. España.

^bServicio de Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

^cFundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Valencia. España.

^dGrupo de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico de Valencia. España.

Un 30-50% de los pacientes cirróticos sin síntomas de encefalopatía hepática (EH) clínica presentan encefalopatía hepática mínima

(EHM) con deterioro cognitivo leve. La EHM reduce la calidad de vida, aumenta el riesgo de padecer accidentes, predice la aparición de EH clínica y se asocia a una reducción del periodo de vida. El procedimiento de referencia para detectar la presencia de EHM es la batería de tests psicométricos conocida como “psychometric hepatic encephalopathy score” (PHES). Una de las primeras alteraciones neurológicas que presentan los pacientes con EHM son deficiencias en la atención. Los mecanismos responsables no se conocen. El “mismatch negativity” (MMN) es un potencial evocado auditivo que refleja el disparo o inicio del proceso de atención. Los pacientes con esquizofrenia presentan déficits de atención y cognitivos que se reflejan en alteraciones en el MMN. Propusimos la hipótesis de que los pacientes con EHM, de modo similar a los de esquizofrenia, deben presentar alteraciones en el MMN relacionadas con los déficits de atención. Los objetivos de este estudio eran estudiar si: a) el MMN está alterado en los pacientes cirróticos con EHM en comparación con pacientes sin EHM b) el MMN cambia en paralelo con la EHM y/o la habilidad en los tests de atención en un estudio longitudinal siguiendo a los mismos pacientes c) el MMN predice la habilidad para realizar tests de atención y/o la batería PHES. Analizamos el MMN y realizamos tests de atención y de coordinación en 34 sujetos control, 37 pacientes cirróticos sin EHM y 23 con EHM. Los pacientes con EHM realizaron peor los tests de atención selectiva y sostenida y de coordinación bimanual y visuo-motora. El área del MMN está disminuida en pacientes con EHM pero no en los pacientes sin EHM. Análisis de regresión logística muestran que el área del MMN predice la capacidad para realizar los tests de atención pero no los otros tests. Realizamos un estudio de seguimiento de los pacientes. Cuatro pacientes que mostraban EHM en el primer estudio habían mejorado en el segundo estudio y no presentaban EHM. La realización de tests de atención y el área del MMN mejoraron en paralelo. Estos datos indican que el análisis del MMN es útil para identificar, utilizando procedimientos de rutina en servicios de neurofisiología, déficits de atención en pacientes con EHM. Además proporcionan las bases para iniciar el estudio de los mecanismos responsables de los déficits de atención en EHM. El esclarecimiento de estos mecanismos puede permitir diseñar tratamientos para eliminar los déficits de atención.

P-40. EFECTO HEPATOPROTECTOR DE LAS NANOPARTÍCULAS EN RATAS TRATADAS CON CCL4

D. Oró^a, G. Fernández-Varo^{a,b}, E. Casals^c, G. Casals^a, B. González de la Presa^a, V. Puentes^c y W. Jiménez^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. España.

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

^cInstitut Català de Nanotecnologia (ICN). Bellaterra. España.

Introducción: La respuesta inflamatoria tiene una función central en la patogénesis de la cirrosis. Las nanopartículas (NPs) tienen una estructura electrónica única debida principalmente a su gran relación superficie-volumen y a que poseen zonas reactivas en su superficie capaces de captar radicales libres. Estas NPs podrían tener capacidad protectora celular y tisular frente a la inflamación gracias a su propiedad regenerativa de captación de radicales libres.

Objetivos: Analizar los efectos de las NPs en la inflamación, hemodinámica sistémica, presión portal y en la fibrosis hepática, así como analizar la distribución tisular y la excreción de NPs en un modelo de rata con fibrosis hepática.

Métodos: Para llevar a cabo este estudio se utilizaron 48 ratas macho Wistar. La fibrosis fue inducida mediante inhalación de CCl₄ durante 16 semanas. Después de 8 semanas de inducción a fibrosis, se repartieron las ratas en dos grupos al azar, vehículos (n = 24) y

tratadas (n = 24). Se administraron las NPs (0,1 mg/kg) o el vehículo dos veces por semana durante dos semanas por vía intravenosa, sin interrumpir la inhalación de CCl₄. Tras 16 semanas de inducción a fibrosis se midió la presión arterial media (PAM), la presión portal (PP) y la frecuencia cardíaca (FC) en todos los animales. A continuación se recogió una muestra de sangre para medir los parámetros estándar de la función hepática y renal. Los animales fueron sacrificados mediante sobredosis de isoflurano y se recogieron biopsias de hígado, riñón y pulmón. Adicionalmente, se analizó la distribución de NPs con espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento Inductivo (ICP-MS). El contenido hepático de colágeno fue analizado por tinción Sirius Red.

Resultados: La mayor concentración de NPs fue encontrada en el hígado (1.747 µg NPs/kg órgano), seguido del riñón (351,7 µg NPs/kg órgano) y por último los pulmones (285,7 µg NPs/kg órgano). La excreción de NPs fue principalmente por vía fecal. Se observó una disminución significativa de la presión portal en las ratas fibróticas tratadas con NPs en comparación con las del grupo vehículo (8,3 ± 0,4 mmHg vs 9,8 ± 0,4 mmHg respectivamente, p < 0,05). No se observaron diferencias significativas en la función hepática y renal, ni en el porcentaje de área fibrótica en las ratas tratadas en comparación con las que recibieron el vehículo.

Conclusiones: Las NPs se dirigen selectivamente al hígado y residen en él durante al menos dos meses. Los resultados también revelaron que estas NPs son inocuas para los animales. Finalmente, este novedoso tratamiento mejora la hemodinámica esplácnica moderadamente aunque significativamente mediante la reducción de la presión portal.

P-41. LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA TRAS EL TRATAMIENTO CON PEGINTERFERÓN ALFA2A Y RIVABIRINA REDUCE EL GRADIENTE DE PRESIÓN PORTAL Y PREVIENE EL DESARROLLO DE DESCOMPENSACIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA VHC

S. Lens^a, D. Rincón^b, M. García-Retortillo^c, A. Albillos^d, J.L. Calleja^e, R. Bañares^b, J.G. Abraldes^a, J. Bosch^a, J.M. Sánchez-Tapias^a, X. Forns^a y J.C. García-Pagán^a

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

^bServicio de Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^cUnitat de Hepatologia. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^dUnidad de Hepatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

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

Introducción: En pacientes con cirrosis hepática por virus C, la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (Gradiente presión portal -GPP > 10 mmHg) se asocia a mayor riesgo de descompensación y peor pronóstico. El tratamiento antiviral con peginterferón y ribavirina se ha asociado a un efecto beneficioso sobre el GPP.

Objetivos: Evaluar el efecto del tratamiento antiviral sobre el GPP en pacientes con cirrosis por VHC así como la relación de éste con la respuesta virológica sostenida (RVS) y la aparición de descompensaciones y supervivencia a largo plazo.

Métodos: En 61 pacientes con cirrosis hepática por VHC compensada se realizó un estudio hemodinámico pretratamiento antiviral con peginterferón y ribavirina. El GPP se determinó nuevamente a los 6 meses de la finalización del tratamiento (GPP final) en 55 pacientes. Se recogieron los eventos clínicos durante un seguimiento medio de 7 años (rango 1,8-8,6).

Resultados: Recibieron tratamiento antiviral 61 pacientes con cirrosis hepática VHC, 70% varones, edad media 52 años (rango 35-68), 92% genotipos 1 o 4 y 67% naïve. El GPP basal mediano fue de 12 mmHg (4,5-24), siendo = 10 mmHg en 46 pacientes. 21 pacientes

(34,4%) alcanzaron RVS, su GPP basal era menor que en los que no alcanzaron RVS (no-RVS) aunque la diferencia no fue significativa; $11,3 \pm 4,2$ vs $12,7 \pm 4,6$ mmHg ($p = 0,28$). En el análisis multivariado, el genotipo fue la única variable predictiva independiente de RVS ($p = 0,03$), el GPP mostró una tendencia que no fue significativa ($p = 0,07$). El GPP se redujo significativamente en los pacientes con RVS (de $11,3 \pm 4,2$ a $9,8 \pm 4,6$ mmHg; $p = 0,014$), pero no en los no-RVS (de $12,7 \pm 4,6$ a $12,4 \pm 5,7$ mmHg; $p = 0,46$). Durante el seguimiento 17 pacientes (28%) presentaron descompensación clínica (9 hepatocarcinoma, 3 ascitis, 2 hemorragia por hipertensión portal, 2 peritonitis bacteriana espontánea y 1 encefalopatía hepática), 6 fallecieron y 5 fueron trasplantados. La probabilidad actuarial de mantenerse libre de descompensación a los 5 años fue significativamente mayor en el grupo RVS que en el no-RVS (90% vs 70%, $p < 0,03$). También la supervivencia libre de trasplante hepático a los 5 años fue superior en el grupo RVS (95% vs 80% en no-RVS; $p = 0,07$). En el análisis multivariado el GPP final fue la única variable predictiva de no presentar descompensación clínica ($p = 0,001$) y de supervivencia libre de trasplante ($p = 0,004$).

Conclusiones: En pacientes con cirrosis hepática VHC en tratamiento antiviral, el GPP al final del tratamiento es la única variable predictiva del riesgo de presentar descompensación clínica y de supervivencia libre de trasplante.

P-42. VALOR DEL SANGRADO ACTIVO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CIRRÓTICOS CHILD-PUGH B CON HDA POR VARICES ESOFÁGICAS

J. Castellote, A. Girbau, R. Rota, E. Dueñas, C. Baliellas y X. Xiol

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Servicio de Aparato Digestivo. IDIBELL. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.

Introducción: El sangrado activo se ha descrito como factor pronóstico en los episodios de HDA por varices esofágicas. Recientemente se ha propuesto la colocación de una DPPI precoz en los pacientes que son Child-Pugh B (CPB) y sangran activamente en el momento de la endoscopia.

Objetivos: Estudiar la evolución de los pacientes cirróticos CPB ingresados en nuestro servicio y definir factores pronósticos.

Métodos: Estudio de cohortes. Durante 2006 y 2011, ingresaron en nuestro centro 299 episodios de HDAxVVEE, 48 CPA (16,6%), 153 CPB (52,9%) y 88 CPC (30,4%). Se han incluido 103 pacientes consecutivos CPB con un primer episodio de HDA por VVEE. Hemos estudiado variables demográficas, analíticas y del episodio de sangrado. Hemos definido sangrado activo como presencia de sangrado procedente de las varices esofágicas durante el curso de la exploración endoscópica.

Resultados: El fracaso del tratamiento, la mortalidad a los 42 d. y la supervivencia actuarial al año fue de 4/35 (11,4%), 4/35 (11,4%) y del 64,7% en el grupo de sangrado activo y de 4/67 (6%), 6/67 (9%) y del 78,5% en el grupo sin sangrado activo (NS.) Cuando se excluyeron aquellos pacientes difícilmente tratables con DPPI (> 75a, HCC > Milan, creat > 3 mg/dL) estos datos fueron 3/20 (15%), 1/20 (5%) y 90% en el grupo de sangrado activo y de 3/53 (5,7%), 2/53 (3,8%) y 90,2% en el grupo sin sangrado activo (NS). La edad, la trombosis portal, el hepatocarcinoma y la presencia de ascitis se asocia de forma estadísticamente significativa con la mortalidad a los 42 días. En el estudio multivariante solo la presencia de ascitis se asoció a la mortalidad a los 42 días (OR 13,65; 1,40-133,21).

Conclusiones: El sangrado activo en el momento de la endoscopia no se asocia significativamente al fallecimiento a las 6 semanas ni a la supervivencia al año de seguimiento. La presencia de ascitis se asocia a la mortalidad a los 42 d. Es necesario definir mejor a los escasos pacientes cirróticos Child-Pugh B que sangran por varices esofágicas y puedan beneficiarse de un DPPI precoz.

P-43. ESTUDIO SOBRE LA INFLUENCIA DEL SHUNT PORTOSISTÉMICO ESPONTÁNEO EN LA EVOLUCIÓN NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

V. Ortega Quevedo^a, J. Cabrera Cabrera^b, D. Fiuza Pérez^c, C.R. Hernández Socorro^d y M.A. García Bello^c

^aServicio de Digestivo; ^bDepartamento de Hepatología; ^cUnidad de Investigación; ^dServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Dr. Negrín. Gran Canaria. España.

Introducción: A pesar de los avances realizados en las últimas décadas en el diagnóstico y manejo de las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, el papel pronóstico del shunt portosistémico espontáneo no ha sido demostrado de una forma convincente. Nos planteamos evaluar la relación del shunt portosistémico con el grado de insuficiencia hepática, la aparición de ascitis, sangrado por varices esofágicas y encefalopatía hepática, además de su posible influencia en el diámetro y flujo de la vena porta.

Objetivos: Comparar el antecedente de encefalopatía portosistémica y de sangrado digestivo por hipertensión portal en los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico espontáneo. Comparar las características clínicas de los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico espontáneo. Comparar el diámetro de la vena porta y la dirección del flujo portal en ambos grupos de pacientes. Comparar la probabilidad de desarrollar insuficiencia hepática, encefalopatía hepática y sangrado digestivo por hipertensión portal en los pacientes con cirrosis hepática con y sin shunt portosistémico, así como la mortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo caso-control. La población diana del estudio han sido 154 pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal que realizaron seguimiento periódico de su enfermedad en la consulta de Hepatología del Hospital Doctor Negrín de Las Palmas de Gran Canaria durante el periodo comprendido entre Enero 2000- Diciembre 2010. Se dividieron 2 grupos según la presencia o no de shunt portosistémico espontáneo identificado mediante pruebas de imagen. Los pacientes del Grupo Control se parearon con los pacientes del Grupo Casos de forma que tuvieran el mismo sexo y similar edad, etiología de la cirrosis y estadio Child-Pugh. Se recogieron características clínicas y ecográficas de los pacientes tanto en el momento basal como durante el seguimiento y se analizaron los datos mediante el programa estadístico SPSS 15.0.

Resultados: Se identificaron 77 pacientes con shunt portosistémico espontáneo con características epidemiológicas similares a 77 pacientes sin shunt portosistémico espontáneo. En el momento basal, el grupo con shunt portosistémico presentaba en comparación con el grupo sin shunt portosistémico; una puntuación MELD mayor ($11,7 \pm 3,6$ vs $10,4 \pm 3,7$, $p < 0,001$), antecedente de encefalopatía crónica con mayor frecuencia (22,1% vs 10,4%, $p = 0,049$) y mayor frecuencia de alteraciones en el flujo portal (29,8% vs 5,7%, $p = 0,015$). Durante el seguimiento, el grupo con shunt portosistémico presentó en comparación con el grupo sin shunt; peor función hepática (medido con la clasificación del Child-Pugh y con la puntuación MELD), mayor riesgo de presentar encefalopatía crónica (OR 2,57 IC95% 1,26-5,25), mayor riesgo de desarrollar trombosis portal (OR 5 IC95% 1,13-22) y mayor riesgo de muerte (OR 2,1 IC95% 1,01-4,39).

Conclusiones: 1 El desarrollo de un shunt portosistémico espontáneo masivo en el curso de la cirrosis hepática se puede considerar un acontecimiento con implicaciones pronósticas negativas. 2. El desarrollo de un shunt portosistémico espontáneo masivo, en pacientes cirróticos, favorece el desarrollo de trombosis portal. 3. Los pacientes con cirrosis hepática y circulación colateral portosistémica masiva presentan una progresión más rápida hacia la insuficiencia hepática y mayor riesgo de mortalidad. 4. El desarrollo de tales complicaciones están tan directamente relacionadas con el

pronóstico de estos pacientes que deben ser ratificadas por un estudio de seguimiento protocolizado, que nos permita seleccionar entre los pacientes portadores de este shunt masivo las indicaciones precisas y el momento óptimo para proceder al cierre del shunt. Lo que incluye la investigación de los refinamientos técnicos necesarios para dar máxima seguridad al procedimiento y mayor rendimiento terapéutico.

P-44. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS

A. Araujo Míguez, C. Trigo Salado, J.M. Pascasio Acevedo, A. Giráldez Gallego, J.M. Sousa Martín, T. Ferrer Ríos, M. Sayago Mota y J.L. Márquez Galán

UGC de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: La trombosis portal (PVT) es una complicación frecuente en nuestros pacientes cirróticos, sin embargo no queda aún bien establecido, pues existen pocos estudios al respecto, cual es el manejo idóneo de éstos pacientes.

Objetivos: Evaluar las características generales de los pacientes con trombosis portal de nuestro medio, así como eficacia, seguridad y evolución de la enfermedad tras tratamiento anticoagulante.

Métodos: Estudio retrospectivo sobre cohorte de cirróticos afectados de trombosis del eje esplenoportal con seguimiento mínimo de 3 meses. Se recogieron variables generales del paciente, características de las trombosis y del tratamiento utilizado, calculándose tasas de respuesta y de retrombosis.

Resultados: Se evaluaron 29 pacientes con trombosis. La media de seguimiento fue de 23 meses ($\pm 18,8$), con intervalo de 4 hasta 84 meses. La mayoría fueron varones (86%) y edad media al diagnóstico 58 años (intervalo 43-75). La etiología de cirrosis: 45% alcohólicas, 24% VHC, 14% VHB y 17% otras. El índice CHILD medio fue de 6,9 (estadio A 52%, B 44%) El índice MELD medio fue de 11 (rango: 7-17). Los porcentajes de manifestaciones clínicas o endoscópicas de hipertensión portal fueron elevados. En 97% fueron hallazgos incidentales. El 79% de pacientes no estaban incluidos en lista activa de trasplante. Las características de las trombosis: 4/29 (14%) fueron completas de rama principal, 24/29 (83%) fueron parciales y 1/29 (3%) fueron parciales de ramas intrahepáticas exclusivamente. Se realizó tratamiento en 23/29 (79%): ACO 13/23 (56%), HBPM 8/23 (35%) o TIPS inicial 2/23 (9%). Respuesta global 17/23 pacientes (73,9%), frente a 0% sin tratamiento, con diferencia estadísticamente significativa ($p 0,002$). Se consiguió respuesta completa en 11 pacientes (48%) o parcial (mejoría de al menos 50%) en 6 (26%), mientras que en 5 (22%) no hubo respuesta e incluso en 1 (4,3%) hubo progresión de la trombosis. Las tasas de respuesta global fueron similares entre grupos de HBPM (75%) y ACO (69,3%). Los dos pacientes sometidos a TIPS presentaron una repuesta completa. La tasa de retrombosis fue 33%. Se produjeron eventos hemorrágicos en 6 de los pacientes (28%), sin diferencias entre sintrom y HBPM. Seis pacientes fallecieron durante el seguimiento: 17% tratados y 33% no tratados.

Conclusiones: En nuestros pacientes con TVP predominaban las manifestaciones de HTP con función hepática preservada. Se requiere seguimiento adecuado para su diagnóstico precoz, ya que la mayoría son asintomáticas. El tratamiento consigue una tasa de permeabilización cercana a 75%, no encontrando diferencia entre sintrom y HBPM. La tasa de retrombosis sugiere la posibilidad de mantener anticoagulación de forma indefinida o al menos hasta trasplante hepático. Los pacientes sometidos a TIPS mantuvieron permeabilización completa, por lo que éste procedimiento podría ser de útil como rescate si se producen eventos hemorrágicos relacionados con HTP.

P-45. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO FRENTE A COMBINADO EN EL TRATAMIENTO AGUDO Y PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE LA HEMORRAGIA POR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CIRRÓTICOS DE BAJO RIESGO. ¿ES NECESARIA LA LIGADURA ENDOSCÓPICA?

A. Monescillo, M. López, N. Cruz, M. Peñate, A. Cruz, E. Jiménez, V. Malo de Molina, P. Saiz, N. Hernández, V. Sosa, L. Betancor, C. Guevara, A. Castellot, J.M. Marrero, M. Lorente, N. Alemán, I. Fernández y A. Sierra

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. España.

Introducción: La colocación precoz de una derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) en pacientes de alto riesgo hemodinámico o clínico-endoscópico en el tratamiento del episodio agudo de la hemorragia digestiva (HDA) por varices esofágicas (VE), implica que éste es, además, el tratamiento para la prevención de la recurrencia de la misma. El grupo restante de pacientes (bajo riesgo-BR) asume como propias, las indicaciones de tratamiento combinado (fármacos y ligadura endoscópica) tanto para el episodio agudo como para la prevención de la recurrencia que antes se recomendaban para ambos grupos de pacientes.

Objetivos: Comparar mortalidad a las seis semanas, fracaso del tratamiento y complicaciones del tratamiento combinado versus farmacológico tanto en el episodio agudo como en la prevención de la recurrencia de la HDA por VE en pacientes cirróticos de BR.

Métodos: Se incluyen pacientes cirróticos de bajo riesgo (Child A y Child B sin HDA activa en la endoscopia diagnóstica) con HDA por VE ($n = 64$) y 55 pacientes para la evaluar la prevención de la recurrencia. Los pacientes reciben somatostatina ($n = 40$) y además ligadura endoscópica ($n = 24$) a criterio del médico de guardia para el episodio agudo y propranolol solo ($n = 33$) y con ligadura ($n = 22$) también a criterio del médico al alta.

Resultados: Agudo: a la inclusión los pacientes con tratamiento combinado presentaron mejor función hepática (Child B 40% vs 85%, $p = 0,04$). No hubieron diferencias significativas, en fracaso de tratamiento (4% combinado vs 7% somatostatina), mortalidad 6 semanas (4% vs 7%), siempre en Child B respectivamente, complicaciones en el ingreso (21% vs 20%), ni en DPPI de rescate ni estancia en UMI. Prevención de la recurrencia: No hubieron diferencias en el momento de la inclusión entre ambos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias en la recurrencia de la HDA al año (23% combinado vs 18% propranolol), si bien el grupo ligadura presentó además dos episodios de HDA por escara postligadura (9%) que precisaron ingreso. El número de reingresos al año (23% vs 16%) y la mortalidad al año (32% vs 18%) fueron similares en ambos grupos de pacientes.

Conclusiones: El tratamiento combinado no es superior al farmacológico en pacientes cirróticos de bajo riesgo tanto el episodio agudo de HDA por VE como para la prevención de la recurrencia de la misma. Se precisan estudios aleatorizados en este nuevo subgrupo de enfermos para confirmar estos resultados.

P-46. INVESTIGACIÓN DEL VALOR DE LA KIDNEY INJURY MOLECULE-1 (KIM-1) URINARIA EN PACIENTES CON CIRROSIS E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

R. Barreto^a, C. Fagundes^a, R. Moreira^a, E. Rodríguez^a, R. Cela^a, E. Solà^a, M. Morales^b, I. Graupera^a, W. Jiménez^b, M. Guevara^a, V. Arroyo^a y P. Ginès^a

^aUnidad de Hepatología; ^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona. España.

Introducción: La KIM-1 es una proteína que se expresa en el riñón cuando existe lesión de los túbulos renales. Investigaciones en se-

ries muy amplias de población general de pacientes hospitalizados indican que la medición de KIM-1 en orina es útil para diferenciar entre insuficiencia renal aguda por lesión tubular o por causas pre-renales. No hay estudios sobre la utilidad de la KIM-1 en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda en la cirrosis.

Objetivos: Investigar si la KIM-1 es útil en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda en la cirrosis.

Métodos: Estudio prospectivo de 265 pacientes consecutivos ingresados por complicaciones de la cirrosis. La insuficiencia renal aguda se definió según el criterio AKI y se clasificó en 4 grupos: pre-renal (AKI pre-renal), síndrome hepatorenal (SHR), lesión tubular intrínseca (AKI) y otros. La KIM-1 se determinó en orina por ELISA (Quantikine Human KIM-1, R&D Systems).

Resultados: En contra de los resultados esperados, los valores de KIM-1 de los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal aguda ($n = 100$) no fueron diferentes de los valores de los pacientes sin insuficiencia renal aguda ($n = 165$) ($3,8 \text{ ng/mL}$ ($2,0-6,4$) vs $3,4 \text{ ng/mL}$ ($1,6-6,8$) [mediana y rango intercuartílico], $p = 0,342$). La KIM-1 tampoco fue útil para diferenciar la causa de insuficiencia renal (AKI pre-renal ($n = 25$): $3,9$ ($1,3-5,0$); SHR ($n = 36$): $4,3$ ($2,9-8,0$); AKI ($n = 15$): $2,4$ ($1,5-3,8$); otros ($n = 24$): $4,3$ ($1,6-11$) ng/mL , $p = 0,229$). La concentración urinaria de KIM-1 en pacientes con cirrosis compensada fue muy superior a la de un grupo de voluntarios sanos de la misma edad y sexo ($3,6 \text{ ng/mL}$ ($1,7-6,7$) vs $0,8 \text{ ng/mL}$ ($0,6-1,1$); $p < 0,001$), lo cual sugiere la existencia de una sobreexpresión de KIM-1 en la cirrosis independiente de la presencia de lesión tubular.

Conclusiones: A diferencia de lo que se ha descrito ampliamente en la población general de pacientes, la KIM-1 urinaria en la cirrosis no es útil para determinar ni la presencia ni la causa de insuficiencia renal. La cirrosis aumenta los niveles urinarios de KIM-1.

P-47. FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL Y DE MORTALIDAD HOSPITALARIA EN INFECCIONES BACTERIANAS NO PBE

J. Acevedo^{a,b}, A. Silva^a, V. Prado^a, M. Castro^a, P. Ginès^a, V. Arroyo^a y J. Fernández^a

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

^bServicio de Digestivo. Hospital Sant Jaume. Calella. España.

Objetivo y métodos: Estudio retrospectivo que incluyó 3 bases de datos sobre infecciones bacterianas recogidas prospectivamente. Se evaluaron los factores de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal (incremento $> 50\%$ de los niveles séricos de creatinina con valores $> 1,5 \text{ mg/dL}$) y de mortalidad hospitalaria en infecciones bacterianas no PBE.

Resultados: Un total de 479 pacientes con 627 infecciones fueron incluidos [infección urinaria (ITU; $n = 156$), celulitis (100), sepsis sin foco (99), neumonía (90), bacteriemia espontánea (BE; 56), otras (126)]. La incidencia de insuficiencia renal y la mortalidad hospitalaria fueron respectivamente: 22% y 8% en ITU, 17% y 6% en celulitis, 16% y 9% en sepsis sin foco, 27% y 26% en neumonía y 29% y 23% en bacteriemia espontánea. El *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) fue la principal causa de muerte en la ITU (86%), la celulitis (71%), la sepsis sin foco (67%) y la BE (64%) y la segunda en la neumonía (35%). El análisis multivariado identificó como factores predictores independientes de insuficiencia renal la presencia de ascitis (HR: 1,77), de encefalopatía (HR: 1,59), la hiperbilirrubinemia (HR: 1,1) y un recuento elevado de leucocitos en sangre (HR: 1,08). El origen nosocomial de la infección (HR: 3,83), la encefalopatía (HR: 2,83), la hiperbilirrubinemia (HR: 1,1) y la presencia de disfunción renal [creatinina (HR: 1,04) y sodio sérico (HR: 0,91)] fueron identificados como factores predictores de mortalidad hospitalaria. La presencia de ascitis y de al menos un factor de riesgo de

mortalidad al momento del diagnóstico (origen nosocomial, encefalopatía, creatinina sérica $\geq 1,2 \text{ mg/dL}$, bilirrubina sérica $\geq 4 \text{ mg/dL}$, sodio sérico $\leq 130 \text{ mEq/L}$), en los casos con neumonía, y de al menos 2 de estos factores en el resto de infecciones, identificó una subpoblación de alto riesgo de mortalidad (20% vs 7%, $p < 0,001$).

Conclusiones: La insuficiencia renal es una complicación relativamente frecuente en las infecciones no PBE. La presencia de datos de insuficiencia hepática avanzada permite identificar una subpoblación de riesgo con una alta mortalidad, principalmente debida a ACLF, que podría beneficiarse de la administración de albúmina.

P-48. EL ESTADO INFLAMATORIO ALTERA LA RIGIDEZ HEPÁTICA MEDIDA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS

J. Ampuero, R. Gallego-Durán, B. Figueruela, M.C. Rico, H. Pastor, B. Fombuena, C. Cano, E. Suárez, P. Ferrero León, A. Martínez-Alcalá y M. Romero Gómez

UGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. Hospital de Valme. Sevilla. España.

Introducción: La medición de la rigidez = 13 kPa mediante elastografía permite el diagnóstico de cirrosis hepática y un resultado = 21 kPa indica la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa (Llop et al. J Hepatol. 2012).

Objetivos: Evaluar el impacto del estado inflamatorio y la resistencia a la insulina en la rigidez hepática valorada por elastografía transitoria en pacientes con cirrosis hepática en un estudio transversal prospectivo.

Métodos: Se incluyeron 79 pacientes consecutivos con cirrosis hepática: 60,8% (48/79) alcohol, 17,7% (14/79) hepatitis C, 10,1% (8/79) por esteatohepatitis, 11,4% (9/79) otras. Cada paciente fue sometido a una analítica para valoración de perfil metabólico, hepático y renal, una ecografía abdominal, una elastografía hepática transitoria (Fibroscan®, Ecosens, Francia) y a un estudio antropométrico mediante bioimpedancia. El estado inflamatorio fue valorado mediante la medición de la proteína C reactiva (PCR) y la resistencia a la insulina, mediante HOMA-IR. Seleccionamos el valor de = 21 kPa en la elastografía como marcador de hipertensión portal.

Resultados: La elastografía transitoria obtuvo resultados válidos en 71% (56/79). El valor medio de elastografía fue $27 \pm 20 \text{ kPa}$. La elastografía transitoria correlacionó con las cifras de PCR ($r = 0,48$; $n = 54$; $p = 0,0001$), AST ($r = 0,43$; $n = 56$; $p = 0,001$), GGT ($r = 0,56$; $n = 56$; $p = 0,0001$), colinesterasa ($r = -0,42$; $n = 53$; $p = 0,002$) y velocidad portal ($r = 0,54$; $n = 16$; $p = 0,03$). En el análisis univariante, la PCR estaba elevada en pacientes con FS = 21 kPa ($9,3 \text{ mg/L} \pm 22,5 \text{ mg/L}$ vs $1,4 \text{ mg/L} \pm 1,3 \text{ mg/L}$; $p < 0,05$); así también, presentaban PCR = 5 mg/L 30% (8/27) de los pacientes con FS $> 21 \text{ kPa}$ y 7% (2/27) en pacientes con FS = 21 kPa ($p < 0,05$). Además, AST ($45,1 \pm 33,9$ vs $29,3 \pm 13,8$; $p = 0,018$), GGT ($199,9 \pm 341,2$ vs $51 \pm 51,3$; $p = 0,008$), FA ($101,5 \pm 44,1$ vs $69,7 \pm 18,9$; $p = 0,001$) y HOMA ($6,1 \pm 3,9$ vs $4,2 \pm 2,3$; $p = 0,041$) se encontraron significativamente elevados en pacientes con = 13 kPa. En el análisis multivariante, se mostraron independientemente asociadas con la alteración de la elastografía el índice de MELD [OR 0,62 (IC95%: 0,42-0,9); $p = 0,012$] y la PCR [OR 7,43 (IC95%: 1,23-44,82); $p = 0,029$]. En pacientes con plaquetas = 100.000 K/ μL , la elastografía correlacionó con PCR ($r = 0,57$; $n = 24$; $p = 0,004$); AST/ALT ($r = 0,049$; $n = 25$; $p = 0,01$); GGT/FA ($r = 0,75$; $n = 25$; $p = 0,001$), mientras que en los pacientes con trombopenia (plaquetas $< 100.000 \text{ K/mL}$) la rigidez hepática correlacionó con el HOMA ($r = 0,43$; $n = 28$; $p = 0,02$) y la PCR ($r = 0,48$; $n = 28$; $p = 0,01$).

Conclusiones: La elastografía transitoria es una técnica útil, exenta de riesgos y fácil de realizar para el diagnóstico de cirrosis

hepática o hipertensión portal. No obstante, el estado inflamatorio tanto hepático como sistémico y la resistencia a la insulina pueden falsear los resultados de los valores de kPa en estos pacientes.

P-49. INVESTIGACIÓN DE LA COPEPTINA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA: RELACIÓN CON LA HIPONATREMIA Y LA DISFUNCIÓN CIRCULATORIA

E. Solà^{a,b}, R. Moreira^{a,b}, E. Rodríguez^{a,b}, R. Barreto^{a,b}, R. Cela^{a,b}, M. Morales^c, P. Ruiz^a, I. Graupera^{a,b}, M. Guevara^{a,b}, W. Jiménez^c, V. Arroyo^{a,b} y P. Ginès^{a,b}

^aUnidad de Hepatología. IDIBAPS. CIBERhd. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. España.

^bInstituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN). Madrid. España.

^cServicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona. España.

Introducción: La investigación clínica sobre la hormona antidiurética (ADH) en la cirrosis y su papel en la fisiopatología de la hiponatremia es escasa por la dificultad en la medición precisa de los niveles de ADH. La determinación de la ADH plasmática es complicada por su inestabilidad y su dificultad técnica. La copeptina es un glucopéptido que se libera de la neurohipófisis, junto a la ADH, en el precursor preprovasopresina. El precursor está compuesto por un péptido señal, la ADH, la neurofisina-II y la copeptina. Al contrario que la ADH, la copeptina es muy estable y fácil de medir. La copeptina ha demostrado ser un buen marcador de los niveles de ADH en diversas situaciones clínicas, pero no se dispone de información sobre la copeptina en la cirrosis. Por tanto, el análisis de los niveles de copeptina puede ayudar a comprender los mecanismos del incremento en la liberación de ADH de la neurohipófisis y su papel en la cirrosis.

Objetivos: Analizar los niveles plasmáticos de copeptina en diferentes fases de la cirrosis y su relación con la disfunción circulatoria, los niveles de ADH y la hiponatremia.

Métodos: La copeptina plasmática se determinó mediante un ensayo inmunoluminométrico con dos anticuerpos policlonales contra la secuencia C-terminal del precursor de la ADH (B.R.A.H.M.S.).

Resultados: Los pacientes con hiponatremia (sodio sérico < 130 mEq/L, n = 14) tuvieron niveles de copeptina más elevados (17,3 pmol/L [5,9-23,8]; (mediana [rango intercuartil]) que los pacientes con ascitis sin hiponatremia (n = 21) y los pacientes sin ascitis (n = 18) (9,3 pmol/L [7,0-17,6] y 4,3 pmol/L [2,8-4,7], respectivamente; p = 0,006). La copeptina se correlacionó de forma directa con la ADH (r = 0,61; p < 0,0001). La copeptina también se correlacionó directamente con la actividad del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático (r = 0,74 y r = 0,39; respectivamente, p < 0,02), lo que sugiere que la disfunción circulatoria participa en la liberación de ADH. Es de destacar que 8 de los 14 pacientes con hiponatremia (57%) presentaban niveles de copeptina bajos, similares a los pacientes con cirrosis sin ascitis.

Conclusiones: Este estudio indica que la liberación de ADH aumenta paralelamente con la progresión de la cirrosis y la disfunción circulatoria. Además, confirma el papel de la ADH en el desarrollo de hiponatremia. No obstante, en algunos pacientes la hiponatremia se produce en el contexto de niveles de copeptina bajos, lo que sugiere que en algunos casos la hiponatremia puede tener un mecanismo independiente de la ADH.

P-50. POLIMORFISMOS D299G Y T399I DE TLR4 Y RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES CON CIRROSIS

G. Soriano^{a,b,c}, E. Sánchez^{a,b,c}, J.C. Nieto^{c,d}, E. Román^{a,b,c,e}, S. Vidal^{c,d}, L. Oliva^d, C. Guarner Argente^b, M. Poca^b, J. Torras^{a,b}, C. Juárez^d y C. Guarner Aguilar^{a,b,c}

^aCIBERhd.

^bUnitat de Hepatologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^cInstitut de Recerca. IIB Sant Pau. Barcelona. España.

^dServicio de Inmunología. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^eEscola Universitària d'Infermeria EUI Sant Pau. Barcelona. España.

Introducción: Los polimorfismos genéticos de TLR4 pueden determinar una disregulación en la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, influir en el desarrollo de las complicaciones de la cirrosis. Se ha observado una mayor predisposición a las infecciones bacterianas y la encefalopatía hepática en los pacientes cirróticos con estos polimorfismos. Sin embargo, no se ha evaluado la relación entre los polimorfismos de TLR4 y la producción de citoquinas en pacientes con cirrosis.

Objetivos: Analizar la producción de citoquinas por células de sangre periférica de pacientes con cirrosis, con y sin los polimorfismos D299G y/o T399I de TLR4.

Métodos: Se han incluido 19 pacientes con cirrosis: 9 con polimorfismos D299G y/o T399I de TLR4, y 10 wild-type apareados por edad, género y grado de insuficiencia hepática. Los polimorfismos se determinaron por secuenciación. Se evaluó la producción de citoquinas por células de sangre periférica, espontáneamente y después de estimulación con lipopolisacárido (LPS) y ácido lipoteicoico (LTA).

Resultados: Los pacientes con polimorfismos tenían más antecedentes de encefalopatía previa que los pacientes wild-type (78% vs 20%, p = 0,02). La producción espontánea de IL-6 e IL-10 fue menor en los pacientes con polimorfismos que en los pacientes wild-type [mediana (rango)]: IL-6: 888,7 (172,0-2.119,3) vs 5.540,4 (1.159,2-26.053,9) pg/mL, p < 0,001; IL-10: 28,7 (6,5-177,1) vs 117,8 (6,5-318,1) pg/mL, p = 0,02. La menor producción espontánea de TNFα en los pacientes con polimorfismos no alcanzó significación estadística [351,0 (223,6-3.920,1) vs 767,0 (96,1-2.772,9) pg/mL, p = 0,14]. El aumento en la producción post-estimulación de IL-6 fue superior en los pacientes con polimorfismos que en los pacientes wild-type [ratio producción post-estimulación/espontánea: IL-6 post LPS 26,0 (14,7-189,9) vs 3,3 (1,1-17,0), p < 0,001; IL-6 post LTA 35,2 (15,4-183,6) vs 3,0 (1,2-25,6), p < 0,001]. El aumento en la producción de TNFα post-estimulación con LTA y de IL-10 post-estimulación con LPS y LTA también fue superior en los pacientes con polimorfismos que en los pacientes wild-type (p < 0,05).

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis y los polimorfismos D299G y/o T399I de TLR4 presentan un patrón de producción de citoquinas diferente de los pacientes sin estos polimorfismos. Este patrón se caracteriza por una producción espontánea más baja y una mayor respuesta postestimulación en comparación con los pacientes wild-type. Estos resultados sugieren que los polimorfismos de TLR4 podrían influir en el desarrollo de las complicaciones de la cirrosis a través de una respuesta inflamatoria diferente.

P-51. EVOLUCIÓN DE LA HEMORRAGIA AGUDA POR ÚLCERA PÉPTICA EN LA CIRROSIS COMPARADA CON EL CURSO DE LA HEMORRAGIA AGUDA VARICOSA

A. Ardèvol^{a,b}, P. Huelin^a, O. Pavel^a, I. Graupera^a, M. Blasi^a, L. Yip^a, J. Haya^a, C. Romero^a, E. Alvarado^a, M. Concepción^a, M. Poca^a, C. Guarner^a y C. Villanueva^{a,b}

^aDepartamento de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd).

Introducción: Tanto la hemorragia aguda por varices (HAV) como la hemorragia aguda por úlcera péptica (HAUP) se asocian a una

morbilidad y mortalidad elevada en la cirrosis. El manejo de estas complicaciones ha mejorado en los últimos años. Se desconoce si la evolución de HAUP difiere de la HAV en pacientes con cirrosis. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo de recidiva hemorrágica y la mortalidad en pacientes cirróticos que presentaron HAUP en comparación con HAV.

Métodos: Fueron incluidos de forma consecutiva los pacientes con cirrosis ingresados por hemorragia digestiva aguda. Se trataron con somatostatina e infusión IBP desde la admisión y se realizó endoscopia urgente en las primeras 6 horas. Los pacientes con HAV fueron tratados con ligadura de emergencia y los pacientes con HAUP con sangrado activo o vaso visible recibieron esclerosis (adrenalina) más electrocoagulación multipolar o clips. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica. El riesgo de recidiva y la mortalidad de los pacientes con HAUP se comparó con los de los pacientes con HAV.

Resultados: Se incluyeron 277 pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva alta. La hemorragia fue debida a varices esofágicas en 190 pacientes (69%) y a úlcera péptica en 23 (8%). El uso de β -bloqueantes fue más frecuente en pacientes con HAV y el de AINEs en HAUP. Los parámetros indicativos de disfunción hepática y de gravedad de la hemorragia fueron similares en ambos grupos, así como otras características basales. La probabilidad de supervivencia sin fracaso terapéutico fue similar en pacientes con HAV vs HAUP (86% vs 87% a los 5 días, $p = 0,89$) así como la probabilidad de recidiva (16% vs 22% a los 5 días, $p = 0,45$), la probabilidad de supervivencia a los 42 días (86% vs 87%, $p = 0,89$) y la probabilidad de supervivencia al año (77% vs 74%, $p = 0,66$).

Conclusiones: La evolución de los pacientes cirróticos con hemorragia aguda por úlcera péptica es similar a la de aquellos con hemorragia por varices esofágicas.

Enfermedad hepática por depósito de grasa

P-52. LA QUERCETINA INHIBE LA REPLICACIÓN DEL VHC MODULANDO LA LIPOGÉNESIS DEPENDIENTE DE PI3K-LXRALPHA MEDIADA POR ESTRÉS OXIDATIVO/NITROSATIVO EN UN MODELO IN VITRO

S. Pisonero-Vaquero^a, M.V. García-Mediavilla^{a,b}, F. Jorquera^{b,c}, P.L. Majano^{b,d}, M. Benet^{b,e}, R. Jover^{b,e,f}, J. González-Gallego^{a,b} y S. Sánchez-Campos^{a,b}

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

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

^cDepartamento de Gastroenterología. Complejo Asistencial de León. España.

^dUnidad de Biología Molecular. Hospital Universitario de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP). Madrid. España.

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

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

Introducción: La información sobre el posible efecto beneficioso de los flavonoides en el tratamiento de la hepatitis C es limitada, si bien algunos de ellos parecen ser capaces de inhibir la replicación del VHC. Objetivos: Investigar el efecto del tratamiento con diferentes flavonoides sobre la replicación del VHC en un modelo in vitro. Dado que el flavonoide que mostró una mayor capacidad an-

tiviral fue la quercetina, el más abundante en la dieta, nos propusimos estudiar los mecanismos moleculares involucrados en la modulación de la replicación del VHC por dicho flavonol.

Métodos: Se utilizaron células Huh7 que contienen el replicón vírico completo del VHC (genotipo 1b) (HCV-G1). Dichas células fueron tratadas con los flavonoles quercetina y kaempferol, la flavanona taxifolina y la flavona apigenina (0,1-5 $\mu\text{mol/l}$). La producción de EROs/ERNs, la peroxidación lipídica y el acúmulo lipídico se determinaron mediante citometría de flujo. Se evaluó la expresión génica de LXRalpha en células HCV-G1 y Huh7 infectadas con vectores de adenovirus recombinantes que codifican el gen LXRalpha. Se investigó el efecto de la inhibición de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) mediante LY294002 (50 μM) sobre la expresión de LXRalpha, acumulación lipídica y replicación del VHC.

Resultados: Si bien todos los flavonoides estudiados redujeron la replicación del VHC, la quercetina pareció ser el inhibidor más efectivo, mostrando una marcada actividad anti-VHC en células HCV-G1 cuando dicho flavonol se combinó con interferón (IFN) α -2b (0,5 U/ml) (IFN+Q0,1: -36%, Q0,5: -41%, Q1: -46%, Q5: -48%, vs células no tratadas). La quercetina redujo la generación de EROs/ERNs (DCF: Q5: -28%; ETH: Q5: -29%), así como la lipoperoxidación (Q0,5: -25%, Q1: -18%, Q5: -14%) en células que replican gracias a su actividad antioxidante. La quercetina también fue capaz de inhibir la acumulación de lípidos inducida por la sobreexpresión de LXRalpha en células Huh7 y HCV-G1, al reducir la expresión del receptor nuclear (Huh7: Q5: -29%, HCV-G1: Q5: -34%). El mecanismo mediante el cual la quercetina modula la lipogénesis dependiente de LXRalpha parece involucrar la inactivación de la vía PI3K/AKT, inducida en células HCV-G1 (Q5: -43%). Así, la inhibición de esta vía mediante LY294002 disminuyó la sobreexpresión de LXRalpha y la replicación del VHC mediada por la acumulación lipídica, mostrando un efecto aditivo cuando se combinó con quercetina (LXRalpha: LY Q5: -66%; VHC: LY Q5: -49%; lípidos: LY Q5: -84%, vs HCV-G1).

Conclusiones: La quercetina ejerce un efecto inhibitorio indirecto sobre la replicación del VHC mediante el bloqueo del estrés oxidativo/nitrosativo y la subsecuente modulación de la lipogénesis mediada por PI3K-LXRalpha asociada al desarrollo de esteatosis y la progresión de la hepatitis C.

Financiado por BFU2010-15784, SAF2007-60667, FEDER (PI10/00101), FIS (PI10/00194) y GRS 482/A/10. CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

P-53. DETECCIÓN DE ESTEATOHEPATITIS Y FIBROSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD METABÓLICA HEPÁTICA MEDIANTE ANÁLISIS ÓPTICO DE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y ARQUITECTURA DE REDES NEURONALES (NASHMRI Y FIBROMRI)

R. Gallego-Durán^a, P. Cerro-Salido^b, E. Gómez-González^b, M.J. Pareja^a, R. Aznar^c, S. Macho^c, M.C. Rico^a, A. Fernández-Argüelles^c, E. Bugianesi^d, J. Crespo^e, R. Aparcero^a, I. Moreno^f, R.J. Andrade^f y M. Romero Gómez^a

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

^bESI-Universidad de Sevilla. España.

^cUnidad de Radiología. Hospital Universitario de Valme. Universidad de Sevilla. España.

^dUniversidad de Turín. Italia.

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

^fAparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Objetivos: Evaluar el potencial del análisis óptico computacional de imágenes de resonancia magnética hepática combinado con el uso de redes neurales artificiales como un método no invasivo para

el diagnóstico de esteatohepatitis y estadiaje de la fibrosis en pacientes con diagnóstico histológico de NAFLD.

Métodos: Se incluyeron 63 pacientes consecutivos diagnosticados mediante biopsia hepática percutánea, edad media 50 ± 9 años; 68% hombres; presentaban esteatohepatitis 32/63 (51%) y fibrosis significativa > F125/63 (40%). Se realizaron 4 protocolos de resonancia magnética en 1,5T de General Electrics: AX-SSFSE-T2, AX-FAST-STIR, AX-PHASE/PHASE, AX-DYNAMIC. El análisis óptico y la arquitectura de redes neuronales permitió calcular en cada paciente el NASHMRI [estimadores E28, E40, E48, E74] y el FibroMRI [estimadores E13, E28, E48] como marcadores no invasivos de esteatohepatitis y fibrosis hepática avanzada. En la cohorte de validación se incluyeron 41 pacientes sometidos a idénticos protocolos utilizando una resonancia de 1,5T de Philips ($n = 28$) y General Electrics ($n = 13$), edad media 51 ± 9 años, 68% hombres, 54% esteatosis simple, 46% esteatohepatitis y fibrosis significativa 45%.

Resultados: En la cohorte de entrenamiento ($n = 22$), las secuencias AX-FAST-STIR AUROC: 0,99 (IC95%: 0,97-1,0) y AX inPHASE/outPHASE AUROC: 0,96 (IC95%: 0,90-1,0) presentaron la mejor seguridad diagnóstica de esteatohepatitis. Para la detección de fibrosis significativa, AX-FAST-STIR AUROC: 0,97 (IC95%: 0,93-1,0) y AX inPHASE/outPHASE AUROC: 0,86 (IC95%: 0,73-0,99). En la cohorte de validación ($n = 41$), la mayor seguridad diagnóstica para la detección de esteatohepatitis la presentó el protocolo AX inPHASE/outPHASE AUROC: 0,91 (IC95%: 0,82-1,00). La predicción de fibrosis significativa (F0-F1 vs F2-F3-F4) alcanzó una alta seguridad diagnóstica utilizando AX inPHASE/outPHASE AUROC: 0,89 (IC95%: 0,79-0,98). El punto de corte de NASHMRI 0,45 permitió diagnosticar esteatohepatitis con una seguridad diagnóstica de 0,87. El FibroMRI < 0,20 excluye fibrosis significativa y FibroMRI > 0,50 confirma fibrosis avanzada con una seguridad del 100% y 95% respectivamente.

Conclusiones: El análisis óptico computacional de imágenes de resonancia magnética obtenidas mediante el protocolo AX in Phase/out Phase, junto con el uso de redes neurales artificiales mostró un elevado potencial como predictor de la presencia de esteatohepatitis, y permite el estadiaje y valoración de la distribución de la fibrosis en pacientes con NAFLD. Es un método inocuo, independiente del equipo utilizado, de rápido procesamiento, utiliza protocolos de resonancia comunes en la práctica clínica habitual y con la posibilidad de analizar el hígado completo.

P-54. LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA INCREMENTA LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-LDL OXIDADA, EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y LA PRESENCIA DE ARTERIOSCLEROSIS

J. Ampuero^a, I. Ranchal^a, R. Gallego-Durán^a, R. Aparcero^a, R. Picón^b, F.L. Pastor^b, M.J. Pareja^c, H. Pastor^a, P. Ferrero León^{a,d}, A. Martínez-Alcalá^{a,d} y M. Romero Gómez^{a,d}

^aCIBERehd.

^bUnidad de Enfermedades Cardiovasculares; ^cAnatomía Patológica; ^dUGC de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

Introducción: Estudios recientes indican que la esteatohepatitis no alcohólica, además de morbi-mortalidad hepática, podría generar un incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular (Ampuero. Hepatology. 2012;56:889A). Por otro lado, la LDL oxidada es proaterogénica y tiene carácter inmunogénico, por lo que genera anticuerpos anti-LDL oxidada (Ac-LDLox).

Objetivos: Analizar el impacto de la esteatohepatitis no alcohólica sobre la enfermedad cardiovascular establecida, en un estudio transversal, y cuantificar los Ac-LDLox en dicha patología.

Métodos: Se incluyeron 100 pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico, diagnosticados mediante biopsia hepática.

En estos pacientes, se analizaron los perfiles metabólico, hepático y renal. En 83 pacientes fueron analizados los niveles de Ac-LDLox. Del total, 21 pacientes fueron derivados a la Unidad de Cardiología por sospecha de enfermedad cardiovascular para estudio, mediante ergometría (medida en minutos y en METS).

Resultados: La edad media de la cohorte global fue de pacientes fue $49,6 \pm 13,7$ años, con una distribución de 57% hombres y 43% de mujeres; la fibrosis avanzada se encontró en 44% (36/82) y la esteatohepatitis en 80% (71/89). De la cohorte derivada a Cardiología, el 33,3% (7/17) de los pacientes mostraron en la biopsia una fibrosis avanzada (F3-F4) y el 61,9% (13/17) esteatohepatitis. En pacientes con fibrosis avanzada, la ergometría duró menos tiempo ($3,17 \pm 2,53$ min vs $8,58 \pm 2,11$ min; $p = 0,0001$) y alcanzó menos METS ($5,54 \pm 1,38$ vs $12,23 \pm 3,19$; $p = 0,0001$). En cuanto a pacientes con esteatohepatitis, la ergometría fue más breve ($5,35 \pm 3,38$ min vs $9,64 \pm 1,32$ min; $p = 0,028$) y se alcanzaron menos METS ($8,41 \pm 4,23$ vs $12,92 \pm 1,83$; $p = 0,06$). De la misma forma, NAS score (minutos ergometría: $r = -0,626$; $n = 17$; $p = 0,007$; y METS: $r = -0,629$; $n = 17$; $p = 0,007$). En cuanto a los niveles de Ac-LDLox, fueron superiores en pacientes que mostraban degeneración balonizante en la biopsia hepática (2.212 EU/mL ± 946 EU/mL vs 1.615 EU/mL ± 1.017 EU/mL; $p = 0,036$), en la fibrosis avanzada (2.089 EU/mL ± 1.104 EU/mL vs 1.493 EU/mL ± 905 EU/mL; $p = 0,009$) y en la esteatohepatitis (2.095 EU/mL ± 1.139 EU/mL vs 1.575 EU/mL ± 940 EU/mL; $p = 0,033$), además de correlacionarse con el NAS score ($r = 0,33$; $p = 0,002$; $n = 83$). Sin embargo, no hubo asociación con la esteatosis aislada ni con el grado de esteatosis.

Conclusiones: Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica presentan un incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular (evaluada por ergometría) y de arteriosclerosis (evaluada por Ac-LDLox) en comparación con los pacientes con esteatosis aislada. La enfermedad hepática metabólica puede jugar un papel clave en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

P-55. INCREMENTO DEL GRADO DE HIPERTROFIA DE LOS ADIPOCITOS Y DE LA CANTIDAD DE MACRÓFAGOS DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO DURANTE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA (EHGNA) EN LA OBESIDAD MÓRBIDA

A. Carazo^a, L. Sanjuán^a, M. Caba-Molina^b, T. Caballero^b, A. Gila^{c,d}, J. González-Rubio^e, A. Membrives^f, J.A. Muñoz-Gámez^a, A. Martín^a, J. López-Viota^a, M. de la Mata^g, E. Ruiz-Escoto^h, A. Ruiz-Extremera^{c,h} y J. Salmerón^{c,d}

^aUnidad de Apoyo a la Investigación; ^bUnidad de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España. ^cCIBERehd.

^dUnidad Clínica de Aparato Digestivo; ^eUnidad de Cirugía. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

^fServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo; ^gDepartamento de Hepatología. IMIBIC. CIBERehd. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^hUnidad de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Introducción: El crecimiento del tejido adiposo blanco se produce mediante dos mecanismos: hipertrofia (incremento del tamaño de los adipocitos) e hiperplasia (incremento del número de adipocitos). El grado de hipertrofia se ha asociado con la presencia de síndrome metabólico independientemente del índice de masa corporal. Por otra parte, la capacidad de crecer mediante hiperplasia se reduce tras la ganancia de peso y, gradualmente, tras la pubertad. El objetivo de nuestro trabajo es analizar, en tejido adiposo visceral y subcutáneo de obesos mórbidos, el número de adipocitos por mm², su grado de hipertrofia y la cantidad de macrófagos, en relación a la presencia y progresión de la EHGNA.

Métodos: Estudio prospectivo de 153 pacientes obesos mórbidos. A cada paciente se le extrajeron biopsias de hígado y tejido adiposo (visceral y subcutáneo) durante el transcurso de la cirugía bariátrica. Las biopsias hepáticas se analizaron por el mismo anatomopatólogo, según la puntuación de Kleiner. A partir de micrografías de tejido adiposo y usando software especializado (ImageJ-NIH) se cuantificó el número de adipocitos por mm² y se estimó su grado de hipertrofia midiendo el diámetro mayor (en micras) de 200 células. La cantidad de macrófagos infiltrados en el tejido se estimó a partir de la expresión del marcador específico de macrófagos CD68, mediante RT-PCR en tiempo real (en unidades relativas a la expresión de 3 genes housekeeping).

Resultados: Los pacientes se clasificaron en 4 grupos según la presencia y progresión de la EHNA: Grupo 1, 37 pacientes sin EHNA (24,8%); Grupo 2, 41 pacientes con esteatosis pero sin esteatohepatitis (26,79%); Grupo 3, 52 pacientes con probable esteatohepatitis (33,98%); Grupo 4, 23 pacientes con esteatohepatitis (15,03%). El número de adipocitos por mm² fue inferior en tejido adiposo subcutáneo respecto al visceral (99,1 vs 124,8, $p < 0,001$). El grado de hipertrofia de los adipocitos fue superior en tejido adiposo subcutáneo respecto al visceral (113 μm vs 98 μm , $p < 0,001$). La expresión del marcador CD68 fue superior en tejido adiposo subcutáneo respecto al visceral (9,2 vs 6,5, $p < 0,05$). El número de adipocitos por mm² disminuyó significativamente con la progresión de la EHNA solo en tejido adiposo visceral (desde 91 μm en el Grupo 1 hasta 115 μm en el Grupo 4, $p < 0,001$). La expresión de CD68 se incrementó significativamente con la progresión de la EHNA tanto en tejido graso visceral (desde 3,6 en el Grupo 1 hasta 9,3 en el Grupo 4, $p < 0,001$) como en subcutáneo (desde 7,4 en el Grupo 1 hasta 10,7 en el Grupo 4, $p < 0,05$).

Conclusiones: Nuestro estudio asocia datos morfométricos del tejido adiposo con la EHNA y ofrece nuevas perspectivas sobre la influencia de dicho tejido en el origen y progresión de la EHNA durante la obesidad mórbida.

P-56. IMPLICACIÓN DE LOS LINFOCITOS T REGULADORES EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO GRASO EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

P. Iruzubieta^a, M.T. Arias Loste^a, M. García Hoyos^b, D. San Segundo^b, I. Moraleja^a, A. Domínguez^c, J. Cabezas^a, A. Puente^a, M. Bautista^a y J. Crespo^a

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

Introducción: La obesidad se relaciona con un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el que se ha demostrado recientemente la participación de la inmunidad adaptativa, como las células T reguladoras (Treg). Estas células son cruciales para la homeostasis inmunológica contrarrestando el efecto proinflamatorio de diversas poblaciones de linfocitos T, como Th1 y Th17.

Objetivos: Analizar la asociación entre Treg en sangre periférica y tejido hepático en pacientes con obesidad mórbida y el desarrollo de EHDG.

Métodos: Analizamos de forma prospectiva el porcentaje de células Treg (CD4+CD25+FOXP3+) en sangre periférica mediante citometría de flujo en 17 pacientes con obesidad mórbida antes de someterse a cirugía bariátrica y en 14 controles sanos. Adicionalmente, en 10 biopsias hepáticas obtenidas durante la cirugía se realizó una extracción celular mecánica para la determinación mediante citometría de flujo del porcentaje de Treg (CD4+CD45+CD25+CD127lowFOXP3+) respecto al total de CD4+CD45+. En todos los casos se realizó estudio

anatomopatológico hepático para determinar la existencia o no de EHDG de acuerdo a la clasificación de Brunt.

Resultados: Según la histología hepática, 7 enfermos (44%) presentan un grado variable de infiltrado inflamatorio (esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), 8 (50%) esteatosis simple, 1 (6%) tiene un hígado normal y en 1 paciente no se pudo efectuar estudio histológico. En los pacientes con obesidad mórbida, el porcentaje de Treg en sangre periférica fue significativamente menor que en los sujetos del grupo control ($1,66 \pm 1,17$ DE vs $3,00 \pm 0,97$ DE; $p = 0,002$). Sin embargo, no observamos diferencias significativas cuando estratificamos a los pacientes en función del tipo de patología hepática (esteatosis simple vs EHNA; $p = 0,2$). No obstante, si apreciamos diferencias en la población de Treg cuando las analizamos a nivel intrahepático; en ese sentido, los pacientes con EHNA presentan un mayor porcentaje que aquellos con esteatosis ($3,12 \pm 1,72$ vs $1,08 \pm 0,96$; $p = 0,04$). Además, observamos una correlación inversamente proporcional entre el porcentaje de Treg y el índice de masa corporal, el perímetro abdominal y los niveles de ALT ($r = -0,028$; $r = -0,217$; $r = -0,084$). Los cambios en el porcentaje de Treg no parecen depender de la existencia o no de un síndrome metabólico más o menos intenso, como lo demuestra el hecho de la ausencia de correlación entre Treg y los factores asociados al mismo.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que las células Treg pueden estar implicadas en el desarrollo de EHNA en pacientes con obesidad mórbida. La disminución de Treg en sangre va a favor del estado proinflamatorio derivado de la mayor presencia de tejido adiposo. El incremento de Treg intrahepático sugiere la existencia de un mecanismo de compensación ante dicha inflamación; no obstante, este potencial mecanismo debe confirmarse en un número mayor de pacientes.

P-57. LAS ALTERACIONES EN ADIPOCITOQUINAS Y EN LA HOMEOSTASIS DEL GMP CÍCLICO EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA REVIERTEN TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

M.L. García-Torres^a, A. Urios^b, M.J. Andrés-Costa^b, C. Giménez-Garzó^c, J.A. del Olmo^a, M. Civera^d, J. Ortega^a, A. Ferrández^f, J. Martínez-Valls^d, N. Cassinello^e, V. Felipo^c y C. Montoliu^b

^aGrupo de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

^bFundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Valencia. España.

^cCentro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. España.

^dServicio de Endocrinología y Nutrición; ^eServicio de Cirugía;

^fServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

Introducción y objetivos: La enfermedad del hígado graso no-alcohólico (HGNA) asociada a obesidad que cubre desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no-alcohólica (EHNA), es una causa común de enfermedad hepática crónica. La producción aberrante de adipocitoquinas parece jugar un papel principal en la mayoría de los trastornos asociados con la obesidad. Los cambios en adipocitoquinas en la obesidad podrían estar mediados por alteraciones en la homeostasis del GMP cíclico (cGMP). Los objetivos son: 1) Estudiar el papel de una homeostasis alterada del cGMP en las adipocitoquinas alteradas en la obesidad mórbida. 2) Evaluar si estas alteraciones son diferentes en esteatosis simple y en EHNA. 3) Evaluar si estos cambios son reversiones en pacientes obesos tras ser sometidos a cirugía bariátrica.

Métodos: Estudiamos en 47 pacientes con obesidad mórbida y 45 sujetos control, los niveles en sangre de adipocitoquinas, cGMP, metabolitos del óxido nítrico (NO) y péptido atrial natriurético (ANP). También evaluamos si la pérdida de peso tras cirugía bariátrica revertía los cambios en estos parámetros.

Resultados: Los metabolitos del NO y la leptina estaban aumentados (y la adiponectina disminuida) de forma similar en sangre de pacientes con esteatosis y con EHNA, sugiriendo que estos cambios eran debidos a la obesidad mórbida y no a la enfermedad hepática. La inflamación y la homeostasis del cGMP estaban afectadas tanto por la obesidad mórbida como por la enfermedad hepática. Los incrementos en interleucinas 6 (IL-6) y 18 (IL-18), en cGMP en plasma, ANP y la disminución de cGMP en linfocitos eran mayores en pacientes con EHNA que en pacientes con esteatosis. Todos estos cambios revertían completamente tras cirugía bariátrica y pérdida de peso, con excepción del incremento en IL-18.

Conclusiones: La obesidad induce grandes alteraciones en la homeostasis del cGMP. Esta homeostasis del cGMP alterada parece contribuir en mayor grado que la inflamación a los cambios en leptina y adiponectina en pacientes con obesidad mórbida.

P-58. VALIDACIÓN DEL FIBROMAX® Y EL NAFLDSCORE® EN UNA COHORTE DE PACIENTES ESPAÑOLES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA)

R. Gallego Durán^a, M.J. Pareja^a, I. Ranchal^a, J. Ampuero^a, I.M. Camacho^b, P. Chaves^b, G. Fernández^b, R. Aparcero López^a, R.J. Andrade^{a,c}, C. García-Monzón^d, J. Crespo^e, J. Caballería^f, J.L. Calleja^g y M. Romero Gómez^a

^aCIBERehd.

^bUnidad de Bioquímica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla. España.

^cUnidad de Hepatología. Hospital Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. España.

^dHospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España.

^eHospital Universitario de Valdecilla. Santander. España.

^fHospital Clinic de Barcelona. España.

^gHospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

Objetivos: Analizar la utilidad de varios métodos no invasivos disponibles (FibroMax® y NAFLD-Fibrosis-score®) en la práctica clínica en pacientes diagnosticados con EHGNA.

Métodos: 49 pacientes diagnosticados de EHGNA mediante biopsia hepática percutánea fueron incluidos (61% hombres, 39% mujeres, edad media 49 ± 13 años, 53% presentaban síndrome metabólico). Para evaluar la biopsia hepática se utilizaron las escalas Kleiner y el NAS score y se obtuvo que un 30% (15/49) presentaban un NAS Score < 4, así como que el 79% (39/49) sufrían fibrosis significativa (F2-F4). El test FibroMax® fue calculado siguiendo las instrucciones del fabricante analizando el sexo, la edad, peso, IMC, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, GGT, ALT, AST, glucosa en ayunas, colesterol total y triglicéridos. Los datos obtenidos fueron FibroTest® (media 0,37 ± 0,27), SteatoTest® (media 0,61 ± 0,21), NashTest® (media 0,50 ± 0,17) y la media del NAFLD-Fibrosis-score® fue -2,08 ± 1,53. FibroMax® y NAFLD-Fibrosis-score® fueron correlacionados con datos histopatológicos y dichos resultados fueron analizados con el software SPSS 19.0.

Resultados: El coeficiente de correlación Spearman entre la fibrosis medida con la escala Kleiner y el FibroTest fue $r = 0,36$, $p = 0,01$, y en NAFLD-Fibrosis-score® $r = 0,335$, $p = 0,03$. El área bajo la curva ROC (AUROC) para la predicción de la fibrosis avanzada fue de 0,89 (IC95%: 0,80-0,99) para el FibroTest® y 0,83 (IC95%: 0,63-1,0) para el NAFLD-Fibrosis-score®. Para discriminar fibrosis significativa el AUROC fue de 0,66 (IC95%: 0,50-0,82) para FibroTest® y 0,61 (IC95%: 0,41-0,82) para NAFLD-Fibrosis-score®. Uno de los 39 pacientes (2,56%) mostró fibrosis avanzada y un FibroTest® < 0,58 y 1/25 (4%) mostró fibrosis avanzada siendo su NAFLD-Fibrosis-score® inferior a -1,455. El AUROC para la diagnosis de esteatohepatitis no alcohólica usando el NashTest® fue 0,70 (IC95%: 0,53-0,87). 8/8 (100%) pacientes con un NashTest® = 0,75 mostraron un NasScore superior a 4. SteatoTest® mostró un AUROC de 0,67 (IC95%: 0,46-0,89).

Conclusiones: Fibrotest® es un método no invasivo de confianza para descartar la fibrosis avanzada y para confirmar esteatohepatitis en pacientes con EHGNA. El FibroTest® es ligeramente mejor que el NAFLD-Fibrosis-score® prediciendo fibrosis avanzada, no obstante, ambas pruebas son fáciles de realizar y permiten monitorizar mediante un seguimiento regular a los pacientes que presentan esta patología.

P-59. LA RESISTENCIA A LA INSULINA PREDICE LA ESTEATOSIS Y LA FIBROSIS EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

R. Aller^a, D.A. de Luis^b, O. Izaola^b, B. de la Fuente^b, D. Pacheco^c, C. Velasco^d, S. Gómez^a, B. Velayos^a y J.M. González^a

^aServicio de Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España.

^bInstituto de Endocrinología y Nutrición; ^cServicio de Cirugía General; ^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. España.

Introducción: La influencia de las adipocinas y resistencia a la insulina sobre la histología hepática es aun un aspecto desconocido en pacientes con obesidad mórbida.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue estudiar la influencia de la resistencia a la insulina y adipocinas en pacientes mórbidamente obesos sobre la esteatosis hepática y la fibrosis antes de la cirugía bariátrica.

Métodos: Marco: Hospital Universitario Se analizó una muestra de 36 pacientes con obesidad mórbida en un estudio transversal antes de la cirugía bariátrica. La biopsia hepática se realizó durante el acto quirúrgico. Se recogieron las siguientes variables: peso, glucosa basal, insulina, resistencia a la insulina (HOMA-R), colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos y niveles de adipocinas en sangre.

Resultados: Diecisiete pacientes (47,2%) tenían un bajo grado de esteatosis (grado 1 de la clasificación de Brunt) y diecinueve pacientes (52,8%) tenían un alto grado de esteatosis (grado 2 y 3). Dieciséis pacientes (44,4%) no tenían fibrosis hepática y veinte pacientes (56,6%) tenían fibrosis hepática. Sólo los niveles de insulina, HOMA-R y la actividad aspartatoaminotransferasa fueron mayores en los pacientes con alto grado de esteatosis. Los niveles de insulina y HOMA fueron mayores en los pacientes con fibrosis. En el análisis de regresión logística tomando como variable dependiente el grado de esteatosis, (grado bajo vs alto), el HOMA-R se mantuvo en el modelo, con una odds ratio para el desarrollo de alto grado de esteatosis de 1,33 (IC95%: 1,09-1,86). En el análisis de regresión logística con una segunda variable dependiente dicotómica (grados de fibrosis, presente vs ausente), el HOMA-R también se mantuvo en el modelo, con una odds ratio de desarrollar fibrosis de 1,53 (IC95%: 1,13 a 2,51).

Conclusiones: La resistencia a la insulina determinada con el modelo HOMA se asocia con un alto grado de esteatosis y con la fibrosis hepática en pacientes obesos antes de la cirugía bariátrica.

P-60. EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL EN CÉLULAS MONONUCLEARES Y LINFOCITOS SANGUÍNEOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C GENOTIPO 1

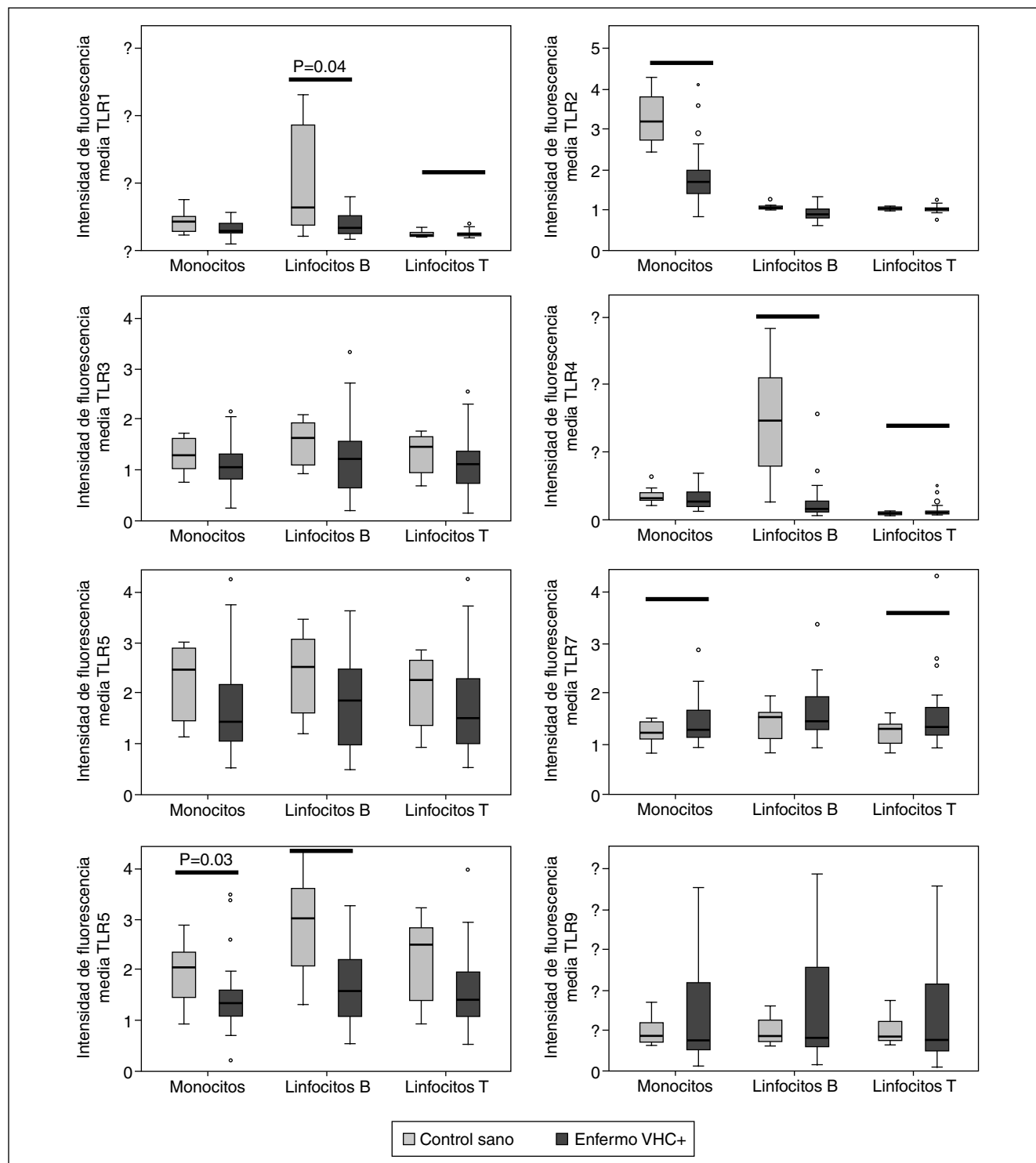
M.T. Arias Loste^a, P. Iruzubieta^a, M. García Hoyos^b, L. Álvarez^b, I. Moraleja^a, M. Bautista^a, E. Fábrega^a, A. Puente^a, J. Cabezas^a y J. Crespo^a

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología; ^bServicio de Inmunología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: Los receptores tipo Toll (TLRs) juegan un papel fundamental en la inmunidad innata y el control de la respuesta inflamatoria y adaptativa a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos. Dentro de éstos se incluyen cadenas sencillas de RNA como la presente en el virus de la hepatitis C (VHC). Por este motivo existe un interés creciente por determinar el papel que juegan los TLRs en la respuesta inmunológica frente al VHC.

Objetivos: Analizar el perfil de expresión de TLRs en monocitos y linfocitos de sangre en pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1.

Métodos: Prospectivamente se han incluido 40 pacientes con infección crónica por VHC y 8 controles sanos. La expresión de TLRs se determinó mediante citometría de flujo, midiéndose en forma de intensidad de fluorescencia media. Adicionalmente se recogieron variables clínicas, analíticas y virológicas relacionadas con estos pacientes.



Resultados: Existen diferencias en la expresión de TLRs entre sujetos sanos e infectados por el VHC. Estas diferencias alcanzan una significación estadística en diferentes subtipos celulares en el caso de TLR1, TLR2, TLR4, TLR7 y TLR8, como se muestra en la figura. A su vez, al estratificar a los enfermos en base a el grado de fibrosis máxima determinada mediante escala METAVIR y/o biopsia hepática, encontramos una mayor expresión de TLR7 en linfocitos B en aquellos pacientes con un grado de fibrosis avanzado (F3-F4) ($p = 0,03$).

Conclusiones: Las diferencias existentes en la expresión de diferentes subtipos de TLRs, incluidos TLR7 y TLR8, entre sujetos sanos e infectados apunta hacia la importancia de estos receptores en la respuesta inmunológica frente a VHC. Es conocido que, tanto TLR7 como TLR8 están implicados en la respuesta antiviral a través de la producción de IFN- α . Por este motivo, la mayor expresión de TLR7 en sujetos con una enfermedad hepática avanzada parece indicar un mecanismo compensatorio que deberá ser confirmado en futuros estudios (véase fig. pag. anterior).

Enfermedades colestásicas

P-61. REGULACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y SU RELACIÓN CON LA INTENSIDAD DE LA COLESTASIS Y EL REMODELADO ÓSEO

L. Gifré^a, N. Gualabens^a, S. Ruiz-Gaspà^a, P. Peris^a, A. Monegal^a, M. Dubreuil^a, A. Arias^a y A. Parés^b

^aUnidad de Patología Metabólica Ósea; ^bUnidad de Hepatología. IDIBAPS. CIBERehd. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España.

Introducción y objetivos: La cirrosis biliar primaria (CBP) se asocia a osteoporosis, cuyo principal mecanismo patogénico es un déficit de formación ósea. La esclerostina es un inhibidor de la vía Wnt que interviene en la regulación de la osteoblastogénesis, y su papel en el desarrollo de patología ósea es poco conocido. Por este motivo se han evaluado los niveles circulantes de esclerostina en la CBP y su relación con la masa ósea, los parámetros de metabolismo mineral y de la enfermedad hepática.

Métodos: Se determinaron los niveles séricos de esclerostina en 80 mujeres con CBP (edad media de 60 ± 11 años) tratadas con ácido ursodeoxicólico y en un grupo control de 50 mujeres de la misma edad. En los pacientes se evaluó el grado de colestasis y de fibrosis hepática mediante una elastografía transitoria (Fibroscan®), la masa ósea mediante densitometría lumbar y femoral (DXA) y parámetros del metabolismo mineral: calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D (25-OHD), péptido aminoterminal del colágeno 1 (P1NP), fosfatasa alcalina ósea (FAO), telopéptidos carboxiterminal y aminoterminal del colágeno 1 (CTx, NTx) y osteocalcina. En 20 pacientes se determinaron nuevamente los niveles de esclerostina transcurridos 5 años.

Resultados: El 75% de los pacientes tenía una baja DMO (24% osteoporosis; 51% osteopenia). Los pacientes con CBP presentaban un aumento significativo de la esclerostina sérica respecto al grupo control ($77,6 \pm 38,4$ vs $28,7 \pm 14,0$ pmol/L, $p < 0,001$). La esclerostina estuvo más elevada en los pacientes con menos intensidad de la colestasis y se observó una correlación inversa con la fibrosis hepática medida por elastografía ($r = -0,284$, $p = 0,043$). Además se observó una correlación directa entre la esclerostina y la DMO a nivel lumbar ($r = 0,333$, $p = 0,004$) y femoral ($r = 0,36$, $p = 0,002$), y con la edad. En los 64 pacientes que no recibían tratamiento con bisfosfonatos en el momento de la evaluación, existió una correla-

ción inversa de la esclerostina con los marcadores de formación ósea, P1NP ($p = 0,04$) y osteocalcina ($p = 0,05$) y de resorción ósea, NTx ($p = 0,01$) y CTx ($p = 0,05$). La osteocalcina disminuyó significativamente en los pacientes que se evaluaron a los 5 años ($99,4 \pm 35,4$ vs $60,0 \pm 31,0$ pmol/L, $p < 0,001$).

Conclusiones: En la cirrosis biliar primaria hay un aumento de esclerostina que se relaciona con la masa ósea y la gravedad de la enfermedad. La asociación inversa con los marcadores de formación ósea indicaría que la esclerostina juega un papel en la disminución de la formación ósea en esta enfermedad hepática.

P-62. DISMINUCIÓN DEL ÍNDICE DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y BUENA RESPUESTA TERAPÉUTICA AL ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO

A. Díaz-González, L. Caballería y A. Parés

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

Introducción: La elastografía de transición es un procedimiento no invasivo de evaluación de fibrosis hepática y de estimación de hipertensión portal en diferentes enfermedades hepáticas y también es útil para evaluar la fibrosis y el estadio histológico en la cirrosis biliar primaria (CBP). La respuesta terapéutica al ácido ursodeoxicólico (AUDC) en la CBP se calcula mediante diferentes criterios bioquímicos, básicamente la disminución $> 40\%$ o normalización de la fosfatasa alcalina al cabo de un año de tratamiento (criterio de Barcelona). Sin embargo, se desconoce si estos cambios bioquímicos se asocian a una falta de progresión de la fibrosis hepática.

Objetivos: Evaluar los cambios en la elastografía hepática tras un periodo prolongado de tratamiento con AUDC y basados en el criterio de respuesta bioquímica de Barcelona.

Métodos: Se han estudiado 112 pacientes con CBP tratados con AUDC y a quienes se realizó una elastografía hepática (Fibroscan, Echosens) y se repitió al cabo de $6,4 \pm 0,1$ años. Los pacientes se dividieron en dos grupos según la respuesta bioquímica al AUDC según el criterio de Barcelona. Se evaluaron asimismo los cambios en los indicadores de colestasis, el desarrollo de complicaciones de hipertensión portal y si los pacientes fallecieron o fueron trasplantados.

Resultados: 78 pacientes (69,5%) presentaron una buena respuesta bioquímica al AUDC. Estos pacientes tenían una menor colestasis bioquímica y una menor rigidez hepática en la elastografía inicial que los pacientes sin respuesta terapéutica. Además se observó una mejoría significativa de la rigidez hepática en el grupo de respondedores (de $6,69 \pm 0,30$ pasa a $6,07 \pm 0,27$ kPa, $p < 0,005$) mientras que en el grupo de no respondedores se constató un aumento, aunque no significativo, de la elastografía (de $8,98 \pm 1,1$ pasa a $10,4 \pm 2,35$ kPa, p : ns). Estos cambios fueron paralelos a la disminución de fosfatasa alcalina en el grupo de respondedores (de 292 ± 14 pasa a 254 ± 15 u/L, $p < 0,002$), y la ausencia de cambios significativos en el grupo de no respondedores (de 439 ± 46 pasa a 425 ± 39 u/L, p : ns). Tres y seis pacientes respondedores y no respondedores, respectivamente, tenían niveles de rigidez hepática superiores a 13 kPa que se asocia a fibrosis intensa o cirrosis, y dos pacientes no respondedores fueron trasplantados.

Conclusiones: Los pacientes con una buena respuesta bioquímica al ácido ursodeoxicólico manifiestan una disminución de la rigidez hepática, en paralelo con la mejoría de la colestasis, lo que sugiere que la elastografía hepática es un buen procedimiento para evaluar el curso y la respuesta terapéutica en la cirrosis biliar primaria.

Hepatitis víricas

P-63. ROTURA DE LA TOLERANCIA FRENTE A ANTÍGENOS VIRALES EN UN MODELO DE RATÓN TRANSGÉNICO PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

M. di Scala^a, I. Gil-Fariña^a, L. Vanrell^a, M.R. Scarpino^b, C. Olagüe^a, A. Vales^a, M. Galarraga^c, L. Gumber^c, J. Prieto^{a,d} y G. González-Aseguinolaza^a

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

^bSchool of Specialization in Infectious Diseases. University of Catania. Italia.

^cServicio de Morfología e Imagen. Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona. España.

^dUnidad de Hepatología. CIBERehd. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: Los pacientes con infección crónica por el VHB se caracterizan por ser tolerantes a los antígenos virales. Por otro lado, los pacientes que resuelven espontáneamente la enfermedad presentan una potente y multiespecífica respuesta celular frente a distintos proteínas del virus. En pacientes con infección crónica la eliminación del agente infectante requiere tratamientos capaces de inducir una vigorosa respuesta inmune frente a los antígenos del virus. Los ratones transgénicos para el VHB (TgVHB) representan un interesante modelo para analizar el efecto de nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a romper la tolerancia frente al virus ya que estos animales son altamente tolerantes frente a las proteínas virales. La transferencia al hígado de genes codificantes para citoquinas inmuoestimuladoras puede ser una estrategia útil para activar mecanismos inmunológicos antivirales intrahepáticamente, con reducción de los efectos colaterales adversos sistémicos. En ese estudio proponemos una nueva estrategia basada en la transferencia génica al hígado de citoquinas inmuoestimuladoras para inducir respuesta inmune celular en el modelo de ratón TgVHB.

Métodos: Hemos construido virus adenoasociados (AAV) que expresan las citoquinas IL-15 (AAVIL-15) e IFN- α (AAVIFN- α). Estos vectores fueron usados, aislados o en combinación, para inyectar i.v. ratones TgVHB. Diez días tras el tratamiento se analizó la respuesta inmune VHB-específica en linfocitos de bazo e hígado mediante análisis citométrico de CD8 específicos y mediante el estudio de la capacidad lítica de los CD8 in vivo. En el suero de los diferentes grupos analizamos la presencia de anticuerpos frente al virus y los niveles de transaminasas. Por último analizamos el efecto del tratamiento sobre la carga viral en hígado y en suero.

Resultados: Los tratamientos con AAVIL-15 solo o combinado con AAVIFN- α inducen una expansión muy significativa de linfocitos CD8 en hígado y en bazo que reconocen específicamente los antígenos de VHB. Sin embargo únicamente observamos lisis específica de células que expresan antígenos virales en el grupo que ha recibido AAVIL-15 más AAVIFN- α . Este tratamiento combinado ocasionó una marcada disminución de la carga viral en el hígado y en suero. En los animales que recibieron AAVIL-15 más AAVIFN- α , pero no en los que recibieron sólo AAVIL-15 o AAVIFN- α , se detectó la presencia de áreas de necrosis hepatocelular en la biopsia hepática junto con elevación de transaminasas y desarrollo de anticuerpos frente al antígeno de superficie.

Conclusiones: La transferencia génica al hígado de las citoquinas IL-15 e IFN- α utilizando vectores AAV es capaz de romper la tolerancia frente a antígenos de VHB en un modelo animal anérgico frente a los antígenos del virus. Este tratamiento puede ser prometedor para pacientes con infección crónica por VHB que han desarrollado tolerancia frente a las proteínas virales.

P-64. LA DETECCIÓN DE UNA RESPUESTA CELULAR CITOTÓXICA VHC ESPECÍFICA EN LA SEMANA 12 DE TRATAMIENTO CON PEG-INTERFERÓN-A2B/RIBAVIRINA SE CORRELACIONA CON EL DESARROLLO DE RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA

J.R. Larrubia, M.U. Lokhande, J. Miquel, S. García-Garzón, A. González-Praetorius y E. Sanz de Villalobos

Unidad de Hepatología Translacional. Universidad de Alcalá. Hospital Universitario de Guadalajara. España.

Objetivos: La segunda fase de descenso de la carga viral (CV), durante el tratamiento de la infección crónica por virus hepatitis C (VHC) con Peg-interferón (IFN) más ribavirina (RBV) se debe probablemente a la respuesta inmune específica. Un escaso descenso de la CV en semana 12 (s12) de tratamiento tiene un valor predictivo (VP) negativo del 100% en la respuesta virológica sostenida (RVS) y esto se podría relacionar con la ausencia de linfocitos T citotóxicos (LTC) VHC-específicos. En este estudio, se analizó el desarrollo de RVS tras tratamiento con Peg-IFN α 2b/RBV según la presencia de LTC VHC-específicos en s12.

Métodos: Se desarrolló un estudio longitudinal de cohortes. Se reclutaron 25 pacientes HLA-A2+ con hepatitis crónica por VHC naïve. Se obtuvo sangre periférica en las semanas 0 (s0) y 12 de tratamiento. La respuesta de LTC VHC-específicos se evaluó directamente ex vivo e invitro tras estimulación antígeno específica. Los LTC VHC-específicos se detectaron mediante tinción con Ac anti-CD8-Cy5 y complejos multimericos HLA-A2+/PE contra dos epitopos de NS3 y posterior análisis por citometría de flujo. Las muestras se repartieron en dos grupos en relación con la detección de LTC VHC-específicos en s12 (Grupo 1: detección positiva, Grupo 2: no detección). La tasa de RVS se comparó entre ambos grupos y se efectuó un análisis ROC de la capacidad de la detección de LTC VHC-específicos en s12 para predecir RVS.

Resultados: Ambos grupos del estudio eran similares respecto a la distribución de sexo, genotipo VHC, CV basal y grado de fibrosis hepática. Los grupos 1 y 2 estaban formados por 14 y 36 muestras respectivamente. La tasa de RVS fue mayor en el grupo 1 (93%) que en el grupo 2 (47%) ($p = 0,003$). En los pacientes genotipo-1, se demostró un aumento en la frecuencia de LTC VHC-específicos entre s0 y s12 en el grupo 1 ($p = 0,011$) pero no en el grupo 2. La proliferación de los LTC VHC-específicos se observó más frecuentemente en el grupo 1 que en el grupo 2 ($p = 0,025$). La detección de LTC VHC-específicos en s12 se correlacionó con el nivel de descenso de la CV entre s0 y s12 ($p = 0,016$, $r = 0,389$). La detección de LTC VHC-específicos en s12 entre los pacientes genotipo-1 con respuesta virológica temprana (RVT) tenía un VP positivo del 100 de RVS.

Conclusiones: La detección de LTC-VHC específicos en s12 de tratamiento con Peg-IFN α 2b/RBV se correlaciona con el desarrollo de RVS. En los pacientes genotipo-1 con RVT, la detección de estas células predice el desarrollo de RVS.

P-65. LIMITACIONES PARA EL INICIO DE LA TRIPLE TERAPIA EN PACIENTES CON UNA HEPATITIS CRÓNICA VHC GENOTIPO I. ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PRÁCTICA REAL

J. Crespo^a, B. Sacristán^b, J.L. Olcoz^c, R. Pérez^d, J.M. González^e, F. García-Pajares^f, J. de la Vega^g, R. García^h, F. Sáez-Royuelaⁱ, I. García^j, F. Jiménez^k, M.J. López-Arias^l, C. Bailador^m, A. Cuadradoⁿ, A. Milla^o, O. Urquiza^p, E. García-Riesco^q, J. Cabezas^r y S. Menéndez^a

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

^bComplejo Hospitalario de La Rioja. Logroño. España.

^cHospital Universitario de León. España.

^dUnidad de Hepatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

^eHospital Clínico Universitario de Valladolid. España.

¹Hospital Río Hortega. Valladolid. España.

²Hospital San Agustín. Avilés. España.

³Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

⁴Hospital Universitario de Burgos. España.

⁵Hospital Río Carrión. Palencia. España.

⁶Hospital Universitario de Salamanca. España.

⁷Hospital Comarcal Sierrallana. Torrelavega. España.

⁸Complejo Asistencial de Zamora. España.

⁹Hospital Comarcal de Laredo. España.

¹⁰Hospital Álvarez-Buylla. Mieres. España.

¹¹Hospital del Bierzo. Ponferrada. España.

¹²Hospital Valle del Nalón. Langreo. España.

Introducción: La triple terapia en el tratamiento (tto) de la hepatitis crónica VHC genotipo 1 (HCC-1), supone un cambio de paradigma en el manejo de estos pacientes. Sin embargo, el acceso a estas terapias está limitado por diferentes motivos.

Objetivos: En pacientes con HCC-1, a) Identificar los motivos asociados a la ausencia de inicio de triple terapia. b) Describir el perfil demográfico, clínico, virológico e histológico de pacientes en los que se indica la triple terapia en condiciones de práctica clínica habitual. c) Relacionar los factores dependientes del entorno sanitario capaces de predecir la probabilidad de recibir tto.

Métodos: Se efectuó un estudio observacional, transversal y multicéntrico, en 19 hospitales de diferente nivel asistencial (Nivel III: 5; Nivel II: 10; Nivel I: 4), entre el 1 de julio y el 30 de septiembre de 2012. Se incluyeron todos los pacientes con HCC-1 que acudieron a la consulta externa durante el periodo indicado. Se excluyeron los pacientes coinfectados por VHB y/o VIH, HCC con otro genotipo u otra enfermedad hepática concomitante.

Resultados: Se incluyeron 660 pacientes (63% hombres; 54,5 ± 12,1 años; 54,2% tratados previamente, CV basal 6,53 log) que cumplían los criterios de inclusión. El tto se consideró contraindicado en 159 casos -24%- (73 con edad > 70 años, 23 cirrosis descompensada, 28 enfermedad mental u orgánica grave, 13 toxicomanía activa y 29 por otros motivos). En los 501 pacientes restantes, a pesar de no existir contraindicaciones, la terapia se indicó solo en 211 sujetos (31,9% del total, 44,1% de los pacientes sin contraindicaciones). Los motivos para no indicar el tto en los 290 restantes fueron la negativa del paciente (82 casos; 28,2%), las restricciones a las indicaciones del tto (84 casos; 28,9%) y el aplazamiento en espera de nuevas terapias (55 casos; 18,9%). En los restantes 69 casos (23,9%) existe una miscelánea de causas. En el análisis univariante, la indicación de tto se asoció a factores dependientes del huésped (edad p: 0,005; hábitat urbano p: 0,048; nivel académico paciente p < 0,001), a un estadio avanzado de fibrosis hepática (p < 0,001), tto previo (p < 0,001) y a factores dependientes del entorno sanitario (hospital tercer nivel, p: 0,001; disponibilidad de enfermera, p < 0,001 y experiencia en tto, p < 0,001). En el análisis multivariante, se asociaron con una mayor probabilidad de ser tratados: mayor nivel académico (OR: 3,7; IC95%: 1,5-9,3; p: 0,004), fibrosis avanzada (OR: 3,8; IC95%: 2,0-7,0; p < 0,001) y elevada experiencia en tto antiviral (OR: 1,7; IC95%: 0,9-3,2; p: 0,05).

Conclusiones: A pesar de la elevada eficacia de la triple terapia, ésta solo se efectúa en una minoría de pacientes con HCC-1. Cerca del 25% de los enfermos no se tratan por contraindicaciones. En el resto, en más del 50% de los casos el tto no se inicia por diferentes causas, dependientes tanto de factores del huésped como del medio hospitalario y del estadio evolutivo de la enfermedad.

P-66. ANÁLISIS FUNCIONAL DE LA ACTIVIDAD DIACILGLICEROL ACIL TRANSFERASA-1 (DGAT1) EN LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C: EFECTO DE LA QUERCETINA

A. Rojas, M. García-Valdecasas, J.A. del Campo y M. Romero-Gómez
Hospital Universitario de Valme. CIBERehd. Sevilla. España.

Introducción: El virus de la hepatitis C requiere para su ensamblaje la presencia de inclusiones lipídicas y la interacción entre DGAT1 y la proteína del core. La quercetina es un flavonoide que podría interferir en la replicación viral mediante dos mecanismos: a) inhibiendo la síntesis de NS3 y NS5, y b) impidiendo la formación de la lipovirionpartícula al disminuir la actividad de DGAT-1 (Gnoni et al, 2009; Bachmetov et al, 2011; Khachatoorian et al, 2012).

Objetivos: Analizar el papel de DGAT1 en la replicación viral, así como el impacto del polimorfismo de la IL28B de las células Huh7.5 (genotipo IL28B CT) vs Huh7 (genotipo IL28B CC) y de los genotipos virales en la modulación de la actividad DGAT1.

Métodos: Se seleccionaron sueros de pacientes con alta carga viral genotipo 1b (7,1 log UI/ml) y genotipo 3a (6,6 log UI/ml). Las células Huh7.5 (CT) y Huh7 (CC) se cultivaron usando medio DMEN y a las 24 horas se incubaron con suero infectado de pacientes o con el replicón vírico JFH1 (utilizado como control). A las 96 horas del cultivo, las células se recogieron y se procedió a la extracción de ARN y proteínas totales. Se analizó la expresión génica mediante qRT-PCR y la actividad de DGAT total mediante fluorescencia (Synergy HT, BioTek, Bedfordshire, RU). Se añadió quercetina (50 µM) a los cultivos para evaluar su efecto sobre DGAT1.

Resultados: Los niveles de expresión génica de DGAT1 (expresados como número de veces inducidos -fold induction-) en células Huh7.5 con genotipo IL28B CT infectadas con los diferentes tipos de virus fueron: JFH1: 1,5 ± 0,3; G1: 1,5 ± 0,4; G3: 1,6 ± 0,2; p < 0,05; en células Huh7 con genotipo CC los resultados fueron: JFH1: 2,35 ± 0,12; G1: 1,47 ± 0,04; G3: 2,69 ± 0,02; p < 0,05. El tratamiento con 50 µM de quercetina en las células Huh7.5, se tradujo en una disminución de la expresión génica de DGAT-1 comprendida entre un 30 y un 45%, independientemente del genotipo viral. La actividad DGAT total estaba incrementada en células Huh7.5 CT infectadas con JFH1 (1,6 ± 0,20), genotipo 1b (2,07 ± 0,20) y genotipo 3a (1,87 ± 0,07), mientras en células Huh7 CC la actividad DGAT aumentaba 1,6 ± 0,03 veces con JFH1, 1,54 ± 0,04 con genotipo 1b y 1,9 ± 0,04 con genotipo 3a. La adición de quercetina en cultivos infectados con genotipos 1b y 3a disminuía significativamente los niveles de actividad DGAT (0,6 ± 0,1 veces). Se observó también una inhibición de la replicación viral de manera dosis-dependiente en células Huh7.5 tratadas con quercetina: 25 µM (31%), 50 µM (42,5%) y 100 µM (86%) en comparación con interferón (inhibición 100%).

Conclusiones: La infección por virus C induce la expresión génica y la actividad DGAT favoreciendo la replicación viral. La quercetina disminuye la actividad DGAT y reduce la tasa de replicación del VHC. Por tanto, DGAT1 podría ser una nueva diana terapéutica en el tratamiento de la hepatitis C.

P-67. ANGIOSCORE: NUEVO ÍNDICE NO INVASIVO PARA LA ESTADIFICACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA POR HEPATITIS CRÓNICA C

A. Hernández-Bartolomé^{a,b}, R. López-Rodríguez^{a,b}, M.J. Borque^c, Y. Rodríguez-Muñoz^{a,b}, S. Martín-Vílchez^{a,b}, L. González-Moreno^b, M. García-Buey^{a,b}, R. Moreno-Otero^{a,b} y P. Sanz-Cameno^{a,b}

^aCIBERehd.

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

Introducción: Actualmente, la determinación del estadio de la fibrosis hepática es crucial para evaluar el pronóstico y el tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC). La biopsia hepática es el procedimiento más utilizado para la estadificación de la fibrosis; sin embargo, debido a su invasividad y efectos adversos, se están buscando nuevos marcadores serológicos relacionados con la fibrogénesis y el avance de la enfermedad. En estudios previos nuestro grupo caracterizó la relación directa de ciertos factores proangiogénicos, angiopoyetina-1 (Ang-1) y angiopoyetina-2 (Ang-2) y la

progresión de la HCC. Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar la relevancia de estos factores proangiogénicos como biomarcadores no invasivos para la correcta estadificación de la fibrosis.

Métodos: Las concentraciones de Ang-1 y Ang-2 se analizaron mediante ELISA en las muestras de suero procedentes de 108 pacientes con HCC con biopsia hepática previa al tratamiento. La correlación entre los niveles de angiopoyetinas y de otras variables clínicas y demográficas con el estadio de fibrosis se evaluó por regresión logística univariante. Los factores significativos fueron posteriormente sometidos a un análisis multivariante que permitió formular un nuevo índice de fibrosis, AngioScore. La precisión predictiva de AngioScore se estudió mediante el análisis de la curva AUC-ROC y se comparó mediante el test de Hanley & McNeil con las AUC-ROC correspondientes a otros índices descritos de fibrosis (AAR, FIB4, King y APRI).

Resultados: Las concentraciones séricas de Ang-1 y Ang-2 correlacionaron significativamente con el estadio de fibrosis hepática. El análisis junto con otras covariables clínicas y demográficas permitió desarrollar un índice predictivo de fibrosis hepática, AngioScore, que incluía a Ang-2 entre otras variables (edad, plaquetas, AST, INR y GGT). AngioScore mostró los mejores niveles predictivos de fibrosis hepática en todos los estadios de fibrosis analizados: significativa $F > 1$, moderada $F > 2$ y grave $F > 3$, (AUC-ROC = 0,910, 0,923, 0,906 respectivamente) en comparación a las de los otros índices de fibrosis estudiados ($p < 0,05$, mayoritariamente).

Conclusiones: El nuevo índice no invasivo de fibrosis, AngioScore, construido a partir de los niveles séricos de Ang-2 y de otras variables clínicas, mejora sustancialmente la precisión de los otros índices de fibrosis hepática por HCC analizados, constituyendo un valioso procedimiento para el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

P-68. IMPLICACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN DEL INTERFERÓN EN LA ACTIVIDAD NECROINFLAMATORIA HEPÁTICA DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C

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

^aCIBERehd.

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

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

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

Introducción: La hepatitis crónica C (HCC) es una de las causas principales de enfermedad hepática a nivel mundial que a menudo conduce a fibrosis grave, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La progresión y pronóstico de la HCC es muy variable entre los distintos pacientes, lo que sugiere la relevancia de la variabilidad genética interindividual en la etiopatogenia de la HCC. El objetivo de este estudio fue analizar la implicación de distintos polimorfismos genéticos localizados en las rutas de señalización del interferón alfa (peg-interferón) y lambda (IL-28B), vía clave para la erradicación de la infección viral y la respuesta al tratamiento, en la progresión de la actividad necroinflamatoria (AI) de los pacientes con HCC.

Métodos: Se genotiparon 117 pacientes con HCC con distintos grados de AI (0-4 de la escala METAVIR) para 69 SNPs de 30 genes implicados en la vía de señalización del IFN (IL-28B, IFNAR1-2, JAK-STAT y OAS1-3, entre otros) mediante GoldenGate Illumina®. La asociación estadística entre los distintos SNPs, variables clínicas y

demográficas con la AI se determinó mediante regresión logística y se expresó como OR e IC95%. Los SNPs y variables asociadas significativamente a la AI fueron subsiguientemente sometidos a un análisis multivariante múltiple.

Resultados: Cuatro SNPs, situados en los genes IL-28B, JAK1, TYK2 y RNASEL se relacionaron significativamente con una elevada AI (AI = 3-4). Los pacientes con el genotipo C/C de la IL-28B (rs12979860) mostraron mayor AI con mayor frecuencia [1,9 (1,0-3,6), $p = 0,04$] que los portadores del alelo T. Por otra parte, los alelos G de los rs1497056, rs280519 y rs3738579 en los genes JAK1 [2,8 (1,1-6,9), $p = 0,03$], TYK2 [4,3 (1,2-15,5), $p = 0,01$] y RNASEL [1,8 (1,0-3,3), $p = 0,04$] también se asociaron significativamente a una elevada grado de IA. En cuanto a las variables clínicas, la AI elevada se relacionó con niveles séricos de GOT > 40 U/L [3,4 (1,2-10,0), $p = 0,02$], pero no con otros factores clínicos (como el genotipo viral, GTP, GGT o la carga viral). Tras el análisis de estos factores se observó que los niveles de GOT (> 40 U/L), TYK2 rs280519 (alelo G) y RNASEL rs3738579 (alelo G) constituían factores asociados independientemente a una elevada AI ($p < 0,05$, regresión logística multivariante). La concentración de GOT y el alelo G del rs280519 (TYK2) tenían los mayores niveles predictivos (AUC = 0,63, ambos), seguidos por el polimorfismo del gen RNASEL rs3738579 (AUC = 0,60). No obstante, el modelo que incluye todas las variables anteriores mostraba el mejor valor predictivo (AUC = 0,75).

Conclusiones: El genotipado de ciertos polimorfismos de los genes de la vía de señalización del interferón pueden constituir útiles marcadores de pronóstico de la actividad necroinflamatoria y la progresión de la HCC.

P-69. ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y LA TOXICIDAD DE LA PROTEÍNA DE FUSIÓN IFNA Y APOLIPOPROTEÍNA A1 (INTERAPO) EN MODELOS ANIMALES DE HEPATITIS B (VHB) CRÓNICA

L. Suárez Amarán^a, M. di Scala^a, I. Otano^{a,b}, J. Fioravanti^a, N. Ardaiz^a, C. Olagüe^a, A. Vales^a, J. Medina-Echeverz^a, C. Gomar^a, J. Prieto^{a,c}, P. Berraondo^a y G. González-Aseguinolaza^a

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

^bUniversity College of London. Reino Unido.

^cUnidad de Hepatología. CIBERehd. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: La fusión de la apolipoproteína A-I (ApoA-I) al interferón alfa (IFN- α): Interapo, consigue por un lado aumentar la vida media del IFN α en suero y por otro direccionarlo al hígado. Esta molécula quimérica muestra una mayor capacidad inmunostimuladora y una menor toxicidad hematológica que el IFN- α en modelos murinos. En el presente trabajo hemos testado la actividad antiviral frente a la infección crónica por VHB en dos modelos animales, marmotas crónicamente infectadas por el virus de la hepatitis de la marmota (WHV) y ratones transgénicos para VHB.

Métodos: Se han construido virus adenoasociados (AAV) que expresan Interapo o IFN α de marmota (AAVwIA o AAVwIFN) o ratón (AAVmIA o AAVmIFN). Marmotas crónicamente infectadas por el WHV fueron tratadas mediante inyección intrahepática de AAVwIA o AAVwIFN. Ratones transgénicos para VHB recibieron por vía intravenosa AAVmIA o AAVmIFN. Tras la administración realizamos análisis hematológicos y bioquímicos completos. Por otro lado analizamos la carga viral en sangre y en los ratones además la cantidad de virus en hígado.

Resultados: Las marmotas y los ratones que recibieron AAV-IFN desarrollaron muy severa leucopenia, trombocitopenia y anemia acompañada de toxicidad hepática. Los animales tuvieron que ser eutanasiados al experimentar una dramática pérdida de peso y de

terioro de su salud. Sin embargo los animales tratados con AAV-IA no sufrieron ninguno de estos síntomas. En dos de las tres marmotas tratadas con AAVIA y en todos los ratones tratados con AAVmIA se observa un significativo efecto antiviral.

Conclusiones: La proteína de fusión IFN- α /Apolipoproteína A-1, Interapo, representa una muy prometedora alternativa al uso de IFN- α en el tratamiento de las hepatitis virales crónicas.

P-70. MODULACIÓN DE LA VÍA PI3K/AKT/MTOR Y LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN UN SISTEMA IN VITRO. PAPEL DE LOS MICROARNs

M. García-Valdecasas, A. Rojas, M. Romero-Gómez y J.A del Campo

Hospital Universitario de Valme. CIBERehd. Sevilla. España.

Introducción: La hepatitis C crónica está ligada a la aparición de resistencia a la insulina, siendo esta un factor predictivo de respuesta. PTEN es un inhibidor de PI3K, una proteína crucial en la vía de señalización de insulina.

Objetivos: Conocer los mecanismos por los cuales el virus de la hepatitis C interacciona in vitro con PTEN y PI3K, mediante el estudio de la expresión de los miRNAs con diana en PTEN, el inhibidor de PI3K (LY294002) y la metformina.

Métodos: Las células Huh7.5 se infectaron con el replicón JFH1 (1 partícula/célula) y se trataron con LY294002 (10 μ M), metformina (2 mM) o insulina (100 nM). A las 96h del cambio de medio se extrajo el ARNtotal, se cuantificó la expresión de los genes y de los miRNA por qRT-PCR y de las proteínas mediante Western-Blot.

Resultados: En células infectadas con JFH1 las proteínas PTEN y PI3K se encuentran disminuidas. La expresión génica de PI3K, AKT y MTOR incrementaron en Huh7.5 tratadas con LY294002, pero el efecto es mayor en células infectadas tratadas con el inhibidor (tabla). AKT y MTOR son proteínas activadas por PI3K. La metformina en células infectadas por JFH1 aumenta la expresión de los genes PTEN1, PTEN4, MTOR, y TCTP comparándolo con células no infectadas tratadas con metformina (tabla). LY294002 afecta ligeramente a la replicación viral, mientras que la metformina la disminuye considerablemente (LY294002: 20% inhibición, metformina: 80%; interferón 100% de inhibición). Los microARN 29a y 29b, dianas de PTEN, están incrementados 1,5 \pm 0,01 y 2,1 \pm 0,06 veces en células infectadas. En las células infectadas tratadas con metformina aumentó la expresión de los microARNs (miRNA29a: 1,82 \pm 0,78, miRNA29b: 3,23 \pm 3,00).

Conclusiones: La expresión de los microARNs que regulan la resistencia a la insulina está alterada por la infección del VHC. El

inhibidor de PI3K-LY294002 y la metformina modulan la expresión de los genes de la vía de señalización de la insulina, y disminuyen la replicación viral.

P-71. GENERACIÓN DE UNA NUEVA LÍNEA CELULAR PARA EL ESTUDIO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C: PAPEL DEL MIR122 EN LA REPLICACIÓN

M. Coto-Llerena, G. Koutsoudakis, L. Boix, J.M. López-Oliva, C. Fernández-Carrillo, P. González, J. Bruix, X. Forns y S. Pérez del Pulgar

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

Introducción: El cultivo celular del virus de la hepatitis C (VHC) está prácticamente restringido a la línea celular de hepatoma humano Huh7 y sus derivadas (por ejemplo, Huh7.5 y Huh7-Lunet). Estudios recientes sugieren que algunos factores del huésped relacionados con la inmunidad innata y/o el microRNA 122 (miR122) están asociados con la permisividad de las células a la infección por el VHC. Recientemente, hemos identificado la línea celular BCLC5, derivada de un carcinoma hepatocelular, capaz de soportar la replicación a largo plazo de un replicón subgenómico del VHC en ausencia de miR122.

Objetivos: Obtener una línea celular más permisiva a la replicación del VHC y evaluar el papel del miR122 en la replicación del VHC en la línea BCLC5 y sus derivadas.

Métodos: El estudio de la replicación del VHC se realizó mediante el sistema de replicón subgenómico de JFH1 (SGR-JFH1). La replicación a largo plazo se analizó utilizando un replicón que contenía un gen de resistencia a la neomicina (SGR-JFH1-neo). La eficiencia de la transducción del gen de resistencia se determinó después de 21 días de selección en presencia de geneticina (G418). Para el estudio de la replicación a corto plazo se utilizó un replicón que contenía el gen de la Gaussia Luciferasa (SGR-JFH1-GLuc) y se cuantificaron tanto los niveles de Gaussia Luciferasa secretados en el sobrenadante como los niveles de ARN-VHC intracelulares. Los niveles de expresión de miR122 fueron determinados por qPCR. La expresión exógena de miR122 se obtuvo mediante la transfección del plásmido pCMV-miR122.

Resultados: La línea celular BCLC5 se electroporó con ARN del SGR-JFH1-neo y se mantuvo en cultivo en presencia de G418 durante 21 días. Posteriormente, se seleccionó el clon BCLC5-C8, en el que el replicón subgenómico replicaba de manera estable, y se trató con IFN- α para eliminar el ARN-VHC (línea curada denominada BCLC5-C8.1). Los estudios de replicación a largo plazo en BCLC5-

Inducción de los genes de la vía de señalización de la insulina en células Huh 7.5 infectadas con el replicón JFH1, tratadas con LY294002 o con metformina. Se toma como referencia la expresión de los genes de las células huh7.5 sin tratamiento

Genes	Huh 7.5		Huh 7.5 +JFH1	
	LY294002	Metformina	LY294002	Metformina
PI3K	1,6 \pm 0,34	1,59 \pm 0,20	2,6 \pm 0,99	1,19 \pm 0,13
AKT	1,73 \pm 0,73	1,52 \pm 0,58	1,59 \pm 0,01	1,67 \pm 0,24
MTOR	1,54 \pm 0,08	1,04 \pm 0,08	2,56 \pm 0,81	0,96 \pm 0,42
PTPN1B	4,05 \pm 0,27	1,10 \pm 0,05	3,26 \pm 0,41	1,24 \pm 0,45
PTPN2	0,71 \pm 0,09	0,76 \pm 0,52	1,26 \pm 0,004	1,14 \pm 0,78
PTEN1	1,14 \pm 0,14	1,22 \pm 0,02	1,36 \pm 0,16	1,58 \pm 0,11
PTEN4	1,47 \pm 0,08	1,26 \pm 0,11	2,34 \pm 0,4	1,80 \pm 0,29
miRNA29a	-	0,73 \pm 0,13	-	1,82 \pm 0,78
miRNA29b	-	0,5 \pm 0,12	-	3,23 \pm 3,4

C8.1 mostraron un incremento en la eficiencia de transducción del gen de la neomicina de entre 3 y 6 veces, en comparación con las líneas celulares BCLC5 y Huh7.5, respectivamente. Igualmente, el nivel de replicación del SGR-JFH1-GLuc aumentó significativamente en la línea BCLC5 C8.1 en comparación con su línea celular parental BCLC5. Dado que ni la línea BCLC5 y ni su derivada BCLC5-C8.1 expresan miR122 y con el fin de investigar el papel del miR122 en la replicación del VHC, electroporamos ambas líneas con el plásmido pCMV-miR122 y seleccionamos clones que expresaban niveles de miR122 similares a Huh7.5. La línea BCLC5-C8.1/miR122 mostró un incremento de entre 3 y 4 veces en la replicación del SRG-JFH1-GLuc comparada con la línea parental BCLC5 C8.1. Sin embargo, la expresión del miR122 en la línea BCLC5 no tuvo el mismo efecto, ya que no se observó ningún incremento en la secreción de Gaussia luciferasa en comparación con la línea BCLC5.

Conclusiones: Hemos establecido dos nuevas líneas celulares, BCLC5-C8.1 y BCLC5-C8.1/miR122 permisivas para la replicación del VHC. Nuestros resultados muestran que, aunque el miR122 no es esencial para la replicación del VHC, es capaz de potenciarla en células permisivas a la replicación viral.

P-72. ANÁLISIS DE SECUENCIAS DE LA PROTEÍNA DEL CORE Y DE LA REGIÓN CODIFICANTE F DEL VHC: CORRELACIÓN CON LA PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A. Madejón, M. Romero, A. García-Sánchez, I. Martín, M. Sánchez-Carrillo, J. Carbó y J. García-Samaniego

Servicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Introducción: Los polimorfismos del core del VHC pueden tener valor pronóstico de sensibilidad al interferón (IFN). No hay datos del papel predictor de los cambios en la región de lectura abierta F, que se solapa con la de la proteína del core.

Objetivos: Analizar el papel de los polimorfismos en las proteínas del core y F, en combinación con los polimorfismos de IL28B, como marcadores predictores de la respuesta antiviral al IFN.

Métodos: Se incluyeron muestras basales de 28 pacientes con hepatitis crónica C (genotipo 1b) tratados con pegIFN alfa-2a + ribavirina. Se analizó la secuencia de las regiones codificantes del core viral y la proteína F (127 y 122 aa, respectivamente) y los polimorfismos de IL28B (rs 12979860).

Resultados: La distribución de polimorfismos de IL28B fue: 10 (36%) CC, 14 (50%) CT y 4 (14%) TT. La tasa de respuesta viral sostenida (RVS) fue 70% (7/10) en los pacientes CC; 57% (8/14) en CT y el 0% en TT. La secuencia aminoacídica de la proteína del core fue

significativamente más conservada que la de la región F (88% vs 57%; $p < 0,001$). Los cambios más importantes entre pacientes con y sin RVS se encontraron en la proteína F, independientemente del polimorfismo de IL28B (tabla). En los pacientes con genotipo CC un cambio de la proteína core y 9 de la proteína F presentaban sustituciones que se relacionaban con la respuesta al tratamiento. En los pacientes CT, un cambio en cada ORF discriminaba a los que obtenían o no RVS, aunque solo la de la región F fue significativa ($p = 0,05$). La presencia de un segmento de 3 aminoácidos de la ORF de la proteína F discriminó simultáneamente a los pacientes CC y CT respondedores (posiciones 67/68 y posición 69, respectivamente). (Véase tabla a pie pág.)

Conclusiones: La región codificante de la proteína putativa F, frente a la que se han identificado anticuerpos circulantes, puede complementar el valor predictor de los polimorfismos de IL28B al tratamiento con IFN.

P-73. LA PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA ASISTIDA (PEA) REDUCE EL RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VHB EN EL EMPLEO DE INMUNOSUPRESORES

B. Sampedro^a, J. Cabezas^a, S. Menéndez^a, J. Agüero^b, J.R. Ferrández^c, A. Illaró^c, C. Hernández^d y J. Crespo^a

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología; ^bServicio de Microbiología; ^cServicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^dGilead Sciences.

Introducción: La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben tratamiento biológico y/o inmunosupresor (TI) puede provocar hepatitis aguda e incluso la muerte. El cribado del VHB puede evitarlo.

Objetivos: Evaluar la capacidad de una nueva herramienta informática del sistema de prescripción electrónica asistida (PEA) de nuestro hospital para identificar los pacientes en riesgo de sufrir una reactivación del VHB antes iniciar el TI.

Métodos: En la PEA disponible en nuestro hospital, hemos implementado una herramienta electrónica específicamente diseñada para detectar pacientes con riesgo potencial de reactivación de una hepatitis viral. Este programa informático, de uso voluntario por parte de los usuarios del mismo, alerta al médico prescriptor sobre el potencial riesgo de reactivación del VHB y solicita información acerca del estado serológico basal del paciente (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs y anti-HCV) cada vez que un médico realiza la prescripción de un fármaco con capacidad potencial de inducir una reactivación del VHB. En caso de que los datos solicitados no estuvieran disponibles, se genera automáticamente un volante de soli-

	IL28B: CC					IL28B: CT				
	Aminoácido	Posición	RVS (%)	NR (%)	p	Aminoácido	Posición	RVS (%)	NR (%)	p
Proteína F	V	16	100	0	0,005	S	69	83	25	0,05
	V	25								
	A	26								
	R	48								
	E	58								
	D	60								
	S	62								
	V	68								
	R	93								
Core	C	91	100	0	0,005	Q	75	83	38	0,171

citad de marcadores virales y se emite un aviso a la Unidad de Hepatología. Si el resultado serológico sugiere que el riesgo de reactivación viral es medio o alto, se genera una consulta electrónica automática al Servicio de Digestivo. Los datos relacionados con el tratamiento y marcadores de infección por el VHB se recogen en una base de datos para su posterior análisis.

Resultados: 490 pacientes fueron tratados con biológicos y/o inmunosupresores, entre mayo y octubre de 2012. El 41,4% son hombres y el 58,6% mujeres, con una edad media de 54,9 años. La mayoría de los pacientes procedían de los servicios de: Reumatología, Oncología y Hematología. 146 pacientes con serología viral basal desconocida se beneficiaron de la generación automática del volante de solicitud de marcadores virales. La población de cribado aumentó un 30% en nuestro centro, aumentando del 50% al 80% de la población diana. Los resultados globales mostraron una prevalencia del HBsAg de 0,53% y una prevalencia del anti-HBc del 8,5% en este grupo, similar a los esperados en una población adulta de nuestro país. La PEA también permitió detectar 10 pacientes infectados con el virus de la hepatitis C. Esta herramienta permitió el cribado efectivo del 100% de los pacientes tratados con rituximab (94 pacientes); en este grupo de riesgo particularmente elevado, detectamos un paciente HBsAg positivo (1%) y 13 pacientes con anti-HBc aislado positivo (14%), que se beneficiaron de nuestro programa de PEA.

Conclusiones: La implementación del sistema de PEA en los hospitales puede ayudar a reducir el riesgo de reactivación del VHB relacionados con el TI. Además, puede contribuir a incrementar la sensibilización entre las diferentes especialidades médicas sobre la importancia de la detección de la infección por VHB.

P-74. LA MUTACIÓN I148M DEL GEN PNPLA3 PROMUEVE LA APARICIÓN DE ESTEATOSIS DE ACUERDO CON EL GENOTIPO VIRAL Y DE LA IL28B PERO NO AFECTA A LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS C

J. Ampuero^a, L. Rojas^a, J.A. del Campo^a, L. Ortiz-Fernández^b, M. Maraver^a, A. Rojas^a, M. Conde^b, M. García-Valdecasas^b, J.R. García-Lozano^b, R. Solá^c, X. Forn^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, F. González-Escribano^b y M. Romero Gómez^a

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

^bUnidad de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^cUnitat de Hepatologia. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^dUnidad de Hepatología. IDIBAPS. CIBERehd. Hospital Clínic de Barcelona. 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 Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 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.

^lHospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

^mServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital Carlos III. Madrid. España.

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

Objetivos: Evaluar el impacto de los polimorfismos del gen PNPLA3 sobre el desarrollo de esteatosis en pacientes con hepatitis C.

Métodos: Se incluyeron 766 pacientes con hepatitis C, procedentes de 14 hospitales españoles. 63% (483/766) hombres y 37% (283/766) mujeres; genotipo 1 72,8% (558/766), genotipo 2 2,1% (16/766), genotipo 3 16,4% (126/766), genotipo 4 8,5% (65/766), genotipo 5 0,1% (1/766); genotipo IL28B-CC 32,8% (249/760) vs genotipo IL28B-CT/TT 67,2% (511/760); genotipo PNPLA3 GG/GC 49,9% (222/445) vs genotipo PNPLA3 CC 50,1% (223/445); esteatosis 45,4% (348/766) vs no esteatosis 54,6% (418/766). Se genotipó el gen PNPLA3 (rs738409) y los pacientes se clasificaron según alelo G o genotipo GG, CG, CC. Se valoró la respuesta viral sostenida, distribución de genotipos, farmacogenómica y grados de fibrosis (metavir) y esteatosis, evaluada por biopsia hepática (hepatocitos con al menos 5% de grasa).

Resultados: Las variables asociadas con esteatosis hepatocitaria en el análisis multivariante fueron: alelo G de PNPLA3 [OR 1,82 (IC95%: 1,21-2,73); p = 0,004], genotipo viral [OR 0,8 (IC95%: 0,66-0,96); p = 0,018] e IMC [OR 0,93 (IC95%: 0,89-0,98); p = 0,003]. El alelo G del rs738409 del gen PNPLA3 se asoció de manera significativa con la presencia esteatosis (50,9%; 113/222), frente a no-G (37,7%; 84/223) (p = 0,005). En pacientes con hepatitis C genotipo 1 la presencia del alelo G de PNPLA3 se relacionó con la presencia de esteatosis (47,4%; 73/154 vs 32,2%; 48/149; p = 0,007) pero no en pacientes con genotipo 3 (60,5%; 23/38 vs 63,6%; 28/44; p = 0,772). Los polimorfismos del gen de la IL28B no se relacionaron con la presencia de esteatosis (IL28B-CC (45,4%; 113/249) y IL28B-CT/TT (45,6%; 233/511) (p = 0,955). No obstante, el alelo G de PNPLA3 mostró una estrecha asociación con la presencia de esteatosis en pacientes con IL28B-CT/TT (56,2%; 77/137 vs 35%; 49/140) (p = 0,0001), pero no en casos con IL28B-CC (41,7%; 35/84 vs 42%; 34/81) (p = 0,968). En cambio, el alelo G de PNPLA3 no influyó la tasa de la respuesta viral sostenida según los genotipos de IL28B: IL28B-CC (70%; 84/120 vs IL28B-CT/TT 42,2%; 92/218; (p = 0,0001). En el análisis multivariante, el alelo G de PNPLA3 se asoció de manera independiente con la esteatosis en pacientes con genotipo 1 [OR 2,23 (IC95%: 1,27-3,93); p = 0,005] y en pacientes con IL28B-CT/TT [OR 2,56 (IC95%: 1,47-4,46); p = 0,001].

Conclusiones: El alelo G del polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 modula significativamente el desarrollo de esteatosis, sobre todo en pacientes con genotipo viral 1 y en aquellos con IL28B-CT/TT, aunque no impacta en la respuesta viral sostenida. Por tanto, en hepatitis C podrían desarrollarse al menos dos tipos de esteatosis: viral por genotipo 3 y genética por la presencia del alelo G de PNPLA3.

P-75. INFLUENCIA DE LAS CITOQUINAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA TH1/TH2 EN LA EVOLUCIÓN DEL VHC EN GESTANTES

A. Ruiz Extremera^{a,b,c}, J.A. Muñoz Gámez^d, A. Abril Molina^e, M.A. Salmerón Ruiz^f, P. Muñoz de Rueda^{a,d}, R. Quiles Pérez^{a,d}, A. Carazo^d, J. Casado^d, A. Gila^{a,d}, A. Martín^d, E.J. Pavón Castillero^d, E. Ocete Hita^{a,c,e} y J. Salmerón^{a,d,g}

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

^bUnidad de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

^cDepartamento de Pediatría; ^dDepartamento de Medicina. Universidad de Granada. España.

^eUnidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

^fUnidad de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^gUnidad de Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: Es muy poco conocida la evolución de la enfermedad hepática en mujeres con hepatitis crónica C durante la gestación y puerperio, siendo este un modelo natural de represión inmune y restitución.

Métodos: Se reclutaron 122 madres gestantes seguidas en el Hospital Universitario San Cecilio entre los años 1991 y 2009. 89 madres fueron VHC-RNA + vas y 33 VHC-RNA-vas/antiVHC + vas. Se analizaron los niveles séricos de ALT, carga viral y niveles de citoquinas Th1/Th2 durante intervalos regulares en el embarazo, en el parto y se finalizó un año después de la gestación. Así mismo, se les determinó el polimorfismo del IFNL3 (IL28B) por su posible influencia en el comportamiento del VHC durante la gestación.

Resultados: Los niveles séricos de ALT permanecieron normales durante la gestación y el parto, tanto en las mujeres VHC-RNA + vas como en las VHC-RNA-vas (< 40 UI/mL). Sin embargo, en el puerperio, no todas las mujeres VHC-RNA+vas se comportaron de igual forma en relación a los parámetros analizados. Por este motivo se clasificaron en Tipo-A (66%), aquellas que tenían un incremento tras el parto en sus niveles séricos de ALT (> 40 U/L) y Tipo-B (34%), a las mujeres sin cambios en los niveles de ALT. Además, las gestantes Tipo-A mostraron una reducción en sus niveles séricos de VHC-RNA tras el parto ($p < 0,001$). Este evento coincidió temporalmente con un incremento en los niveles de citoquinas de respuesta Th1 (INFgamma, $p = 0,04$; IL12, $p = 0,01$ y IL2, $p = 0,01$). Por el contrario, las madres Tipo-B así como las madres VHC-RNA-vas, no presentaron ninguna variación en estos parámetros. Es de destacar que las madres Tipo-B mostraron mayores niveles en citoquinas de respuesta Th1 (INFgamma y IL2, $p < 0,05$), en el momento del parto que las Tipo-A así como las VHC-RNA-vas. Los polimorfismos del IFNL3 no se encontraron asociados con las variaciones de ALT en el postparto y por lo tanto con la clasificación de las madres. Por otro lado, los niveles de citoquinas en el parto no fueron un factor de riesgo asociado a la transmisión vertical del VHC y se identificó a las madres con menor riesgo de transmisión como madres Tipo-B y con carga viral baja en el parto.

Conclusiones: El diferente comportamiento de los niveles de ALT y carga viral observados en las madres VHC-RNA+vas durante el parto y post-parto puede ser debido a la diferente producción de citoquinas de respuesta Th1 durante este periodo. Los altos niveles basales de las citoquinas Th1 observados en las madres Tipo-B así como la ausencia de variación en los valores de ALT y de la carga viral tras el parto, pueden estar relacionados con una permanente e ineficiente activación de la respuesta Th1.

P-76. LA COINFECCIÓN POR VIH NO REDUCE LA EFICACIA INICIAL DEL TRATAMIENTO TRIPLE CON BOCEPREVIR (BOC) O TELAPREVIR (TPV) EN PACIENTES CON CIRROSIS VHC EN LA "VIDA REAL"

A. Moreno^a, R. Bárcena^b, C. Quereda^a, M.J. Pérez-Elías^a, F. García-Hoz^b, J.L. Casado^a, M.A. Rodríguez-Sagrado^c, S. del Campo^b, F. Dronda^a, J. Moreno^b, M.L. Mateos^d, M. Maroto^b, V. Busto^b, M.C. García-Sánchez^b y S. Moreno^a

^aServicio de Enfermedades Infecciosas; ^bServicio de Gastroenterología; ^cServicio de Farmacia; ^dServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Introducción: BOC y TPV aumentan la RVS en pacientes con hepatopatía crónica C naïve o pretratados, pero son escasos los datos sobre el impacto de la cirrosis o la coinfección por VIH en la eficacia y seguridad del tratamiento triple en práctica clínica habitual.

Métodos: Análisis comparativo de la eficacia y seguridad tras al menos 12 semanas de tratamiento con TPV o BOC en los primeros 51 pacientes con cirrosis VHC (23 VIH/VHC; 28 monoinfectados) con acceso a tratamiento triple fuera de ensayo clínico en un hospital terciario.

Resultados: (VIH/VHC vs VHC): varones (83% vs 86%, $p = 1$), estadio A de Child (83% vs 93%, $p = 0,39$), MELD 9 + 3 vs 8 + 2, $p = 0,56$, pretratados (87% vs 75%, $p = 0,48$): null responders (25% vs 26%), respondedores parciales (50% vs 37%), relapsers (15% vs 26%), breakthrough (10% vs 11%). Los pacientes VIH/VHC eran más jóvenes (48 + 5 vs 55+9, $p = 0,001$), con una frecuencia mayor de subtipo 1a (52% vs 11%, $p = 0,01$), recibieron una dosis inicial mayor de RBV (media 16 mg/kg/d vs 14 mg/kg/d, $p = 0,01$), utilizaron con más frecuencia peg-IFNa2a (78% vs 57%), y recibieron mayoritariamente TPV (91% vs 46%, $p = 0,001$). No hubo diferencias en la PCR-VHC basal (6,14 + 0,62 vs 6,17 + 0,77 log10 UI/mL, $p = 0,91$), y las tasas de negativización de la PCR VHC fueron similares: s+4 (ITT 65% vs 75%, PP 72% vs 78%), s+8 (ITT 70% vs 79%, PP 78% vs 83%, s+12 (ITT 70% vs 68%, PP 78% en ambos) así como la tasa global de negativización durante triple terapia: ITT 74% vs 86%, PP 78% vs 87%). Se aplicó regla de parada en 13% vs 14% de los pacientes ($p = 1$). No hubo diferencias en las tasas de interrupción prematura por toxicidad/intolerancia (22% vs 18%, $p = 0,74$), infecciones (13% vs 14% ($p = 1$), o muerte (4% vs 0%, $p = 0,45$). La anemia G2 (Hb de 8-10 g/dl) fue más frecuente en pacientes monoinfectados (50% vs 17%, 0,015), y condicionó mayor uso de EPO (39% vs 22%, $p = 0,18$), mientras que la trombopenia de G4 (< 25.000 céls/ml) fue mayor en VIH/VHC (17% vs 4%, $p = 0,16$, recibiendo un paciente el trombo-pag). No hubo diferencias en los ajustes de RBV (17% vs 32%, $p = 0,23$), transfusiones (17% vs 14%, $p = 1$), o ajustes de peg-IFN (26% vs 21%, $p = 0,70$). Sólo un paciente (2%) recibió G-CSF (monoinfectado). Los pacientes VIH/VHC refirieron con más frecuencia prurito (52% vs 32%, $p = 0,15$) y molestias anorectales (39% vs 14%, $p = 0,04$), pero la tasa de rash fue parecida (25% en ambos grupos). El genotipo IL28B (CT/TT vs CC) no influyó de forma desfavorable en la tasa global de negativización de la PCR VHC: ITT 78% vs 87%, PP 79% vs 100%. Tras una media de 28 semanas de seguimiento, las tasas de recaída en pacientes respondedores a terapia triple: (25% VIH/VHC, 14% monoinfectados).

Conclusiones: En pacientes crónicos tratados en práctica clínica habitual, la coinfección VIH no influyó de forma desfavorable en la eficacia o seguridad tras 12s de tratamiento triple con BOC o TPV. Tras una media de tratamiento de 28 semanas, las tasas de recaída en pacientes respondedores son bajas.

P-77. OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS DIARIA DE RIBAVIRINA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1, EMPLEANDO LA FÓRMULA DE LINDAHL, INDEPENDIENTEMENTE DEL TIPO DE TERAPIA EMPLEADA (DUAL O TRIPLE)

F.M. Jiménez Macías^a, S. Rodríguez-Novoa^b, P.G. Casado Monge^a, E. Álvarez Barco^b, F. Barrero Alor^c, L. Galisteo Almeda^c, E. Pujol de la Llave^d, C. Ruiz-Frutos^e, M. Ramos Lora^a, J.L. Robles Rodríguez^c, S. Gurtzmancher Saiz^f, J. Conde-García^g, C. Bocanegra Martín^f, M.V. Salinas-Martín^g, C. Contreras Mazuelos^h, D. Merino Muñoz^d, M. Noeliaⁱ y Consejería de Salud^j

^aUnidad de Hepatología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^bDepartamento de Biología Molecular y Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular;

^dDepartamento de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^eDepartamento de Ciencias Experimentales. Universidad de Huelva. España.

^fDepartamento de Farmacología; ^gDepartamento de Anatomía Patológica; ^hDepartamento de Radiología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

ⁱFABIS Foundation.

^jJunta de Andalucía.

Introducción: Actualmente el ajuste de la dosis optima diaria de ribavirina (DODR) combinada al interferón pegilado, independientemente de que forme parte del régimen terapéutico dual o triple en pacientes con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 (CHC-1) se basa exclusivamente en ajustarla en función de sólo el peso corporal basal. Sin embargo, este fármaco presenta un aclaramiento renal (CrC), sin contemplarse variables como la edad del paciente, talla, sexo y valor basal de la creatinina sérica, que deberían ser valoradas. Ya Lindahl nos informó sobre la importancia de realizar el ajuste de la DODR de acuerdo a la función renal, en lugar de hacerlo basándonos exclusivamente en el peso del paciente, que es como actualmente se realiza. Además nos facilitó una fórmula para la determinación de la DODR, que podría ser aplicada a la práctica clínica antes de iniciar la terapia.

Objetivos: Quisimos confirmar la utilidad clínica de la fórmula de Lindahl (FL). Para obtener la DODR era necesario por este orden: 1º) Calcular el aclaramiento de creatinina (ml/h), fórmula disponible en la web de la SEN. 2º) Calcular el aclaramiento de ribavirina (ml/h) = $(0,122 \times \text{aclaramiento de creatinina-ml/h}) + (0,0414 \times \text{peso corporal basal-Kg})$. 3º) Teniendo como objetivo alcanzar unas concentraciones plasmáticas de ribavirina de al menos 14-15 µmol/litro, calculámbamos la DODR = $(\text{aclaramiento de ribavirina-ml/h} \times 12 \times 15 \times 0,244 \times 2)$ en mg/día. Analizamos en 100 pacientes CHC-1 tratados con terapia antiviral dual, empleando ribavirina según peso (1.000 o 1.200 mg/día), calculamos la DODR que deberían haber recibido si hubiéramos usado la FL, con objeto de determinar el grado de infradosificación y su influencia sobre las tasas de RVS.

Resultados: Sólo el 37,4% pacientes se encontraban correctamente dosificados según la FL. 31,3% estaban infradosificados al menos 400 mg/día y el 31,3% de ellos más de 600 mg/día. Los pacientes infradosificados al menos 400 mg/día presentaron un mayor valor de aclaramiento de creatinina: $(121,9 \pm 7,7$ vs $92,5 \pm 12,3$ ml/h), incrementándose estas diferencias si el grado de infradosificación era > 600 mg/día, llegando hasta $(153,8 \pm 29$ ml/h; $p < 0,0001$). Mientras el 58,8% de los pacientes correctamente dosificados según la FL alcanzaban la RVS, esta tasa se reducía, pasando al 19,6% y 21,6%, si el grado de infradosificación era al menos de 400 o 600 mg/día, respectivamente (OR 7,8 95% IC 2,6-23,5; $p < 0,0001$). El grado de infradosificación también condicionó el tipo de respuesta virológica presentada: 71,4% de Null-responders se encontraban infradosificados al menos 600 mg, estando bien dosificados tan sólo un 28,6%. Sólo el 25% de los parciales y el 11% de los relapsers estaban correctamente dosificados según la FL.

Conclusiones: El ajuste de la dosis diaria de ribavirina en pacientes CHC-1 debería calcularse antes de iniciar cualquier régimen terapéutico usando la fórmula de Lindahl, en lugar del peso, que es como se realiza.

P-78. INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTIVOS DE REINFECCIÓN EN PRESOS TRATADOS DE LA HEPATITIS CRÓNICA C CON RVS

M. Roget Alemany^a, A. Marco Mouriño^b, J.I. Esteban Mur^c, C. Solé Carbó^d, A. da Silva Morán^e, J. Ortiz Seuma^f, C. Sarriera Gracia^g, N. Teixidó Pérez^d, R. Alonso Guerrero Moreno^g y J.A. Caylà Buqueras^h

^aMedicina Interna. Consorci Sanitari de Terrassa. España.

^bCentro Penitenciario de Hombres de Barcelona. España.

^cUnitat d'Hepatology. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^dCentro Penitenciario Brians 1. Barcelona. España.

^eCentro Penitenciario Quatre Camins. Barcelona. España.

^fServicio de Digestivo. Consorci Sanitari de Terrassa. España.

^gÁrea de Salud. Departamento de Justicia. Gobierno de la Generalitat. Barcelona. España.

^hServicio de Epidemiología. Agencia de Salud Pública de Barcelona. España.

Objetivos: Calcular la incidencia de reinfección de hepatitis C en presos tratados de su hepatitis crónica C (HCC) con respuesta viral sostenida.

Métodos: Estudio multicéntrico que incluye los pacientes con HCC tratados en cuatro centro penitenciarios de Barcelona entre enero de 2003 y diciembre de 2009 que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: a) respuesta viral sostenida (RVS), entendida como RNA indetectable (< 50 UI/ml Cobas Amplicor test v2.0) seis meses después de haber finalizado el tratamiento; y b) estar encarcelados en el 2010 con objeto de poder contestar un cuestionario sobre potenciales conductas de riesgo de reinfección durante y después del tratamiento antiviral de la HCC. Se consideraron potenciales conductas de riesgo: la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), las prácticas sexuales de riesgo (pareja sexual ADVP o 3 o más parejas sexuales diferentes por trimestre) y la práctica de tatuajes. La incidencia se calculó por 100 personas-año de seguimiento (pa). Los factores de riesgo asociados a la reinfección se evaluaron a nivel bivariado con el test log-rank y a nivel multivariado mediante la regresión de Cox.

Resultados: Ciento diecinueve de 122 pacientes con RVS accedieron a participar en el estudio; el 98% era hombre, la edad media fue de $33,3 \pm 6,3$ años y el 81% tenían antecedente de ADVP. El tiempo medio de seguimiento fue de $1,4 \pm 0,3$ años. Veinticinco pacientes admitieron una conducta de riesgo y 7 dos o más. Se detectaron 9 casos de reinfección, en 7 de ellos se constató un genotipo distinto al basal. La tasa de reinfección fue de 5,27 por 100 personas-año. La reinfección fue más alta en los pacientes con coinfección VIH (RR = 9,95; IC95%: 1,73-57,34), en los pacientes ADVP durante o después del tratamiento de la HCC (RR = 12,47; IC95%: 2,90-53,71) y en los que refirieron dos o más conductas de riesgo durante o después de tratamiento (RR = 7,47; IC95%: 1,19-46,89).

Conclusiones: La tasa de reinfección por el VHC en reclusos es elevada, sobre todo en los pacientes con coinfección por el VIH y en el grupo de pacientes en que persisten conductas de riesgo. Es recomendable implantar medidas preventivas no sólo en el momento del diagnóstico sino también durante y después del tratamiento.

P-79. ANÁLISIS DE LOS DATOS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B TRATADOS CON ANTIVIRALES ORALES DE LA PLATAFORMA CIBERHEP

D. Tabernero^{a,b}, J.M. Sánchez-Tapias^{a,c}, J.L. Calleja^d, V. Moreira^e, A. Aguirre^f, J.C. Erdozain^g, B. Piqueras^h, D. Morenoⁱ, M.L. Manzano^j, J.M. Pascasio^k, M. Fernández-Bermejo^l y Grupo Colaborativo Base de Datos CIBERHEP, CIBEREHD-AEEH

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

^bHospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cHospital Clínic de Barcelona. España.

^dHospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

^eHospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

^fHospital Universitario Severo Ochoa. Madrid. España.

^gHospital Universitario Infanta Sofía. Madrid. España.

^hHospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

ⁱHospital Universitario de Móstoles. España.

^jHospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^kHospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^lHospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España.

Introducción: La plataforma CIBERHEP es la primera base de datos común para el registro de pacientes con hepatitis crónica B (HCB) en tratamiento con antivirales orales de España. El objetivo de este análisis ha sido evaluar los datos registrados durante el primer año de funcionamiento y su utilidad para disponer de datos de eficacia y seguridad en práctica clínica en nuestro medio.

Datos basales y a las 96 semanas de los paciente tratados con entecavir (ETV) y tenofovir (TDF)

	Basal	Semana 96
ADN-VHB (logUI/ml)	Título (mediana, rango)	ADN-VHB indetectable
<i>Naïve</i>		
ETV monoterapia (n = 114)	5,8 (3,5-8,9)	91%
TDF monoterapia (n = 123)	5,7 (3,5-9,2)	94%
<i>Previamente tratados</i>		
ETV monoterapia (n = 38)	4,6 (3,5-8,9)	75%
TDF monoterapia (n = 155)	5,7 (3,4-8,9)	89%
ETV + TDF combinado (n = 19)	4,6 (3,4-8,9)	80%
Estatus HBeAg		
	HBeAg+ (número y % del total de cada grupo)	Negativización HBeAg (% HBeAg basal positivo)
<i>Naïve</i>		
ETV monoterapia (n = 114)	29 (25%)	36%
TDF monoterapia (n = 123)	24 (20%)	8%
<i>Previamente tratados</i>		
ETV monoterapia (n = 38)	6 (16%)	0
TDF monoterapia (n = 155)	20 (13%)	10%
ETV + TDF combinado (n = 19)	6 (32%)	0

Métodos: En la base se ha priorizado la inclusión de pacientes tratados con entecavir (ETV) y tenofovir (TDF), fármacos recomendados por las Guías AEEH y EASL. De enero de 2011 a octubre de 2012 se han registrado 697 pacientes de 22 centros repartidos entre 6 comunidades autónomas. Se han excluido los pacientes con coinfección VHC, VHD y VIH, trasplante hepático y sin datos de seguimiento.

Resultados: En total se han analizado 544 pacientes: 397 (73%) varones, mediana de edad 47 años, 487 (90%) caucásicos, 35 (6%) asiáticos, 22 (4%) otras etnias, tiempo medio de diagnóstico 9,9 años. Basalmente, 363 (67%) eran HBeAg negativos y 105 (19%) HBeAg positivo, mediana de ADN-VHB 5,7 logUI/ml. De estos pacientes 32% están en tratamiento con ETV y 64% con TDF principalmente en forma de monoterapia. El 77% de los tratados con TDF habían recibido tratamientos previos con otros análogos de nucleósidos, mientras que el 75% de los tratados con ETV eran "naïve". La duración del tratamiento con TDF y ETV ha sido 72 semanas y 144 respectivamente. En la tabla se muestran los resultados de eficacia. Ningún paciente ha negativizado el HBeAg.

Conclusiones: La base de datos CIBERHEP es una herramienta útil para caracterizar los pacientes con HCB tratados, y muestra las estrategias utilizadas en nuestro país. ETV se ha utilizado fundamentalmente en pacientes "naïve" mientras que TDF en previamente tratados. La eficacia en práctica clínica es similar a la obtenida en los estudios de registro de ambos fármacos.

P-80. CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HEPATITIS CRÓNICA B SIN TRATAMIENTO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO TRANSVERSAL RETROSPECTIVO (ESTUDIO HEBEST)

J.L. Calleja^a, E. Suárez^b, R. Solà^c, K. Torres^d, B. Figueruela^b, M. Puigvehí^b, M. Fernández-Bermejo^e, J.M. Pascasio^f, M.L. Manzano^g, J. Crespo^h, M. Butiⁱ, J. García-Samaniego^j, M. Prieto^k, J.C. Erdozain^l, A. Aguirre^m, B. de Cuencaⁿ, M.A. Simón^o, F. Jorquera^p, B. Piqueras^q, F. Gea^r, L. García Buey^s y R. González^t

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Puerta de Hierro. CIBERehd. Majadahonda. España.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^kDepartamento de Hepatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^lServicio de Digestivo. Hospital Infanta Sofía. Madrid. España.

^mServicio de Digestivo. Hospital Universitario Severo Ochoa. Avilés. España.

ⁿServicio de Digestivo. Hospital Infanta Cristina. Madrid. España.

^oUnidad de Hepatología. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España.

^pUnidad de Hepatología. Complejo Hospitalario de León. España.

^qHospital de Fuenlabrada. España.

^rServicio de Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

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

^tServicio de Digestivo. Hospital de Móstoles. España.

Introducción: De acuerdo con las guías de práctica clínica la decisión de tratar a un paciente con hepatitis crónica B (HCB) se basa en ALT elevada, carga viral (CV) > 2.000 UI/ml y presencia de lesión histológica al menos moderada valorada por biopsia hepática (BH) o elastometría transicional (ET).

Objetivos: 1. Evaluar el grado de seguimiento de las guías de la EASL en el manejo del paciente no tratado con VHB; 2. Describir el perfil clínico, virológico, bioquímico e histológico de pacientes con HCB no tratados en condiciones de práctica clínica habitual.

Métodos: Recogida retrospectiva en 19 hospitales españoles mediante historia clínica de todos los pacientes diagnosticados de HCB y no tratados, cuya última visita de seguimiento se hubiera realizado entre febrero de 2009 y septiembre de 2012. Se definió fibrosis moderada como = F2 en BH o = 9,4 kPa en ET. Se consideró zona gris de ET valores de 6,2 a 9,4 kPa.

Resultados: Se recogieron 570 pacientes de los que 475 tenían al menos dos determinaciones de ADN VHB y de ALT. La edad media fue de 45 ± 11 años, siendo el 54% varones. Los valores de CV y ALT fueron de $5,94 \pm 7 \log \text{ UI/ml}$ y $27 \pm 16 \text{ U/l}$ (media $\pm \text{DE}$). El 68% de los pacientes diagnosticados no tratados tenían evaluación histológica (12% BH, 63% ET y 25% ambos). El 50% de los pacientes (239) no presentaban ninguno de los criterios de tratamiento de las guías EASL (carga elevada, ALT elevada o fibrosis moderada). En los 23 pacientes con CV $> 2.000 \text{ UI/ml}$ y ALT $> 40 \text{ U/l}$ que disponían de evaluación histológica se observó un grado de fibrosis moderada en el 9% de ellos y el 80% se encontraba en la zona gris de la ET. En los 100 pacientes que tenían solo una CV $> 2.000 \text{ UI/ml}$ y disponían de valoración de la lesión hepática se observó un grado de fibrosis moderada en el 4% y el 64% se situaron en la zona gris. De los 49 pacientes que presentaban solo ALT $> 40 \text{ U/l}$ y disponían de evaluación histológica un 10% tenía datos de fibrosis moderada y un 27% estaban en la zona gris. En 150 pacientes que no presentaban ALT elevada ni CV $> 2.000 \text{ UI/ml}$ y que disponían de evaluación histológica, el 9% de ellos presentaba fibrosis moderada y el 20% se encontraban en la zona gris. Se identificaron 3 pacientes con cirrosis hepática. De acuerdo con los investigadores, 467 de los 475 (98,7%) pacientes no recibían tratamiento por criterio médico (criterios EASL ($n = 462$), embarazo ($n = 3$), o previsión de falta de adherencia ($n = 2$)) mientras que tan sólo un 1,3% ($n = 6$) fue por decisión del paciente.

Conclusiones: El 68% de los pacientes con HCB diagnosticados no tratados tenían evaluación histológica. La valoración de la fibrosis en pacientes con HCB que no cumplen los criterios de tratamiento basados en parámetros analíticos identifica a un grupo con fibrosis significativa. Es recomendable evaluar la fibrosis hepática, por métodos no invasivos y/o invasivos, en todos los pacientes infectados por hepatitis B.

P-81. DINÁMICA DE LA COMPLEJIDAD DE LA QUASIESPECIES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN LA REGIÓN SOLAPADA SUPERFICIE-POLIMERASA DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS/NUCELÓTIDOS

D. Tabernero^{a,b}, F. Rodríguez-Frías^{a,b}, R. Casillas^c, J. Gregori^{c,d}, M. Homs^{a,b}, J. Quer^{a,c}, M. Mosquera^b, S. Camós^b, C. Ramírez^b, R. Esteban^{a,c} y M. Buti^{a,c}

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

^bServicio de Bioquímica; ^cServicio de Hepatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

^dDepartamento de Estadística. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. España.

Introducción: La variabilidad genética del virus de la hepatitis B (VHB) en la región de la transcriptasa reversa (RT) asociada al tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (Nucs), puede afectar a epítomos de las proteínas de superficie (S). Se han cuantificado los cambios en S y RT durante el tratamiento con lamivudina (LAM) por secuenciación masiva (UDPS).

Métodos: En 18 muestras de suero de 9 pacientes con hepatitis crónica B, "naïve" para el tratamiento con Nucs (5 HBeAg (+), 5 genotipo A y 4 D), se ha analizado la región que incluye los codones s91-s200 de S y rt100-rt208 de RT (GS-FLX Titanium, Roche) en la muestra basal de LAM y después de la reactivación. La variabilidad genética se ha estimado mediante el cálculo de la entropía de Shannon (ES) de cada muestra.

Resultados: Se han analizado 440.993 secuencias. La ES no presentó diferencias significativas entre HBeAg (+) y (-) ni entre genotipos A y D en las muestras basales ni después de la reactivación. Sin embargo, ES aumentó (mayor variabilidad) durante el tratamiento en el 80% de los pacientes HBeAg (+) y disminuyó en el 75% de los HBeAg (-). En la región epitópica principal del gen S (MHR), la variabilidad se observó principalmente en posiciones polimórficas sin asociación conocida con el escape a la respuesta inmune. En 3 casos se ha detectado la variante sP120T, asociada a escape a la respuesta inmune y con la variante compensatoria rtT128N en RT. Se ha observado una alta conservación en el determinante "a": 33% de los pacientes sin cambios, el resto con cambios polimórficos o cambios no asociados previamente a escape a la respuesta inmune. Fuera de la MHR, la mayor variabilidad se asoció a las zonas de las proteínas S directamente asociadas a mutaciones en la RT resistentes a LAM (sE164D, sI195M, sW196L y sM198I asociadas respectivamente a rtV173L, rtM204V, rtM204I y rtV207I). En los dominios B y C de la región RT, además de los cambios esperados después del rebote virológico, se ha observado la variante rA200V en el 22% de casos así como rtT184S (asociada a la resistencia al tratamiento con entecavir) en el 3,7% y la selección o aumento de la variante rtV163I durante el tratamiento con LAM.

Conclusiones: La variabilidad genética del VHB sigue tendencias diferentes durante el tratamiento con Nucs en función del estado del HBeAg, hecho que podría relacionarse con la diferente respuesta a estos tratamientos por pacientes HBeAg (+) y (-). La prevalencia de mutaciones de escape en el determinante "a" es muy baja tanto antes como después del tratamiento con Nucs, lo cual afecta sobre todo posiciones fuera de este epítipo. La inclusión de más pacientes en el estudio podría ayudar a confirmar estos resultados.

Estudio financiado por el proyecto FIS PI11/01973.

P-82. EVALUACIÓN DEL PERFIL DE LA RECIDIVA VIRAL Y LA PERSISTENCIA DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS C QUE HAN RECIBIDO ANTIVIRALES ORALES

B. Ruiz-Antorán^a, J.L. Calleja^b, J. de la Revilla^b, F. Pons^b, J.L. Martínez^b, E. Llop^b, M. Traperó^b, K. Torres^b, J. Selmo^b, M. Gómez^b y L. Abreu^b

^aServicio de Farmacología Clínica; ^bServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. España.

Introducción: Recientemente las autoridades reguladoras (EMA y FDA) han modificado el concepto de respuesta viral sostenida en los pacientes con hepatitis C que reciben tratamiento definiéndola como la indetectabilidad del RNA del virus C en la semana 12 post tratamiento.

Objetivos: Evaluar el perfil de la recidiva viral y la persistencia de la respuesta viral sostenida en pacientes tratados con antivirales orales en ensayos clínicos.

Métodos: Se ha llevado a cabo una revisión de todos los pacientes incluidos en ensayos clínicos fase II y III realizados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro desde 2008 hasta 2012, que incluían como fármaco experimental algún antiviral directo (AAD). Se han incluido en el análisis todos los pacientes independientemente del tipo de antiviral, duración del tratamiento y de las características de los pacientes.

Resultados: Se han incluido en la revisión 22 ensayos clínicos en los que participaron un total de 98 pacientes. La tasa de RVS por ITT fue de 63,3% (62/98). 25 pacientes (25,5%) no completaron el tratamiento del estudio de los cuales 14 (56%) fueron retirados por fallo virológico durante el tratamiento, 5 (20%) por efectos adversos y 6 (24%) retiraron su consentimiento antes de finalizar el estudio. Del total de pacientes que completó el tratamiento, el 98,6% (72/73) de los pacientes presentó repuesta viral al fin de tratamiento (RFT). El 14% (10/72) de los pacientes tuvo una recidiva durante el seguimiento (máximo 3 años). El 40% de estos (4/10) recidivaron entre la semana 0 y 12 postratamiento, un 50% (5/10) entre la semana 12 y 24, y el resto 10% (1/10) entre la semana 24 y 48. El 100% de los pacientes con RV en semana 48 mantuvo niveles de RNA VHC indetectables en el seguimiento a los 2 y 3 años. De los 6 pacientes que recidivaron tras la semana 12,5 habían recibido pautas basadas en interferón y ribavirina, y 1 paciente una pauta basada en antivirales orales.

Conclusiones: El mayor porcentaje de recaídas en pacientes que han recibido tratamiento con fármacos antivirales directos se produce entre la semana 12 y 24 de seguimiento (50%). La respuesta viral sostenida en semana 48 (1 año post-tratamiento) se mantiene en el 100% de los pacientes durante el seguimiento posterior. La presencia de recidivas tardías puede hacer necesario redefinir la respuesta viral sostenida.

P-83. SEGURIDAD Y EFICACIA DE ENTECAVIR EN PACIENTES CON UN TRASPLANTE HEPÁTICO POR HEPATITIS B CRÓNICA

M. Buti^a, R. Perrillo^b, F. Durand^c, M. Charlton^d, A. Gadano^e, G. Cantisani^f, K. Brown^g, W. Hu^h y C. Llamoso^h

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

^bHepatology Division. Baylor University Medical Center. Dallas. Texas. Estados Unidos.

^cService d'Hépatologie. INSERM CRB3. Universidad de París VII. Hôpital Beaujon. Clichy. Francia.

^dDivision of Gastroenterology and Hepatology. Mayo Clinic. Rochester. Minnesota. Estados Unidos.

^eSección de Hepatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

^fLiver Transplantation Group. Complexo Hospitalar Santa Casa. Porto Alegre. Department of Surgery. School of Medicine. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. Brasil.

^gResearch and Development. Bristol-Myers Squibb Company. Wallingford. CT. EE.UU..

Introducción y objetivos: La recurrencia del virus de la hepatitis B (VHB) después de un trasplante hepático ortotópico (THO) por hepatitis B crónica puede ocasionar un rechazo del injerto y la muerte del paciente. La profilaxis antiviral con inmunoglobulina antihepatitis B (HBIG) más lamivudina o adefovir está limitada por la resistencia farmacológica y la toxicidad renal. En este estudio se ha evaluado la eficacia de entecavir (con o sin HBIG) para prevenir la recurrencia virológica del VHB después de un THO por HBC.

Métodos: Estudio de fase IIb, grupo único y diseño abierto realizado en 65 pacientes con THO por patología hepática relacionada con HBC y niveles de ADN-VHB < 172 UI/mL en el momento del trasplante, que recibieron 1,0 mg al día de entecavir en las 72 semanas posteriores al THO. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes valorables (tratados durante = 4 semanas) con niveles séricos de ADN-VHB = 50 UI/mL en la semana 72, según un análisis de última observación disponible.

Resultados: La media de edad en el THO era de 49 años, la mayoría de los pacientes eran varones (53/65 [81,5%]), HBeAg negativo (58/65 [89,2%]) y HBsAg positivo (61/65 [93,8%]); la media del nivel de ADN-VHB era de 0,9 log10 IU/mL y la de la concentración

de alanina aminotransferasa (ALT) de 160 U/L. En 21 pacientes el THO se efectuó por un carcinoma hepatocelular (CHC). Sesenta de los 61 pacientes recibieron tratamiento concomitante con HBIG (diferentes pautas). Ninguno de los 61 pacientes (IC del 95% de 0,0, 5,9) mostró una recurrencia del VHB (ADN-VHB = 50 IU/mL) en la semana 72, y la media de los niveles de ALT era de 26,9 U/L. Dos de los 61 pacientes (3,3%) tuvieron una recurrencia de HBsAg y ninguno de ellos tenía niveles detectables de ADN-VHB. La frecuencia y la naturaleza de los acontecimientos adversos eran coherentes con las esperadas en esta población.

Conclusiones: El tratamiento con entecavir después de un THO por enfermedad hepática relacionada con HBC hizo que ningún paciente tuviera una recurrencia virológica del VHB. Eficacia sem. 72 ADN-VHB = 50 UI/mL 0/61 (0) Pérdida de HBsAg 59/61 (96,7) Pérdida de HBeAg* 7/7 (100) Seroconversión HBsAg 49/61 (80,3) Seroconversión HBeAg* 0/7 (0) Recurrencia HBsAg 2/61 (3,3) Seguridad Cualquier AA 62/65 (95,4) Elevaciones de ALT durante el tratamiento 6/65 (9,2) AA grave 36/65 (55,4) Creatinina = 0,5 mg/dL 25/65 (38,5) Suspensión por AA 0/65 (0) Muertes† 6/65 (9,2) *Entre los pacientes HBeAg(+) en el momento del THO. †Causas: rechazo hepático agudo (1), shock séptico (2), insuficiencia multiorgánica (2), recurrencia de CHC con metástasis (1). AA; acontecimiento adverso. Todos los datos se muestran como n/N (%).

P-84. LA INFECCIÓN PERSISTENTE POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ALTERA LA REACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS T VHC-ESPECÍFICAS MEDIANTE EL DESEQUILIBRIO MCL-1/BIM DEBIDO A LA MODULACIÓN DE CD127

J.R. Larrubia, M.U. Lokhande, S. García-Garzón, J. Miquel, A. González-Praetorius y E. Sanz de Villalobos

Unidad de Hepatología Translacional. Universidad de Alcalá. Hospital Universitario de Guadalajara. España.

Objetivos: En la infección persistente por el virus de la hepatitis C (VHC), la reactividad de los linfocitos T citotóxicos (LTC) se encuentra alterada y esto afecta al control viral. La expresión del receptor de la interleucina-7 (CD127) podría regular la reactividad de los LTC mediante la modulación del equilibrio entre Mcl-1 y Bim. Bim es una molécula pro-apoptótica bloqueada por la acción de Mcl-1.

Métodos: La expresión de Mcl-1/Bim y la reactividad de los LTC VHC-específicos se compararon en función del fenotipo CD127. Se obtuvieron linfocitos de sangre periférica (LSP) de pacientes HLA-A2+ VHC+. Los LTC VHC-específicos se visualizaron mediante tinción de los LSP con Ac anti-CD8 y complejos pentaméricos HLA-A2/péptido (pentámeros). El fenotipo Mcl-1/Bim/CD127 de los LTC VHC-específicos se evaluó mediante tinción de las células detectables CD8+/pentámero+ con anticuerpos anti Mcl-1, Bim y CD127. La capacidad de proliferación de los LTC tras estimulación antígeno específica se estudió en presencia y ausencia del inhibidor de las pancaspasas z-VAD-fmk. Todas las células marcadas se analizaron mediante citometría de flujo.

Resultados: Los LTC VHC-específicos con baja expresión de CD127 se asociaron con elevada viremia del VHC, mientras que el fenotipo CD127alto se relacionó con carga viral indetectable ($p < 0,001$). Directamente exvivo, la frecuencia de células pentámero+ era similar con independencia del grado de expresión de CD127. Sin embargo, la proliferación tras estimulación específica de las células pentámero+ CD127bajo se encontraba alterada ($p < 0,05$), aunque esta alteración se corrigió mediante tratamiento con z-VAD-fmk ($p < 0,05$). La expresión de Mcl-1 directamente exvivo era baja ($p < 0,01$) y la expresión de Bim se incrementó tras el encuentro antigénico ($p < 0,05$) en las células pentámero+ CD127bajo pero no ocurrió en las células CD127alto. La diferencia exvivo entre la ex-

presión de Mcl-1 y Bim en las células pentámero+ se correlacionó de manera positiva con el grado de expresión de CD127 ($p < 0,001$) y con la reactividad de las células pentámero+ ($p < 0,05$).

Conclusiones: Una baja expresión exvivo de Mcl-1 y una sobreexpresión de Bim tras el encuentro antigénico puede encontrarse involucrado en la hipo-reatividad de los LTC VHC-específicos durante la hepatitis crónica por VHC; no obstante esta alteración se puede revertir mediante el bloqueo de vías involucradas en apoptosis.

P-85. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA QUASISPECIES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y CAMBIOS INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL ORAL ANALIZADOS POR SECUENCIACIÓN MASIVA Y VALORADOS MEDIANTE LA ENTROPÍA DE LA POBLACIÓN VIRAL

M. Homs^{a,b}, J. Gregori^c, J. Quer^{a,c}, D. Tabernero^{a,b}, S. Camós^{a,b}, R. Esteban^{a,d}, M. Buti^{a,d} y F. Rodríguez-Frías^{a,b}

^aCIBERehd.

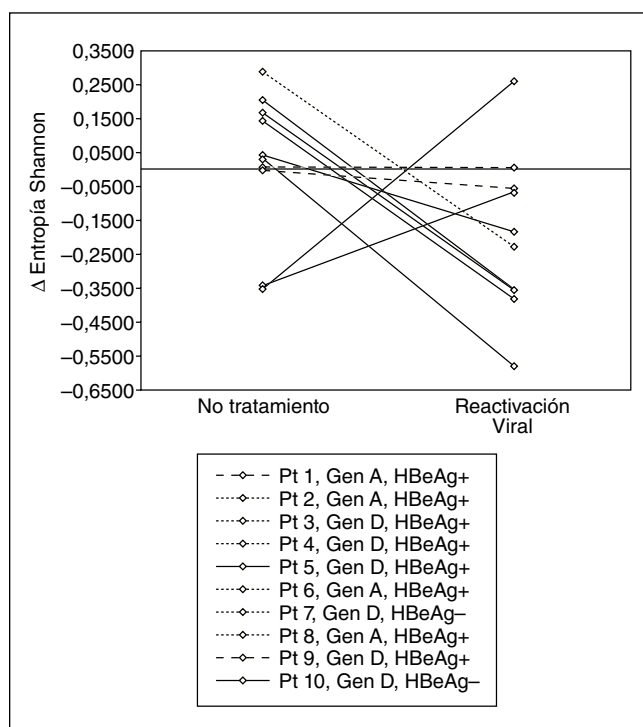
^bServicio de Bioquímica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cDepartamento de Enfermedades Hepáticas. Instituto de Investigación Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

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

Introducción: La elevada complejidad de la quasispecies del VHB se ha asociado a la seroconversión del HBeAg y a la probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral. La entropía de Shannon (ES) representa la complejidad viral y puede ser obtenida a partir de los datos de secuenciación masiva (UDPS). La región del preCore/Core (pC/C) es la menos solapada del genoma del VHB y por ello, la más adecuada para estudiar la variabilidad.

Objetivos: Analizar la evolución de la complejidad de la quasispecies en términos de ES en pacientes con hepatitis crónica B (HCB), sin tratamiento y posteriormente tratados en el momento de reactivación viral.



Métodos: Se analizó por UDPS la región pC/C (nt 1757-2149) en 30 muestras de 10 pacientes con HCB. Se incluyeron 3 muestras: una en el diagnóstico de la HCB, otra durante el seguimiento sin tratamiento (media 19 meses) y una tercera durante el tratamiento con lamivudina, en el momento de reactivación viral (media 20 meses). Se definió un periodo de ausencia de tratamiento (NT = ES[SinTratamiento]-ES[Basal]) y un periodo de no respuesta al tratamiento (VBK = ES[Lamivudina]-ES[SinTratamiento]). El genotipo y el HBeAg se indican en la Figura 1.

Resultados: En un 60% de casos se observó un incremento de la ES después del periodo NT y un descenso después del VBK (fig.). En un 20% se mantuvo la complejidad en NT, que disminuyó en el VBK. En los dos casos restantes (5 y 10) la complejidad disminuyó durante NT pero aumentó en el VBK.

Conclusiones: De forma mayoritaria, la complejidad de la quasispecies del VHB aumenta durante la evolución natural, probablemente debido a la presión del sistema inmune del huésped. Asimismo la disminución de la complejidad tras el VBK parece estar de acuerdo con la selección de variantes resistentes al tratamiento. No obstante la observación de otros patrones dinámicos de la complejidad sugiere el posible papel de otros factores. (Véase figura.)

P-86. ESTUDIO DISCOVERY: PERFIL CLÍNICO, MANEJO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA (HCC) EN HOSPITALES ESPAÑOLES

M. Buti Ferret^a, M.E. Moreno Gutiérrez^b, I. Carmona Soria^c, J.J. Sánchez Ruano^d, A. Sansó Sureda^e, M. Berenguer Haym^f, L. García Buey^g, M. Hernández Guerra^h, D. Alonso Escolano^b y R. Esteban Mur^a

^aServicio de Hepatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bDepartamento Médico. Janssen-Cilag S.A. Madrid. España.

^cServicio de Digestivo. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España.

^dServicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Toledo. España.

^eServicio de Aparato Digestivo. Hospital de Manacor. España.

^fUnidad de Hepatología. CIBERehd. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^gServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^hServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España.

Introducción y objetivos: Aproximadamente entre 480.000 y 760.000 personas están infectadas por VHC en España. Los objetivos principales del estudio son la descripción de la población atendida en consultas hospitalarias y la comparación de los distintos perfiles clínicos y abordajes terapéuticos en los pacientes con HCC genotipo 1 (G1).

Métodos: Estudio observacional, postautorización, transversal, retrospectivo y multicéntrico, realizado entre octubre 2011 y mayo 2012, en 48 centros españoles. Fase I: datos agregados de pacientes con HCC independientemente del genotipo; Fase II: datos individuales de pacientes con HCC G1 correspondientes a uno de los 8 grupos preestablecidos. También se recogen características del médico y del hospital.

Resultados: Fase I: datos agregados de 1000 pacientes. 61,4% edad media entre 41-60 años; 34,1% con tiempo medio desde el diagnóstico entre 11-20 años; 76,6% G1; 26,9% (200 pacientes) fibrosis F4; 29,3% con evaluación del haplotipo IL28B. El 29,7% eran pacientes previamente no tratados y el 35% con fracaso a un tratamiento previo no tratados en la actualidad. De estos, el 37,6% eran respondedores nulos y el 33,2% recaedores. No se aprecian relaciones estadísticamente significativas entre: años de ejercicio del investigador (= 15 vs > 15), tipo de hospital (universitario vs no uni-

versitario), consulta monográfica (no vs sí) y número de pacientes en seguimiento/mes (< 60 vs $= 60$), y distintas variables de los pacientes, excepto para la IL28B, donde los médicos con > 15 años de ejercicio realizaron la prueba en 35,8% vs 12,1%. Fase II: 878 pacientes. Los grupos menos representados son el "C", 54 pacientes actualmente en retratamiento) y el "F", 65 pacientes con rebrote viral y sin tratamiento actual. Globalmente: 55,4% varones; edad media: 51,4 años; 44% (295/671) fibrosis F3/F4. 32,6% (286) con comorbilidades asociadas y 6,7% con manifestaciones extrahepáticas. La razón principal para no estar actualmente en tratamiento en el 41,8% (298/713) de los casos, era estar a la espera de nuevos fármacos. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: en el "B" (paciente actualmente en tratamiento por primera vez), pacientes más jóvenes ($p < 0,001$), y con menor tiempo desde el diagnóstico ($p < 0,001$) frente al resto.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con HCC atendidos en España tienen infección por G1b, fibrosis avanzada/cirrosis y han fracasado a un tratamiento previo, mayoritariamente respondedores nulos o recaedores. Los pacientes infectados por G1, presentan también un elevado porcentaje de fibrosis avanzada/cirrosis (44%) y la mayoría de los pacientes no tratados (naïve o con fracaso previo al tratamiento), estaban a la espera de nuevas opciones terapéuticas. Son pacientes con una necesidad de tratamiento triple, según los criterios y recomendaciones de la AEMPS. Las características del médico o del hospital no parecen influir en el perfil, seguimiento y manejo de estos pacientes.

P-87. PAPEL DEL SISTEMA ANGIOPOYETINA/TIE2 EN LA FUNCIONALIDAD DE LOS MONOCITOS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA

Y. Rodríguez-Muñoz^{a,b}, S. Martín-Vílchez^{a,b}, M.J. Borque^c, R. López-Rodríguez^{a,b}, A. Hernández-Bartolomé^{a,b}, M. García-Buey^{a,b}, R. Moreno-Otero^{a,b} y P. Sanz-Cameno^{a,b}

^aCIBERehd.

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

Introducción: La hepatitis crónica C (HCC) es una enfermedad progresiva que cursa con fenómenos angiogénicos e inflamatorios intrahepáticos patológicos. Los TEMs (Tie2 expressing monocytes), caracterizados por su marcado potencial proangiogénico, se encuentran aumentados en la sangre periférica de pacientes con HCC. Se ha descrito un incremento de angiopoyetina (Ang)-2 relacionado con la remodelación vascular patológica en algunos tumores y hepatopatías. La alta capacidad de reclutamiento de los TEMs a favor del gradiente de angiopoyetinas, junto con el aumento de su actividad proangiogénica en los lugares de lesión, podría favorecer el remodelado vascular anómalo asociado a la progresión de esta enfermedad.

Objetivos: Analizar la funcionalidad de los monocitos de sangre periférica de pacientes con HCC y su posible influencia en la homeostasis vascular, con el fin de determinar el papel que desempeñan en la progresión de esta enfermedad.

Métodos: Se evaluó la capacidad invasiva de monocitos (Mo) aislados de sangre periférica de pacientes con HCC e individuos control en placas Transwell pretratadas con matriz de colágeno. Como factores quimioatrayentes se emplearon, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), Ang1 y -2 recombinante, (rAng1 o rAng2) y anticuerpo neutralizante anti-Tie2 para los ensayos de bloqueo. El recuento de los monocitos que invadían la matriz se realizó a lo largo de la preparación en un microscopio de epifluorescencia. La influencia de los monocitos sobre la quiescencia endotelial se analizó mediante ensayos de cicatrización (wound healing). Se cuantificó la migración de células endoteliales humanas de cordón umbilical (HUVEC) in vitro, tras ser estimuladas durante

24h con los sobrenadantes (SB) de los Mo sometidos a los distintos estímulos.

Resultados: Los Mo de sujetos control respondían preferentemente al estímulo generado por MCP1, mientras que los de pacientes con HCC mostraban una mayor invasividad a través de la estimulación con Ang. Estos efectos pudieron ser bloqueados con un anticuerpo neutralizante anti-Tie2. Las HUVEC expuestas a los SB de Mo de pacientes con HCC mostraron una capacidad migratoria similar a las de los controles. En cambio, el tratamiento de estas células con los SB de Mo preincubados con rAng2 produjo una mayor tasa de migración en las expuestas a los SB de pacientes en comparación a los de controles. Por otra parte, el SB de controles +rAng1 promovió un incremento de la migración en HUVEC, muy superior al observado con rAng2, que se tradujo en una cicatrización más rápida. El bloqueo de la capacidad migratoria de HUVEC mediante anti-Tie2 fue menos efectivo con SB de Mo de pacientes respecto a controles.

Conclusiones: La exacerbada invasividad de los Mo de pacientes con HCC y su notable influencia en la migración de las células endoteliales, podría favorecer los fenómenos angiogénicos patológicos asociados a la HCC y su progresión hacia hepatocarcinoma.

P-88. MEJORA DE LA APLICABILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN TRAS EVALUACIÓN DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA POR PERSONAL EXPERIMENTADO Y UTILIZANDO LA Sonda XL

J.A. Carrión, M. Puigvehí, S. Coll, M. García-Retortillo, N. Cañete, I. Cirera, M.D. Giménez, C. Márquez, F. Bory y R. Solà

Sección de Hepatología. Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. IMIM. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

Introducción: La elastografía de transición (ET) constituye el método elastográfico de referencia para determinar la rigidez del hígado. Sin embargo no se obtiene un registro válido en el 3,1% de los casos o valores subóptimos (ratio $< 60\%$ o rango intercuartil/rigidez (RIQ/R) $> 30\%$) en el 15,8% (Castera et al. Hepatology 2010).

Objetivos: Determinar la aplicabilidad de la ET en pacientes con enfermedades crónicas del hígado (ECH) tras reevaluar las mediciones inadecuadas por personal experimentado.

Métodos: Se realizaron 895 mediciones en 840 pacientes con ECH, evaluados con ET de forma consecutiva desde marzo 2011 a marzo 2012. Se categorizaron los valores de ET en inadecuados (ausencia de registro o ratio $< 60\%$ y/o RIQ/R $> 30\%$) y adecuados. En aquellos pacientes con registros inadecuados se realizó una segunda exploración (sonda M) por personal experto (> 500 exploraciones) y una tercera exploración (sonda XL) en pacientes con IMC > 28 .

Resultados: Se evaluaron 895 registros (52,4% con hepatitis por VHC). Se obtuvo un valor inadecuado en 164 casos (18,3%): RIQ/R $> 30\%$ en 90 (54,9%), ausencia de registro en 59 (36%) y ratio $< 60\%$ en 15 (9,1%). Una segunda ET (sonda M, $n = 119$) por personal experimentado (JAC y MP) obtuvo mediciones válidas en el 68,9% ($n = 82$) de las consideradas inadecuadas previamente. No se obtuvo resultado en 8 (6,7%) y 5 (4,2%) obtuvieron valores con RIQ/R > 30 . Los pacientes con IMC < 24 ($n = 17$), 24-28 ($n = 33$) y > 28 ($n = 69$) presentaron valores inadecuados en el 0%, 18,2% y 44,9% de los casos, respectivamente ($p < 0,001$). Una tercera ET (sonda XL) en pacientes con IMC > 28 ($n = 31$) obtuvo valores adecuados en 27 (87,1%) de los que la sonda M por personal experimentado no obtuvo un valor adecuado.

Conclusiones: La experiencia del explorador incrementa la aplicabilidad de la elastografía de transición para medir la rigidez hepática, especialmente en pacientes con IMC < 28 . En pacientes con IMC > 28 es recomendable la utilización de la sonda XL.

P-89. HEPATITIS CRÓNICA POR VHC E INMUNIDAD INNATA. PAPEL DE LOS PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

P. Iruzubieta^a, M. Arias Loste^a, F. Casafont^a, S. Llerena^a, D. Hernández^a, M. Bautista^a, M.A. Mieses^a, M.T. García-Unzueta^b, J.A. Amado^c, J. Crespo^c y F. Pons^a

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología; ^bServicio de Análisis Clínicos; ^cServicio de Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: Los péptidos antimicrobianos como las catelicidinas y las defensinas juegan un papel clave en múltiples procesos biológicos incluyendo funciones inmunomoduladoras, antimicrobianas y antivirales. El gen de la catelicidina está directamente regulado por el complejo Vitamina D (VitD)/VitD receptor y ésta es capaz de regular al alza la expresión de beta-defensina. Se ha demostrado un incremento de la prevalencia de deficiencia de VitD en pacientes con hepatitis crónica (HCC) y cirrosis secundarias al VHC.

Objetivos: Evaluar si la VitD, la catelicidina y la beta-defensina2 están involucrados en la patogenia y en la severidad de la HCC.

Métodos: Analizamos de forma prospectiva, en un estudio caso-control, los niveles plasmáticos de 25 (OH)D, catelicidina y beta-defensina2 en 101 pacientes con HCC genotipo 1 y en 65 controles sanos pareados por edad y sexo. Ningún paciente presentaba una infección activa o tenía signos de insuficiencia hepática en el momento de la extracción. Tanto la catelicidina como la beta-defensina2 y la VDBP se evaluaron mediante ELISA. Se determinó el genotipo de la IL28 mediante PCR. El análisis estadístico se efectuó mediante el paquete IBM SPSS Statistic 19.

Resultados: Los niveles plasmáticos medios de 25(OH)-D fueron $27,0 \pm 10,2$ y $19,0 \pm 9,6$, en los controles y en los pacientes con HCC respectivamente ($p < 0,01$). En el grupo VHC, el 34% de los pacientes fueron insuficientes en vitamina D (< 20 ng/ml) y 24% presentaron una deficiencia severa (< 10 ng/ml); es decir, cerca del 60% de los pacientes con HCC presentaron niveles bajos de vitamina D. Este descenso de los niveles de VitD fue más marcado en los pacientes con una enfermedad más avanzada (estadios 3 y 4; $p < 0,001$). Los niveles de catelicidina y beta-defensina fueron superiores en los pacientes con HCC que en los controles ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente). El incremento de catelicidina ($p = 0,031$) y beta-defensina ($p < 0,023$), fue mayor en los pacientes con una enfermedad hepática más avanzada (estadios 3 y 4). En los controles sanos, se observó una clara correlación entre 25(OH)D y catelicidina ($p < 0,028$). Esta correlación no se reproduce en los pacientes con una HCC, aunque los niveles de catelicidina fueron claramente superiores en el subgrupo de pacientes con déficit grave de VitD ($p < 0,0001$). Además, se observa una discreta correlación entre catelicidina y beta-defensina2 ($p < 0,05$). Finalmente, observamos una marcada correlación entre viremia y beta-defensina2 ($p < 0,0001$). No existió correlación entre el genotipo de la IL28 y los niveles plasmáticos de los péptidos antimicrobianos.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los péptidos antimicrobianos, catelicidina y beta-defensina2, pueden jugar un papel relevante en la patogenia de la HCC. Se precisan estudios adicionales para definir su papel en esta infección y la potencial modificación de los mismos con la modificación de los niveles de VitD.

P-90. UNA HERRAMIENTA BASADA EN IL28B, GENOTIPO, CARGA VIRAL, FIBROSIS Y COINFECCIÓN CON VIH ES CAPAZ DE PREDECIR LA RESPUESTA VIROLÓGICA EN LAS PRIMERAS 4 SEMANAS EN PACIENTES CON HEPATITIS C (VHC) GENOTIPO 1 Y 4 TRATADOS CON PEGINTERFERÓN ALFA-2A Y RIBAVIRINA

M. Romero-Gómez^a, B. de Cuenca^b, E. Baeyens^c, J. García-Samaniego^d, M.M. Alonso^e, J.J. González^f, J. Buenestado^g, R. Muñoz^h, M. Diagoⁱ, A. García^j, C. Mínguez^k, L. Morano^l, J.A. Girón^m y R. Solàⁿ

^aServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital de Valme. Sevilla. España.

^bServicio de Digestivo. Hospital Infanta Cristina. Madrid. España.

^cServicio de Digestivo. Hospital de Jaén. España.

^dServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital Carlos III. Madrid. España.

^eServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España.

^fServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^gServicio de Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. España.

^hServicio de Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

ⁱServicio de Digestivo. Hospital General de Valencia. España.

^jServicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. España.

^kServicio de Medicina Interna. Hospital General de Castellón. España.

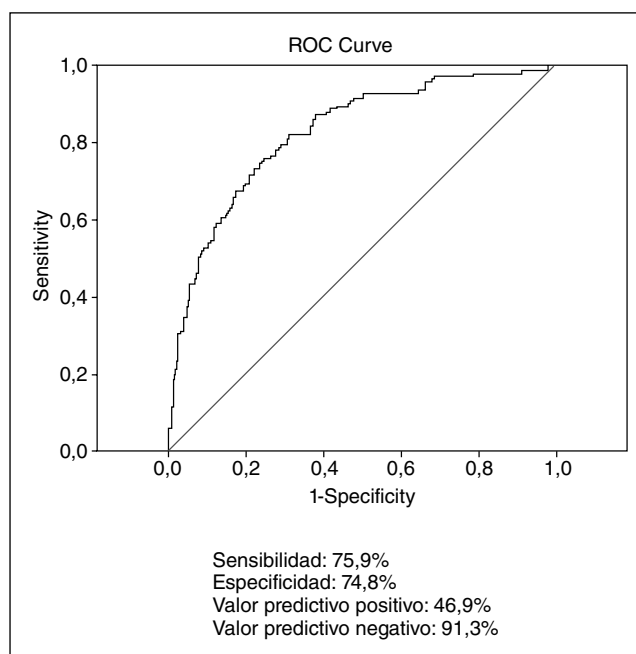
^lServicio de Infecciosas. Hospital de Meixoeiro. Vigo. España.

^mServicio de Infecciosas. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

ⁿServicio de Digestivo. Hospital Universitario del Mar. Barcelona. España.

Introducción y objetivos: La respuesta virológica durante las primeras cuatro semanas de P+R parece ser crucial para clasificar correctamente a los pacientes de acuerdo a la sensibilidad al interferón y para la toma de decisiones sobre los inhibidores de la proteasa en la terapia triple.

Objetivos: Desarrollar una herramienta capaz de predecir la respuesta virológica en las primeras 4 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 y 4 tratados con P+R. Pacientes y método: Se analizaron prospectivamente 724 pacientes: 538 mono infectados y 186 coinfectados. 413 con HCC genotipo 1 y 4 tratados con P+R fueron incluidos prospectivamente en la cohorte de estimación y 231 pacientes en la cohorte de validación. Los pacientes coinfectados con el VHB fueron excluidos. Los factores relacionados con el huésped como HOMA, LDL, Fibrosis, AST/ALT, IMC, edad, sexo, IL28B y factores virales como genotipo y CV se incluyeron en el análisis univariado y multivariado.



Resultados: Media edad: 45,9 (DE: 8,9), hombres (66,4%), IMC: 26 (4,4); fibrosis significativa (Forns > 4,2 o FIB4 > 1,45) 44,9%; CV alta (> 800.000 UI/ml) 59,1%, Genotipo 1: 80,9%; IL28B-CC 37,7%. Ciento cuarenta y ocho pacientes (22,5%) consiguieron RVR. Cohorte de estimación, los factores asociados fueron: coinfección con VIH (OR: 0,367, IC95%: 0,170-0,793, $p = 0,011$), Forns (OR: 0,723, IC95%: 0,613-0,854, $p = 0,0001$), CV (OR: 4,44, IC95%: 2,33-8,46, $p = 0,0001$), IL28B (OR 7,21, IC95%: 3,8-13,71, $p = 0,0001$), genotipo (OR 0,482, IC95%: 0,237-0,980, $p = 0,044$) AUROC fue de 0,83 (IC95%: desde 0,78 hasta 0,88) en la cohorte de estimación ($p = 0,001$) y 0,82 (IC95%: 0,76 a 0,88) en la cohorte de validación ($p = 0,001$).

Conclusiones: Se construyó una herramienta capaz de predecir RVR en pacientes VHC genotipo 1 y 4 tratados con P+R. El cálculo de probabilidades de RVR en el momento basal permitirá un manejo individualizado de los pacientes optimizando la estrategia terapéutica. (Véase figura pág. anterior.)

P-91. ANÁLISIS DE COSTE-EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C (VHC) GENOTIPO 1 UTILIZANDO AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) EN ESPAÑA CONSIDERANDO LAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DEL MINISTERIO DE SANIDAD

E.R. d'Angelo Pallavicini^a, I. García González^a y M.A. Simón Marco^b

^aDepartamento de Farmacoeconomía. Janssen-Cilag S.A. Madrid. España.

^bHospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

Introducción: Los agentes antivirales directos telaprevir (TVR) y boceprevir (BCP) están autorizados en España para todos los pacientes con VHC Genotipo 1 independientemente de su grado de fibrosis. Sin embargo, en 2012 se han elaborado unas recomendaciones de tratamiento nacionales consensuadas con expertos. Estas directrices se han adoptado en varias regiones, mientras que en otras se ha priorizado el uso de los AAD en pacientes con fibrosis en puente o cirrosis (escalas METAVIR F3 y F4, respectivamente). Las recomendaciones a su vez establecen que se deben "adoptar unos criterios que permitan la máxima eficiencia (mejores resultados posibles con el coste de la acción que se emprenda)". A raíz de esto, maximizar la eficiencia sería obtener el mayor número de pacientes curados y simultáneamente el menor número de no curados con un presupuesto fijo.

Objetivos: Estimar desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Español cual es el AAD que permite maximizar beneficios: asumiendo un presupuesto fijo para TVR+PR o para BCP-PR, calcular el número de pacientes curados y no curados para cada alternativa tanto en pacientes naïve y pretratados que cumplan los criterios de priorización.

Métodos: Un árbol de decisión fue desarrollado para evaluar la coste-eficacia de cada AAD considerando los 4 tipos de pacientes: naïve, recaedores, respondedores parciales y respondedores nulos. Costes de adquisición promedio han sido estimados sin considerar las reglas de parada pero considerando el potencial de acortamiento de terapia en pacientes naïve F3 (TVR y BCP) y recaedores F3 (solo TVR). La eficacia de los tratamientos en triple terapia se definió por tipo de paciente según la literatura publicada. El número de pacientes curados y no curados fue calculado asumiendo un presupuesto fijo.

Resultados: Para una inversión de 10 millones de EUR en cada tipo de paciente para cada AAD, con telaprevir se puede maximizar el número de curados (756 para TVR vs 541 para BCP) y minimizar los pacientes no curados (535 para TVR vs 654 para BCP) considerando únicamente a pacientes F3 y F4. Esta conclusión se mantiene aplicando distintos análisis de sensibilidad.

Conclusiones: En España telaprevir sería la alternativa más coste-efectiva ya que puede ofrecer, para un presupuesto fijo, máximo

número de curados y mínimo número de no curados considerando los criterios locales de priorización. Esta conclusión se mantiene aplicando distintos análisis de sensibilidad.

P-92. EVALUACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO TRIPLE DE PACIENTES NAÏVE CON HEPATITIS C GENOTIPO 1

J.A. Carrión, M. García-Retortillo, N. Cañete, I. Cirera, M. Puigvehí, M.D. Giménez, C. Márquez, S. Coll, D. Lázaro, F. Bory y R. Solà

Sección de Hepatología. Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. IMIM. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

Introducción: El tratamiento antiviral triple aumenta la eficacia en pacientes con hepatitis crónica C (HCC) e infección por el genotipo 1 aunque su elevado coste económico ha determinado que la Societat Catalana de Digestologia (SCD) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establecieran criterios de priorización para optimizar los recursos. Las recomendaciones se han basado en datos sobre el genotipo del polimorfismo IL28B y el estadio de fibrosis hepática obtenidos en los estudios de registro de los nuevos antivirales directos.

Objetivos: Conocer la prevalencia y la eficacia de la biterapia en práctica clínica real en los grupos indicados en dichos documentos y comparar la certeza de las recomendaciones.

Métodos: Se han incluido 190 pacientes naïve con HCC genotipo 1 consecutivos tratados con PegIFN alfa-2a (Pegasys®) y ribavirina según el régimen habitual entre 2002 y 2009 en los que se disponía del genotipo del polimorfismo IL28B (rs12979860) y del estadio de fibrosis en la biopsia hepática (Metavir).

Resultados: Edad media 47 años y sexo masculino 60%. No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de los genotipos IL28B según el estadio de fibrosis: IL28B CC 36 (62,1%) en F0/F1, 13 (22,4%) en F2 y 9 (15,5%) en F3/F4. Alcanzaron RVS 100/190 (52,6%) de los pacientes. Las tasas de RVS según el estadio de fibrosis fueron respectivamente del 88,9%, 76,9% y 100% en CC (P: NS) y del 35,4%, 55,6% y 23,1% en CT/TT ($p < 0,05$). Un total de 128 (67,3%) pacientes quedan excluidos del tratamiento triple en ambas guías. La tasa de respuesta sostenida (RVS) con biterapia en dicho grupo es del 54,7%. La SCD recomienda biterapia en pacientes CC con F0-F2 (19,7% del total; RVS 85,7%) y esperar a nuevos tratamientos en CT/TT con F0-F1 (59,8% del total; RVS 35,4%). La AEMPS no recomienda tratamiento en F0-F1 (60,5% del total; RVS 52,2%) y biterapia en CC con F2 (6,8% del total; RVS 76,9%). Según los criterios de la SCD y de la AEMPS la tasa de RVS con biterapia en los grupos en que se recomienda tratamiento triple fue de 36/88 (40,9%) y 30/62 (48,3%) respectivamente (p : NS).

Conclusiones: 1. Las recomendaciones sobre el tratamiento triple de las agencias reguladoras excluyen a más de dos terceras partes de los pacientes naïve con HCC genotipo 1. 2. Las tasas de RVS con biterapia parecen confirmar la certeza de las recomendaciones en ambos casos.

P-93. TRATAMIENTO CON INTERFERÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA DELTA: DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DEL ARN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA MEDIANTE UNA NUEVA TÉCNICA Y SU RELACIÓN CON LOS NIVELES DE HBSAG Y DE ADN DEL VIRUS B

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

^aCIBERehd.

^bServicio de Bioquímica; ^cUnitat d'Hepatologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción: La cuantificación del ARN del Virus de la Hepatitis Delta (ARN VHD), es un importante parámetro para monitorizar a los pacientes con hepatitis crónica delta (HCD), especialmente relevante en el tratamiento antiviral. La principal limitación de esta determinación es la ausencia de métodos de referencia, debido a la falta de un estándar de ARN VHD que permitiría la valoración de la etapa de retrotranscripción del ARN.

Objetivos: Obtener un estándar para cuantificar el ARN VHD y evaluar su utilidad para monitorizar la respuesta al Interferón (IFN) en pacientes con HCD.

Métodos: En el estudio de valoración del método y del estándar se analizaron 42 muestras correspondientes a tres pacientes tratados con IFN durante 12 meses (2 muestras pretratamiento y 1 muestra cada mes de tratamiento). El estándar se obtuvo a partir de un clon con 3 copias en tándem del genoma del VHD. Posteriormente a la retrotranscripción, se purificó el ARN y se comprobó la ausencia de contaminaciones de ADN. Se confirmó la secuencia del genoma completo del VHD por secuenciación. A partir de este estándar se estableció una técnica para cuantificar el ARN VHD mediante PCR a tiempo real (LightCycler), con detección entre 3,5 y 6,7 log10 copias ARN VHD/mL. Se cuantificó el ADN del VHB mediante el sistema COBAS TaqMan AmpliPrep (Roche) y el antígeno de superficie (HBsAg) con el analizador Elecsys (Roche).

Resultados: El estándar de ARN con el genoma completo del VHD mostró resultados óptimos de repetitividad y especificidad. El ARN VHD presentó diferentes comportamientos. En el paciente 1, el ARN disminuyó > 5 logs a las 12 semanas; llegando a valores indetectables a la semana 24 y 48. El paciente 2 también presentó respuesta al tratamiento pero la cinética disminuyó progresivamente: 0,83 logs a las 12 semanas, 3,39 logs a las 24 y 3,16 a la semana 48. El paciente 3 no respondió al tratamiento pero presentó variaciones de -2,33 logs, +1,64 logs y +0,50 a las 12, 24 y 48 semanas, respectivamente. El ADN del VHB disminuyó en los 3 pacientes, llegando a ser indetectable a las 48 semanas de tratamiento. El HBsAg mostró valores estables durante todo el seguimiento en los tres casos (media 3,77 logs UI/mL, DE 0,35).

Conclusiones: La utilización del estándar de ARN VHD ha permitido el desarrollo de una metodología de cuantificación del ARN viral adecuada que permite la cuantificación de la actividad replicativa del VHD para el seguimiento de la terapia antiviral. Los niveles de HBsAg permanecen estables durante el tratamiento, e incluso tras el cese de la detección de la actividad replicativa viral.

P-94. DESARROLLAR UNA HERRAMIENTA CAPAZ DE PREDECIR LA SENSIBILIDAD AL INTERFERÓN EN LAS PRIMERAS 4 SEMANAS EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1 Y 4 (G1 Y 4) TRATADOS CON PEGINTERFERÓN ALFA-2A Y RIBAVIRINA. ESTUDIO OPTIM

M. Romero-Gómez^a, B. de Cuenca^b, E. Baeyens^c, J. García-Samaniego^d, M.M. Alonso^e, J.J. González-García^f, J. Buenestado^g, R. Muñoz^h, M. Diagoⁱ, A. García^j, C. Mínguez^k, L. Morano^l, J.A. Girón^m y R. Solàⁿ

^aServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital de Valme. Sevilla. España.

^bServicio de Digestivo. Hospital Infanta Cristina. Madrid. España.

^cServicio de Digestivo. Hospital de Jaén. España.

^dServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital Carlos III. Madrid. España.

^eServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España.

^fServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^gServicio de Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. España.

^hServicio de Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

ⁱServicio de Digestivo. Hospital General de Valencia. España.

^jServicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. España.

^kServicio de Medicina Interna. Hospital General de Castellón. España.

^lServicio de Infecciosas. Hospital de Mexoeiro. Vigo. España.

^mServicio de Infecciosas. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

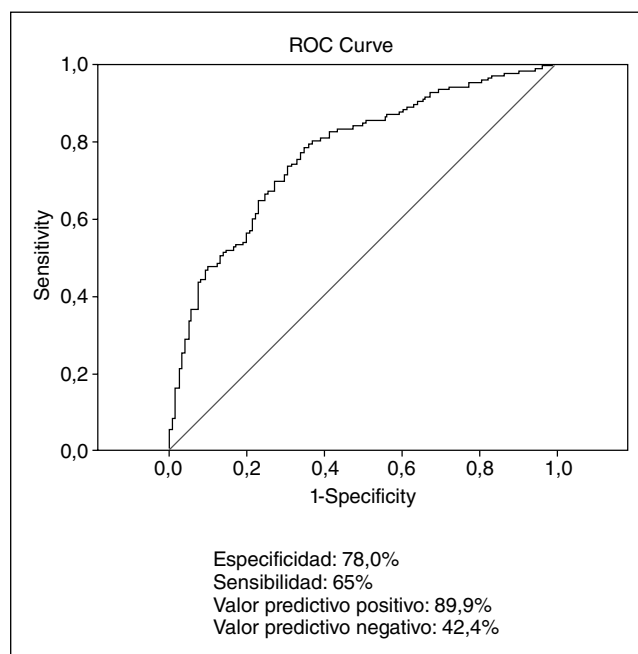
ⁿServicio de Digestivo. Hospital Universitario del Mar. Barcelona. España.

Introducción y objetivos: El descenso de al menos 1 log del RNA VHC durante las primeras cuatro semanas de peginterferón alfa-2a y ribavirina parece ser crucial para clasificar correctamente a los pacientes de acuerdo a la sensibilidad al interferón y para la toma de decisiones sobre los inhibidores de la proteasa en la terapia triple. **Objetivos:** Desarrollar una herramienta capaz de predecir la sensibilidad al interferón en las primeras 4 semanas en pacientes con VHC G 1 y 4 tratados con P+R.

Métodos: Se analizaron prospectivamente 724 pacientes: 538 mono infectados y 186 coinfectados. 413 pacientes en la cohorte de estimación y 231 pacientes en la cohorte de validación. Los pacientes coinfectados con el VHB fueron excluidos. Los factores relacionados con el huésped como HOMA, LDL, Fibrosis, AST/ALT, el IMC, edad, sexo, IL28B y factores virales como genotipo y CV se incluyeron en el análisis univariado y multivariado.

Resultados: Características basales: Media edad: 45,9 (DE: 8,9), hombres (66,4%), IMC: 26 (4,4); fibrosis significativa (Forns > 4,2 o FIB4 > 1,45) 44,9%; CV alta (> 800.000 UI/ml) 59,1%, Genotipo 1: 80,9%; IL28B-CC 37,7%. Quinientos nueve pacientes (80,2%) consiguieron descenso VHC = 1Log. Cohorte de estimación, los factores asociados fueron: coinfección por VIH (OR: 0,439, IC95%: 0,240-0,801, p = 0,007), Forns (OR: 0,728, IC95%: 0,619-0,856, p = 0,0001), carga viral (OR: 1,814, IC95%: 0,992-3,315, p = 0,053), IL28B (OR 7,830, IC95% :3,349-18,308, p = 0,0001), genotipo (OR 1,949, IC95% :0,992-3,831, p = 0,053), AUROC fue de 0,81 (IC95%: desde 0,76 hasta 0,86) en la cohorte de estimación (p = 0,001) y 0,71 (IC95%: 0,623 a 0,794) en la cohorte de validación (p = 0,001).

Conclusiones: La herramienta OPTIM descenso VHC = 1Log permite detectar los pacientes sensibles al interferón. La utilización de dicha herramienta podrá ser de gran utilidad en la práctica clínica, dado que permitirá individualizar tratamientos. (Véase fig.)



P-95. COMPARTIMENTACIÓN DIFERENCIAL DE VARIANTES MINORITARIAS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN SUERO Y CÉLULAS DE SANGRE PERIFÉRICA (CSMSP)

A. Madejón, M. Romero, I. Martín, A. García-Sánchez, M. Sánchez-Carrillo, J. Carbó y J. García-Samaniego

Servicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Introducción: La técnica de Cold-PCR permite la identificación selectiva de especies minoritarias en mezclas complejas de ácidos nucleicos. Esta técnica puede ser de gran utilidad para identificar variantes del VHC con mutaciones de resistencia a los inhibidores de la proteasa (IPs), tanto a nivel de suero y tejido hepático, como en otros reservorios.

Objetivos: Analizar la complejidad de las poblaciones de VHC en muestras pareadas de suero y células mononucleares de sangre periférica (CsMSP) de pacientes con hepatitis crónica C, naïve para el tratamiento antiviral, utilizando el análisis por secuenciación poblacional para identificar poblaciones mayoritarias y la técnica de Cold-PCR para especies minoritarias.

Métodos: Se incluyeron muestras pareadas de suero y CsMSP de 6 pacientes con hepatitis crónica C (3 coinfectados con VIH) naïve para el tratamiento. Se analizó en todos los casos la región codificante completa de la actividad NS3 por PCR/secuenciación poblacional estándar y por Cold-PCR. En este último caso se utilizó SYBR-Green como agente intercalante, y una batería de cebadores que amplificaban 15 fragmentos de aproximadamente 100 pares de bases (pb). La complejidad de los productos amplificados se analizó por secuenciación poblacional y por análisis de la curva de disociación (Tm).

Resultados: Se encontraron diferencias en la composición de cepas minoritarias de VHC entre las muestras de suero y CsMSP de todos los pacientes. La complejidad de la población viral, definida como el número de secuencias individuales identificadas en cada muestra fue siempre mayor en suero que en CsMSP [número de cepas de VHC (media \pm DE/100 bp): 7,21 \pm 2,34 vs 4,23 \pm 1,22; $p = 0,07$; respectivamente]. En 4 pacientes todas las cepas identificadas en la fracción de CsMSP estaban también presentes en la muestra pareada de suero. Por el contrario, en los 2 pacientes restantes

algunas de las cepas identificadas en CsMSP no lo fueron en la muestra de suero (poblaciones exclusivas en CsMSP/suero: paciente 2:2/8; Paciente 6: 1/5). En 3 pacientes (2 VIH-positivos) la técnica de COLD-PCR permitió la identificación de mutaciones asociadas a resistencia a los inhibidores de proteasa (F43T, F54V y la combinación V36A+T54A). Estas cepas se identificaron en la fracción de suero de los 3 pacientes y en la fracción de CsMSP de un paciente que presentaba la mutación F54V. En ningún caso se identificaron mutaciones de resistencia de forma exclusiva en CsMSP.

Conclusiones: Estos datos confirman la utilidad de la técnica de cold-PCR para la identificación de especies minoritarias del VHC, incluyendo mutaciones de resistencia al tratamiento con IPs. Asimismo, se confirma la identificación diferencial de cepas entre las fracciones de suero y CsMSP. La importancia clínica de la presencia de mutaciones de resistencia a IPs en CMSPs se debe investigar en futuros estudios.

P-96. ANÁLISIS FUNCIONAL DEL ANTÍGENO DELTA AISLADO DE PACIENTES CON HEPATITIS OCULTA DELTA

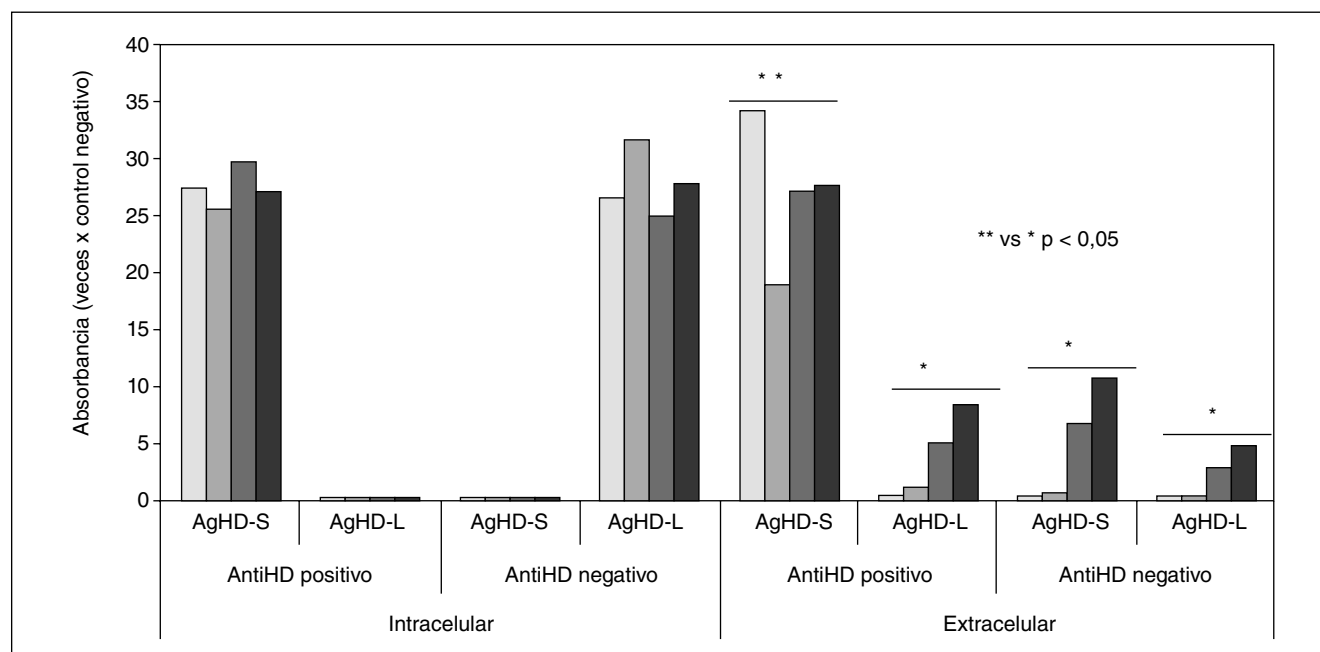
A. Madejón^a, P. Rivas^b, M. Romero^a, L. Martín-Carbonero^b, A. Hernández^a, M. Sánchez-Carrillo^a, I. Martín^a, A. García Sánchez^a, S. Puente^c, J. Carbó^a y J. García-Samaniego^a

^aServicio de Digestivo. CIBERehd; ^bDepartamento de Enfermedades Tropicales. ^cDepartamento de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Introducción: Se han identificado pacientes VIH + con evidencias de infección pasada por el virus de la hepatitis B y viremia delta detectable (infección oculta por VHD).

Objetivos: Analizar la funcionalidad y el efecto citopático de las diferentes formas del antígeno delta (larga: HDag-L y corta: HDag-S) expresado por cepas de VHD aisladas de pacientes anti-VHD negativos y positivos.

Métodos: Se incluyeron 4 pacientes VIH +, con infección oculta por VHD (ARN-VHD +/-anti-VHD negativo), y un paciente control anti-VHD +. Las formas HDag L y S se expresaron en la línea celular Huh7. Los niveles intra y extra-celulares de HDag se analizaron a diferentes tiempos (1-7 días) con un EIA comercial (Radim). Se ana-



lizó el efecto citopático de la expresión de la proteína (razón de células vivas/células muertas).

Resultados: A nivel extracelular, las formas S y L de HDag fueron detectables en las cepas aisladas de ambos tipos de pacientes, aunque a mayor nivel en las del paciente anti-VHD +. A nivel intracelular se observaron diferencias entre los 2 grupos de pacientes: en las cepas del paciente anti-VHD + la forma HDag-S se detectó de forma temprana y con niveles elevados, mientras que la forma HDag-L permaneció indetectable los 7 días de cultivo. En las cepas anti-VHD negativo el comportamiento fue opuesto, con detección temprana de las formas L y negatividad mantenida de las formas S (fig.). El mayor efecto citopático se observó en los cultivos transfectados con la forma L anti-VHD + y con la S anti-VHD negativo, en las que se había confirmado la negatividad del HDag intracelular.

Conclusiones: La distribución diferencial del HDag entre los aislados anti-VHD positivos y negativos sugiere diferencias en la funcionalidad de la proteína. El incremento del efecto citopático de las formas S del HDag de pacientes anti-VHD negativo se puede relacionar con un aclaramiento temprano de las células infectadas durante las primeras fases de la replicación viral. (Véase figura pág. anterior.)

P-97. ¿ESTÁ JUSTIFICADO EL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA PARA LA ANEMIA INDUCIDA POR LOS INHIBIDORES DE PROTEASAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C?

T. Álvarez-Malé^a, R. López-Rodríguez^{a,b}, M.J. Borque^c, Y. Rodríguez-Muñoz^a, A. Hernández-Bartolomé^a, Y. Real^a, L. González-Moreno^a, P. Sanz-Cameno^{a,b} y L. García-Buey^{a,b}

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

^bCIBERehd.

^cUnidad de Biología Molecular. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

Introducción y objetivos: El tratamiento de la Hepatitis crónica C (HCC) con inhibidores de proteasas (IP) aumenta la incidencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia respecto al tratamiento combinado de interferón pegilado y ribavirina. La administración de eritropoyetina (EPO) y/o las transfusiones sanguíneas son algunas de las herramientas terapéuticas utilizadas para paliar la anemia. El objetivo de este estudio es analizar la evolución de los niveles endógenos de EPO a lo largo del tratamiento en relación a la concentración de hemoglobina (Hb) y las distintas poblaciones celulares sanguíneas.

Métodos: Se incluyeron 24 pacientes en tratamiento con IPs, 13 con telaprevir y 11 con boceprevir, en los que se analizaron distintas variables clínicas de rutina (Hb, leucocitos, neutrófilos y plaquetas), así como la concentración en plasma de EPO por ELISA durante la triple terapia (0, 4 y 12 semanas en telaprevir y 0, 4, 8 y 12 semanas en boceprevir). Los resultados se analizaron estadísticamente mediante los tests de Wilcoxon, regresión logística y análisis de AUC-ROCs.

Resultados: Mientras que los niveles basales de Hb (15,8 g/dL) descendieron progresiva y significativamente a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento (12,5, $p < 0,001$; 12,4, $p < 0,005$; y 10,9, $p < 0,001$, respectivamente), los niveles endógenos de EPO se incrementaron notablemente respecto a los basales (7,9 mUI/mL): 47,05, $p < 0,001$; 77,78, $p < 0,001$; 87,31, $p = 0,005$ (respectivamente). La concentración basal de Hb fue un factor predictivo de anemia (Hb $< 12,5$ g/dL) temprana (tras 4 semanas de IPs, AUC-ROC $> 0,75$) mientras que los niveles basales de EPO constituyeron un factor pronóstico de leucopenia (leucocitos < 3 miles/mm³) y trombocitopenia (plaquetas < 120 miles/mm³) a las 4 semanas de tratamiento con IPs (AUC-ROC $> 0,75$, ambas).

Conclusiones: El incremento de los niveles endógenos de EPO durante el tratamiento de la HCC con IPs (más de 5 veces los basales) no implica el aumento de los niveles de Hb, lo que probablemente desaconseja su uso como tratamiento compasivo de la anemia asociada a la triple terapia. Además, la notable precisión de los niveles basales de Hb y de EPO como factores predictores de anemia, leucopenia y trombocitopenia temprana (a 4 semanas de IPs) en estos pacientes puede constituir un valioso procedimiento pronóstico de reacciones adversas hematológicas asociadas al tratamiento con IPs.

P-98. LA MONITORIZACIÓN DE FACTORES RELACIONADOS CON LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE RIBAVIRINA PODRÍA MEJORAR LAS TASAS DE CURACIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1

F.M. Jiménez Macías^a, S. Rodríguez-Novoa^b, E. Álvarez Barco^b, J. Morello-Bullón^b, O. Fernández Codejón^b, F. Barrero Alor^c, M. Ramos Lora^a, L. Galisteo Almeda^c, C. Ruiz-Frutos^d, E. Pujol de la Llave^e, J. Conde-García^f, M.V. Salinas-Martín^f, J.L. Robles Rodríguez^c, M. Noelia^g y Consejería de Salud^h

^aUnidad de Hepatología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^bDepartamento de Biología Molecular y Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^dDepartamento de Ciencias Experimentales. Universidad de Huelva. España.

^eDepartamento de Medicina Interna; ^fDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^gFABIS Foundation.

^hJunta de Andalucía.

Introducción: Las concentraciones plasmáticas de ribavirina (CPR) en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 (CHC-1) suelen alcanzar un nivel plasmático relativamente estable al mes de haberse iniciado la terapia antiviral dual (TAD). Unas concentraciones plasmáticas de ribavirina mayor de 2 ng/ μ L se han asociado a una mayor tasa de respuesta virológica rápida (RVR) y sostenida (RVS).

Objetivos: Quisimos analizar aquellas variables que pudieran estar relacionadas con mayores CPR durante la TAD en CHC-1, las cuales pudieran ser monitorizadas durante las primeras semanas de tratamiento con objeto de obtener mayores posibilidades de alcanzar la RVS. La triple terapia, al estar basada también en el empleo de la ribavirina, también podría beneficiarse de los resultados de este estudio.

Métodos: Este estudio prospectivo, que incluyó 103 pacientes CHC-1, que fueron tratados con interferón pegilado a dosis de 180 μ g/sc/semanal más ribavirina ajustada según peso. Determinamos las concentraciones plasmáticas de ribavirina (CPR) al mes de TAD y observamos la evolución de variables como el pH urinario e índice HOMA-IR (1º mes de TAD), y del valor del volumen corpuscular medio (VCM) al 3º mes de terapia. Para los análisis del VCM excluimos a los 14 pacientes tratados con epoetina alfa. Antes de determinar el pH urinario se realizó urocultivo para descartar infección urinaria.

Resultados: Tasas RVS = 52,5%. De los pacientes que alcanzaron la RVS, sólo aquellos con fibrosis hepática F0-F2 existieron diferencias estadísticamente significativas en las CPR ($2,25 \pm 1,0$ vs $1,6 \pm 0,48$), OR 4,4 IC95% (1,4-13,4); $p < 0,009$, no evidenciándose diferencias en pacientes con fibrosis significativa (F3-F4) o si valorábamos tasas RVR o RVP. Mayores valores de aclaramiento de creatinina (ACr) se encontraron estadísticamente asociados con menores tasas de RVS (74% vs 24% if ACr > 140 mL/min; OR 3,3; IC95% 1,8-

5,9); $p < 0,0001$). Las variables que se hallaron significativamente asociadas a mayores CPR en el análisis de regresión logística multivariante fueron mayor grado de fibrosis hepática ($2,43 \pm 0,94$ vs $2,01 \pm 0,90$); OR 7,3 IC95% (1,1-46,8); $p < 0,035$; un mayor incremento del VCM durante el 1º trimestre de terapia ($6,03$ vs $3,1$ fl si el punto de corte era 2 ng/ml, OR 1,3 IC95% 1,1-1,6; $p < 0,003$), manteniéndose esta tendencia si el punto de corte de CPR era $2,5$ o 3 ng/ μ l ($6,1$ vs $3,6$ fl, OR 1,2 IC95% 1,1-1,4; $p < 0,04$; así como la presencia de un pH urinario > 6 al alcanzar el mes de terapia ($2,34 \pm 1,0$ vs $1,94 \pm 0,82$ ng/ml; OR 5,1 IC95% 1,3-20,7; $p < 0,021$).

Conclusiones: En pacientes con un aclaramiento de creatinina basal elevado (> 140 ml/hora) y pH urinario < 6 al mes de terapia, es importante monitorizar el incremento del VCM al llegar el 3º mes de terapia. Si el incremento del VCM es inferior a 6 fl y el paciente no presenta anemia significativa sería recomendable incrementar dosis de ribavirina progresivamente, independientemente del régimen terapéutico.

P-99. TASAS DE RESPUESTA VIROLÓGICA TEMPRANA EN PACIENTES MONOINFECTADOS POR EL VHC Y COINFECTADOS POR EL VHC/VIH, GENOTIPOS 1 Y 4 TRATADOS CON PEGINTERFERÓN ALFA 2A Y RIBAVIRINA. ANÁLISIS INTERMEDIO ESTUDIO OPTIM

M. Romero-Gómez^a, B. de Cuenca^b, E. Baeyens^c, J. García-Samaniego^d, M.M. Alonso^e, R. Solá^f, J. Buenestado^g, R. Muñoz^h, M. Diagoⁱ, A. García^j, C. Mínguez^k, L. Morano^l, J.A. Girón^m y J.J. González-Garcíaⁿ

^aServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital de Valme. Sevilla. España.

^bServicio de Digestivo. Hospital Infanta Cristina. Madrid. España.

^cServicio de Digestivo. Hospital de Jaén. España.

^dServicio de Digestivo. CIBERehd. Hospital Carlos III. España.

^eServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España.

^fServicio de Digestivo. Hospital Universitario del Mar. Barcelona. España.

^gServicio de Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. España.

^hServicio de Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

ⁱServicio de Digestivo. Hospital General de Valencia. España.

^jServicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. España.

^kServicio de Medicina Interna. Hospital General de Castellón. España.

^lServicio de Infecciosas. Hospital de Mexoeiro. Vigo. España.

^mServicio de Infecciosas. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

ⁿServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: Los pacientes coinfectados por el VHC/VIH presentan peores tasas de respuesta virológica a peginterferón alfa y ribavirina que los mono infectados. La respuesta virológica durante las primeras cuatro semanas de peginterferón y ribavirina parece ser crucial para clasificar correctamente a los pacientes de acuerdo a la sensibilidad de respuesta al interferón: los pacientes que muestran baja sensibilidad al interferón (reducen < 1 log de VHCR-NA en semana 4) y los que tienen alta probabilidad de alcanzar una RVS (presentan carga viral negativa en semana 4).

Métodos: Estudio prospectivo, observacional con pacientes naïve, edad = 18 años, genotipo 1&4; excluyendo pacientes coinfectados por otras enfermedades hepáticas. Los pacientes fueron tratados con peginterferón alfa-2a y ribavirina. Este análisis intermedio muestra las diferencias entre ambas poblaciones en cuanto

a características basales y a la respuesta virológica durante las 4 primeras semanas.

Resultados: Setecientos veinticuatro pacientes fueron incluidos: 538 (74%) mono infectados y 186 (26%) coinfectados por el VIH. Características basales de los pacientes coinfectados vs los mono infectados: más jóvenes [$44,6$ (6) vs $46,4$ (9,6) $p < 0,005$], mayoritariamente hombres [(79%) vs (62%) $p < 0,001$], con menor IMC [$24,3$ (4,0) vs $26,6$ (4,4) $p < 0,001$], mayor frecuencia de fibrosis significativa (Forns $> 4,2$ o FIB4 $> 1,45$) [(54,5%) vs (41,6%) $p < 0,005$], mayor carga viral (> 800.000 UI/ml) [(66,1) vs (56,6%) $p < 0,05$], infectados en su mayoría por el genotipo 4 [(30,6%) vs (15%) $p < 0,001$], mayor cociente AST/ALT [(0,9) vs (0,8) $p < 0,001$], niveles más elevados de GGT [(160) vs (89) $p < 0,001$], no se observaron diferencias en cuanto a la prevalencia del genotipo IL28B-CC [(36,2%) vs (38,2%) $p = 0,78$]. Semana 4 coinfectados vs mono infectados: RVR: [(10%) vs (26,8%) $p < 0,001$]. El descenso de un logaritmo en semana 4: [(70,2%) vs (83,7%) $p < 0,001$].

Conclusiones: Los pacientes coinfectados por VIH/VHC representan una población más difícil de tratar que los mono infectados por VHC. Aunque presentan mayor proporción de genotipos 4, son más jóvenes y con menor IMC, la mayor prevalencia de fibrosis avanzada, la CV basal de VHC más elevada y el cociente AST/ALT más elevado, impiden una respuesta viral temprana. La RVR y el descenso de > 1 log en semana 4 son menos frecuentes en pacientes coinfectados. Por tanto resulta de especial interés disponer cuanto antes de los tratamientos combinados con los nuevos antivirales directos con el fin de mejorar las tasas de respuesta en la población de pacientes coinfectados por VIH/VHC.

P-100. HEPATITIS AGUDA C (VHCA): EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN RELACIÓN A LA COINFECCIÓN POR VIH Y GENOTIPO IL28B

A. Moreno^a, R. Bárcena^b, S. del Campo^b, J.L. San Millán^c, C. Senosiain^b, S. Parejo^b, L. Gil-Grande^b, F. García-Hoz^b, L. Ruiz Árbol^b, V. Moreira^b, M.J. Pérez-Elías^b, C. Quereda^a, V. Pintado^a, J. Fortún^a, M.L. Mateos^d y S. Moreno^a

^aServicio de Enfermedades Infecciosas; ^bServicio de Gastroenterología; ^cUnidad de Genética Molecular. ^dServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Introducción: Todavía no está claramente definida la historia natural de la hepatitis aguda por virus C (VHCA), y existe poca información sobre el impacto en su presentación y evolución de la coinfección por el VIH y/o el genotipo de la IL28B.

Métodos: Análisis retrospectivo de todos los casos de VHCA diagnosticados en un hospital terciario (1999-2012; N = 32). Se determinó el genotipo de la IL28B (rs 12979860) en 29 casos (91%), comparándose los resultados con los observados en un grupo control de 205 sujetos.

Resultados: VIH- 72% (N = 23), VIH+ 28% (N = 9). Los pacientes VIH- fueron mayores ($54 + 16$ vs $38 + 4$, $p = 0,0001$), con menor frecuencia varones (35% vs 67%, $p = 0,13$), y en el 100% infectados por genotipo 1 (vs 56% en VIH+, $p = 0,004$). La vía de transmisión en el 87% de los pacientes VIH- fue relacionada con procedimientos médicos (61% antecedente quirúrgico, 26% parenteral no quirúrgico) vs transmisión sexual en el 89% de los sujetos VIH+ ($p = 0,0001$). La clínica fue más florida en pacientes VIH-: ictericia (74% vs 0%, $p = 0,0001$), síntomas gastrointestinales (83% vs 22%, $p = 0,003$) o ingreso hospitalario (39% vs 0%, $p = 0,035$). No hubo diferencias en la presencia de PCR-VHC > 800.000 UI/ml al diagnóstico (50% vs 44%, $p = 1$), pero en pacientes VIH- fueron más frecuentes los picos de GPT > 400 U/l (91% vs 33%, $p = 0,002$) o de bilirrubina > 3 g/dl (74% vs 11%, $p = 0,004$). No recibieron tratamiento 13 pacientes (41%): 61% (N = 8) evolucionaron a la cronicación (56% VIH- vs 75%

VIH+, $P = 0.71$), 31% ($N = 4$) aclararon espontáneamente el virus C, sin diferencias en VIH- vs VIH+ (33% vs 25%), y no se dispuso de datos en un VIH-; 19 pacientes (59%) recibieron tratamiento antiviral (14 VIH- y 5 VIH+): el 100% de los VIH+ recibieron peg-IFN/RBV vs el 43% de los VIH- ($p = 0.045$), sin diferencias en las tasas de RVR (60% vs 79%, $p = 0.57$) o RVS (100% vs 79%, $p = 0.53$). En comparación con el grupo control, los pacientes con VHCA mostraron una prevalencia mayor de genotipo IL28B C/C (70% vs 51%, $p = 0.06$), tanto en VIH- como VIH+ (75% vs 56%, $p = 0.4$). La presencia de IL28B C/C se asoció a una mejor evolución: aclaramiento espontáneo o RVS en 80% vs 33% en pacientes no C/C ($p = 0.032$). El único paciente T/T evolucionó a hepatopatía crónica C a pesar de peg-IFN/RBV.

Conclusiones: existen diferencias significativas en la epidemiología y clínica de la VHCA en pacientes VIH+. En pacientes tratados las tasas de RVS fueron elevadas independientemente de la coinfección VIH. En pacientes con VHCA se observó una mayor prevalencia de IL28B C/C que en el grupo control. El genotipo C/C se asoció a una evolución más favorable de la VHCA (aclaramiento espontáneo o RVS tras tratamiento).

P-101. IDENTIFICACIÓN DE RNAs NO CODIFICANTES LARGOS INDUCIDOS POR INTERFERÓN

E. Carnero, V. Segura, E. Guruceaga, N. Razquin, B. Rapún y P. Fortes

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

Los RNA no codificantes largos (lncRNAs) desempeñan funciones relevantes durante la proliferación celular o la diferenciación. Sin embargo, existen pocos estudios que analicen el papel de los lncRNAs en el mantenimiento de la homeostasis celular o la respuesta a factores externos. El interferón IFN es una citoquina que activa la respuesta inmune innata induciendo la expresión de cientos de genes codificantes con potente acción antiviral. A pesar del gran número de estudios realizados para entender la respuesta a IFN, se desconoce si también activa la expresión de lncRNAs que podrían mediar su funcionalidad. En el laboratorio, hemos analizado el transcriptoma de células Huh7.5 control o tratadas con IFN utilizando microarrays y secuenciación masiva (RNASeq). El análisis de los microarrays mostró expresión significativamente alterada de 845 sondas, el 90% de las cuales indicaban un aumento de la expresión génica tras el tratamiento con IFN, que es lo que se espera en una activación de la transcripción tan bien caracterizada como la inducida por esta citoquina. Se obtuvieron resultados similares después del análisis de RNASeq, aunque solo un 15% de los genes alterados en respuesta a IFN se identificaron usando ambas técnicas. Hemos analizado la expresión de lncRNAs en el array. A diferencia de lo observado con los genes codificantes, el 40% de las sondas reconocen lncRNAs cuya expresión disminuye tras el tratamiento con IFN. Esto sugiere un papel de inhibición de la transcripción desconocido en la respuesta a IFN. Hemos validado 12 de 18 lncRNAs anotados en Ensembl y sobreexpresados tras añadir IFN. Los resultados muestran que con IFN siguen cinéticas de activación diferentes y que se inducen entre 2 y más de 100 veces. La mayoría de estos lncRNAs responden a IFN en todas las líneas celulares probadas y se acumulan preferentemente en el núcleo. Sin embargo, un pequeño grupo es mayoritariamente citosólico y uno de los lncRNAs sólo se localizan en el citoplasma después del tratamiento con IFN. La mayoría de los lncRNAs responden a IFN α (tipo I) y IFN λ (tipo III) además del IFN γ . Resultados preliminares indican que un lncRNA parece responder mejor a IFN γ , lo que podría explicar en parte las diferencias de magnitud y cinética observadas entre IFN de tipo I y III. Finalmente, se estudió si la expresión de los lncRNAs analizados se encontraba alterada tras infección con virus de la hepatitis C (HCV). Los resultados muestran que 8 de los 18 lncRNAs

analizados se encuentran sobreexpresados en células infectadas con HCV. Por ello, pensamos que estos lncRNAs podrían ser importantes para la funcionalidad de la respuesta a IFN o en la infección con HCV.

P-102. EL TRATAMIENTO DURANTE 6 AÑOS CON TENOFOVIR DF PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B ES SEGURO, SE TOLERA BIEN Y ESTÁ ASOCIADO A RESPUESTA VIROLÓGICA, BIOQUÍMICA Y SEROLÓGICA MANTENIDAS SIN RESISTENCIAS DETECTABLES

M. Buti^a, P. Marcellin^b, E. Gane^c, N. Tsai^d, W. Sievert^e, I.M. Jacobson^f, G. Germanidis^g, P. Dinh^h, J. Flaherty^h, K. Kitrinis^h, J. McHutchison^h y N. Afdhalⁱ

^aHospital General Universitari Vall d'Hebron. Ciberehd. Barcelona. España.

^bHopital Beaujon. Clichy. Francia.

^cAuckland City Hospital. Auckland. Nueva Zelanda.

^dUniversity of Hawaii at Manoa. Honolulu, HI. EE.UU.

^eMonash University and Monash Medical Centre. Melbourne, VIC. Australia.

^fWeill Cornell Medical College. New York, NY. EE.UU.

^gAHEPA University Hospital. Aristotle University Medical School. Thessaloniki. Grecia.

^hGilead Sciences. Inc. Foster City, CA. EE.UU.

ⁱBeth Israel Deaconess Medical Center. Boston, MA. EE.UU.

Objetivos: El tratamiento durante 5 años con tenofovir DF (TDF) de pacientes con hepatitis crónica B negativos no tratados previamente produce supresión virológica mantenida sin desarrollo de resistencia y detención o regresión de la fibrosis en el 96% de los pacientes. Comunicar los resultados a 6 años de tratamiento con TDF para pacientes HBeAg positivos y negativos (estudios 102 y 103).

Métodos: Después de 48 semanas de comparación doble ciego de TDF con adefovir dipivoxilo, todos los pacientes sometidos a una biopsia de hígado se consideraron elegibles para seguir recibiendo TDF en abierto. Los pacientes se evaluaron cada 3 meses para determinar la seguridad y la eficacia y se realizó un análisis anual de la resistencia; a partir del año 4 se añadieron evaluaciones anuales de la densidad mineral ósea (DMO) mediante DXA.

	HBeAg negativo (estudio 102, n = 375)	HBeAg positivo (estudio 103, n = 266)
ADN VHB < 400 copias/ml (análisis ELP)*	81% (281/345)	62% (157/251)
ADN VHB < 400 copias/ml (análisis ET)**	99,6% (283/284)	99% (167/169)
Normalización de ALT**	81% (238/295)	78% (127/162)
Pérdida de HBeAg**	-	50% (82/163)
Seroconversión de HBeAg**	-	37% (61/163)
Pérdida de HBsAg (KM%)†	‡	11% (n = 24)
Seroconversión de HBsAg (KM%)†	‡	8% (n = 18)

*Sin datos = fracaso (conjunto de análisis ELPo de Evaluación a largo plazo de TDF). **Sin datos: excluido (conjunto de análisis ET o En tratamiento). †Kaplan Meier %. ‡Un paciente experimentó pérdida/seroconversión de HBsAg en la semana 240.

Resultados: De un total de 641 pacientes aleatorizados y tratados inicialmente, 585 (93%) entraron en la fase de extensión de TDF y al año 6, 466 (73%) continuaban en el estudio. En la tabla se muestran los resultados del año 6. TDF se toleró bien durante el período de estudio de 6 años. Menos del 2% de los pacientes abandonaron TDF debido a un acontecimiento adverso y < 1,5% experimentó un acontecimiento renal confirmado (aumento > 0,5 mg/dl de la creatinina, PO4 < 2 mg/dl o CrCl < 50 ml/min). La DMO (puntuación T) se mantuvo estable durante los 2 años de evaluación. No se han detectado resistencias a TDF durante 6 años de tratamiento. (Véase tabla pág. anterior)

Conclusiones: En estos dos estudios, TDF sigue siendo seguro y efectivo durante un período de tratamiento de 6 años, sin resistencia detectable a TDF; también se observó una tasa relativamente baja de acontecimientos renales y ningún signo de pérdida ósea clínicamente relevante.

P-103. ESCALA ONUBA-MONTH: EL MODELO PREDICTIVO MÁS POTENTE DE RESPUESTA PARA PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1 BASADO EN LA CINÉTICA VIRO-LIPÍDICA DEL PRIMER MES DE TERAPIA

F.M. Jiménez Macías^a, P.G. Casado Monge^a, F. Barrero Alor^b, M. Ramos Lora^a, L. Galisteo Almeda^b, C. Ruiz-Frutos^c, E. Pujol de la Llave^d, S. Rodríguez-Novoa^e, E. Álvarez Barco^e, J. Conde-García^f, D. Merino Muñoz^d, S. Grutzmancher Saiz^g, C. Bocanegra Martín^g, M.V. Salinas-Martín^f, J.L. Robles Rodríguez^b, C. Contreras Mazuelos^h, H. Pallarés Manrique^a y M. Noeliaⁱ

^aUnidad de Hepatología; ^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^cDepartamento de Ciencias Experimentales. Universidad de Huelva. España.

^dDepartamento de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^eDepartamento de Biología Molecular y Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

^fDepartamento de Anatomía Patológica; ^gDepartamento de Farmacología; ^hDepartamento de Radiología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

ⁱFABIS Foundation.

Introducción: El modelo predictivo actual para la terapia antiviral dual (TAD) en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 (CHC-1) tiene un escaso valor predictivo negativo con incapacidad de definir en fases muy precoces de terapia qué pacientes tienen escasas posibilidades de curarse y cuáles de ellos sería mejor tratarlos con triple terapia (TAT).

Objetivos: Mejorar la capacidad predictiva de la Escala Onuba-Week (EOW), la cual estaba basada en las puntuaciones de 4 factores basales (FB) y el empleo de una variable cinética viral muy precoz (respuesta virológica de la 1ª semana o RVPS). Para ello, incorporamos al modelo una nueva variable cinética lipídica basada en el metabolismo de las lipoproteínas durante el 1º mes de terapia, la cual definiría qué pacientes tendrían un “metabolismo lipídico favorable (MLF)”. Así establecimos 5 “niveles de exigencia lipídica o NEL”, dependiendo del grado de fibrosis hepática, carga viral basal y el valor de una nueva variable (ratio de infectividad o IR = triglicéridos/HDL-c medios durante el 1º mes terapia). Así cada paciente durante el 1º mes de TAD tendría que mantener la concentración media mínima necesaria de LDL-colesterol (mLDLc) exigida para el nivel de exigencia lipídica (NEL), estableciéndose para cada NEL 5 puntos de corte para mLDLc (rango 110-45 mg/dl).

Métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciego, que incluyó 103 pacientes, que fueron aleatorizados a recibir una 1ª

dosis de inducción enmascarada de interferón pegilado (PDIIP = 360 µg) vs dosis estándar más ribavirina. Usando los 4 FB y la incidencia o no de la RVPS, calculamos la puntuación de la EOW. Posteriormente, dependiendo de si el paciente tenía o no un MLF, obteníamos la puntuación de la Escala Onuba-Month (EOM).

Resultados: Tasa RVS = 52,2%. Los pacientes con menores NEL (1 y 2) tuvieron una mayor tasa de RVS que aquellos con NEL mayor (4 y 5): 56% vs 27%, OR 1,8 95% IC (1,3-2,5); p < 0,0001. Lo mismo ocurrió con aquellos sujetos que presentaron un MLF, alcanzando mayores tasas de RVS: 78,8% vs 36,2%; OR 6,6, 95% CI (2,7-16,1); p < 0,0001. Además, se confirmó que cuando coincidían en un mismo paciente ambos tipos de respuesta cinética (RVPS y MLF) se incrementaban de forma muy sustancial las tasas de RVS: 71,2% vs 4,3% OR 6,1; IC95% (3,2-11,9); p < 0,0001). Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del modelo fue respectivamente: 94,1%, 93,8%, 94,1% y 93,8%. Rango de puntuaciones: (+17)-(-18) puntos. Ningún paciente con puntuación en la EOM ≤ 0 alcanzó una RVS. Por tanto, TAD podría haberse suspendido al final del 1º mes de terapia en el 46% de los sujetos: 93,6% de los no-respondedores.

Conclusiones: Las 3 escalas Onuba, calculadas en 3 momentos distintos de la TAD podría ser el MPR más potente y precoz para pacientes con CHC-1, al permitir suspender la TAD a la 1ª o 4ª semana en el 93,6% de los sujetos que no alcanzarán la RVS, justificando el empleo de la triple terapia.

P-104. RELEVANTE RELACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO DE LA INTERLEUCINA 28B Y EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS Y LA CINÉTICA VIRAL DE LAS PRIMERAS SEMANAS DE TERAPIA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1

F.M. Jiménez Macías^a, P.G. Casado Monge^a, F. Barrero Alor^b, M. Ramos Lora^a, L. Galisteo Almeda^b, R. González Gutiérrez^c, H. Pallarés Manrique^a, R. Osuna^a, B. Benítez^a, M. Cabanillas^a, I.M. Ramos Romero^a, M.A. Cuadri^a, I. Cuadri^a, Consejería de Salud^d, J.L. Robles Rodríguez^b, E. Pujol de la Llave^e y C. Ruiz-Frutos^f

^aUnidad de Hepatología; ^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular; ^cUnidad de Hepatología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^dFABIS Foundation.

^eDepartamento de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^fDepartamento de Ciencias Experimentales. Universidad de Huelva. España.

Introducción: En 2009 se comunicó una relevante asociación entre el polimorfismo genético de la interleucina 28b (ILE-28B) y las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con hepatitis crónica por VHC. Diferentes estudios han sugerido una posible asociación entre este polimorfismo y el metabolismo de las lipoproteínas y la incidencia de esteatosis hepática.

Objetivos: Quisimos confirmar la existencia de un comportamiento cinético lipídico en los pacientes con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 (CHC-1) durante las primeras semanas de terapia relacionado con el metabolismo lipídico de las lipoproteínas, el cual podría estar basado en la presencia de diferentes grados de exigencia lipídica (GEL), dependiendo del grado de fibrosis hepática, carga viral basal y el valor de una nueva variable creada que denominamos “ratio de infectividad (RI)”: (RI = cociente entre la concentración media de triglicéridos durante el 1º mes de terapia dividido por el valor medio de la concentración de la HDL-colesterol también durante este periodo). Para ello, se establecieron diferentes puntos de corte para el valor medio de LDL-colesterol que

era necesario mantener durante el 1º mes de tratamiento (mLDLc) para que el paciente alcanzara el llamado metabolismo lipídico favorable (MLF), los cuales serían: GEL5 (110 mg/d), GEL4 (105 mg/dl), GEL3 (80 mg/dl), GEL2 (65 mg/dl) y GEL 1 (45 mg/dl).

Métodos: Este estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciego incluyó 103 CHC-1, los cuales fueron con terapia antiviral dual (interferón pegilado más ribavirina ajustada a peso corporal durante 48 semanas), con el objeto de analizar la tasa de RVS, la tasa de incidencia de Metabolismo Lipídico Favorable y valorar su grado de asociación con el polimorfismo de la ILE-28b, así como la RVR.

Resultados: Tasa total de curación: 52,5%. Los pacientes con genotipo de la ILE-28B favorable (CC) presentaron una mayor tasa de RVS que aquellos con genotipo desfavorable (CT/TT) 76,9% vs 36,7%; OR 5,7, IC95% 2,3-14,3; $p < 0,0001$). Los sujetos que alcanzaron un metabolismo lipídico favorable (MLF) también presentaron mayores tasas de RVS 70,7% vs 26,8%; OR 6,6, IC95% 2,7-16,1; $p < 0,0001$). Los pacientes que tenían un genotipo de la ILE-28B favorable (CC) presentaron, a su vez, una mayor tasa de metabolismo lipídico favorable (MLF) que aquellos con genotipo de la ILE-28B desfavorable: 73,7% vs 49,2%; OR 2,9, IC95% 1,2-7,0; $p < 0,016$). Las variables asociadas estadísticamente con un genotipo CC-ILE28B en el análisis multivariante fueron: grados de exigencia fibro-virológica menores, presencia de RVR, ausencia esteatosis hepática, menor glucosa basal y la presencia de MLF.

Conclusiones: Los pacientes con genotipo favorable de la ILE-28b (CC) se asocian con una mayor incidencia a un metabolismo lipídico favorable que los que presentan un genotipo desfavorable (CT o TT), y esta asociación podría explicar, en parte, que estos pacientes se curen más que éstos últimos.

P-105. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C CON FIBROSIS LEVE O MODERADA: ESTUDIO CON BIOPSIAS PAREADAS

N. Cañete^a, M. García^b, I. Ojanguren^c, J.A. Carrión^a, I. Cirera^a, M. García-Retortillo^a, M. Puigvehí^a, M.D. Giménez^a, C. Márquez^a, S. Coll^a, F. Bory^a y R. Solà^a

^aSección de Hepatología; ^bServicio de Anatomía Patológica. Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

Introducción: Existen pocos datos sobre los factores predictivos y la influencia del tratamiento antivírico en la historia natural de las fases iniciales de la hepatitis crónica C (HCC).

Objetivos: Conocer la evolución a largo plazo de la fibrosis en la HCC leve-moderada y la influencia del tratamiento antivírico con interferón (IFN) y ribavirina (RBV).

Métodos: Pacientes con HCC y biopsia hepática con fibrosis = 2 (Metavir) que recibieron tratamiento con IFN y RBV entre 1990 y 2005. En todos los casos se practicó una 2ª biopsia en un periodo mínimo de 5 años (media 9,3 ± 0,3 años; media ± ES). Todos los especímenes fueron examinados por un observador externo que desconocía los datos clínicos, analíticos ni el momento en que se practicó la biopsia.

Resultados: Hemos incluido 105 pacientes (edad media: 49 años, sexo masculino: 57,1%, genotipo 1: 43,6%) con estadio de fibrosis 0/1 (76; 72,4%) y 2 (29; 27,6%). Al final del seguimiento el estadio de fibrosis fue F0/1: 73 (69,5%), F2: 15 (14,29%) y F3/4: 17 (16,2%). Un total de 57 pacientes (54,3%) presentaron RVS tras el tratamiento sin diferencias en el estadio basal de la fibrosis en relación a los pacientes sin RVS. Al final del seguimiento se evidenció progresión de la fibrosis en 3 (5,3%) de los pacientes con RVS y en 24 (50%) de los que no la presentaron ($p < 0,0001$). Por otra parte, la fibrosis

mejoró en 32 (30,5%) pacientes, 25 (43,9%) con RVS y sólo 7 (14,6%) sin respuesta ($P < 0,001$). Cinco pacientes (4,8%) todos ellos no respondedores al tratamiento desarrollaron cirrosis durante el seguimiento y 3 de ellos carcinoma hepatocelular. En los pacientes sin RVS, la edad (> 50 años) y el nivel basal de plaquetas ($< 200 \times 10^3/\text{mm}^3$) resultaron predictores de progresión de la fibrosis aunque en el análisis multivariado solo la edad presentó valor predictivo independiente (OR 3,83; 1,09-14,4; $p < 0,04$).

Conclusiones: La mitad de los pacientes con HCC y fibrosis leve-moderada que no responden al tratamiento antivírico presenta progresión a largo plazo de la fibrosis hepática. Por el contrario, casi la mitad de los pacientes con RVS presentaron mejoría de la fibrosis.

P-106. CARACTERIZACIÓN DE LA ANEMIA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CON INHIBIDORES DE PROTEASA TELAPREVIR O BOCEPREVIR

R. Millán^a, R. Aparcero^a, H. Pastor^a, M.C. Rico^a, J. Funuyet^a, R. Gallego Durán^a, R. Llorca^a, A. Rojas^a, E. Ríos^b y M. Romero Gómez^a

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

^bHospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: La anemia es uno de los principales efectos adversos en pacientes con hepatitis C sometidos a triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de proteasa.

Objetivos: Caracterizar la anemia en pacientes con hepatitis C en tratamiento con inhibidores de la proteasa (telaprevir o boceprevir), interferón pegilado y ribavirina.

Métodos: 24 pacientes con hepatitis C, genotipo 1 y tratados con triple terapia (boceprevir, $n = 10$; telaprevir, $n = 14$) se monitorizaron los niveles de hemoglobina cada dos semanas. Para el manejo de la anemia se indicó reducción de dosis de ribavirina, eritropoyetina theta y transfusiones cuando se consideró necesario. Los niveles de eritropoyetina endógena se midieron mediante ensayo quimioluminiscente inmunométrico usando enzimas marcadas (Immulate; DPC, Siemens, Alemania); la haptoglobina se cuantificó mediante un test turbimétrico (HAPTO, Vital Diagnostic s.r.l., Italia), y el conteo de reticulocitos se realizó de forma automática en frotis de sangre. Definimos anemia como $\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$.

Resultados: Desarrollaron anemia ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$) 14/24 (62,5%). Los pacientes con anemia mostraron niveles elevados de eritropoyetina 217 ± 124 vs $66 \pm 26 \text{ IU/L}$; $p = 0,0001$ y un recuento de reticulocitos incrementado ($2,6 \pm 1,3\%$ vs $1,4 \pm 0,3\%$; $p = 0,003$). Los niveles de haptoglobina, colesterol LDL, HOMA y bilirrubina no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Todos los pacientes con anemia mostraron un incremento de la eritropoyetina endógena mayor de 200 IU/L . El descenso de hemoglobina y los niveles de eritropoyetina mostraron una correlación de $r = 0,52$; $p = 0,02$; $n = 19$ y con el recuento de reticulocitos de $r = 0,46$; $p = 0,03$; $n = 22$. Se detectaron tres tipos de anemia de acuerdo con los niveles de haptoglobina y el recuento de reticulocitos: I) pacientes con recuento de reticulocitos aumentado y haptoglobina baja (anemia hemolítica) 5/14 (36%); II) pacientes con recuento reticulocitario y haptoglobina normal (anemia central) 3/14 (21%) y III) pacientes con recuento reticulocitario normal y niveles de haptoglobina descendidos (anemia mixta) 6/14 (43%). Realizamos reducción de dosis de ribavirina en 11 /14 (79%); EPO en 3/14 (21%) y transfusiones en 5/14 (36%).

Conclusiones: La anemia es el mayor efecto adverso en pacientes con hepatitis crónica C que reciben triple terapia. Combinando estos tres parámetros (haptoglobina, reticulocitos y eritropoyetina) los pacientes podrían ser clasificados en tres tipos de anemia: hemolítica, central y mixta lo que permitiría un manejo individualizado de este efecto adverso.

P-107. RESPUESTA VIROLÓGICA DE LA PRIMERA SEMANA: LA MÁS POTENTE Y PRECOZ RESPUESTA VIROLÓGICA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1 TRATADOS CON TERAPIA DUAL Y PROBABLEMENTE CON TRIPLE TERAPIA

F.M. Jiménez Macías^a, F. Barrero Alor^b, L. Galisteo Almeda^b, M. Ramos Lora^a, P.G. Casado Monge^a, C. Contreras Mazuelos^c, E. Pujol de la Llave^d, C. Ruíz-Frutos^e, C. Bocanegra Martín^f, S. Grutzmancher Saiz^g, J.L. Robles Rodríguez^h, M.V. Salinas-Martín^g, J. Conde-García^g, M. Noelia^h y Consejería de Saludⁱ

^aUnidad de Hepatología; ^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular; ^cDepartamento de Radiología; ^dDepartamento de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^eDepartamento de Ciencias Experimentales. Universidad de Huelva. España.

^fDepartamento de Farmacología; ^gDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^hFABIS Foundation.

ⁱJunta de Andalucía.

Introducción: Actualmente contamos con 2 potentes predictores de respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 (CHC-1): la respuesta virológica rápida (RVR) y la presencia de un genotipo favorable (CC) del polimorfismo de la interleucina-28b (CC-ILE28B). Estudios previos han puesto de manifiesto que el empleo de una primera dosis de inducción de 360 µg de interferón pegilado (PDIIP) comparada con la dosis estándar (180 µg), puede causar una mayor reducción de la viremia respecto a la carga viral basal durante la primera semana de terapia, reducción que podría ser empleada como marcador potencial del grado de sensibilidad viral a los efectos del interferón administrado exógenamente, pudiéndose ser empleado como predictor de RVS posiblemente para ambos regímenes terapéuticos (doble o triple terapia antiviral).

Métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciego, que incluyó 103 CHC-1, que fueron aleatorizados para recibir una PDIIP enmascarada (360 µg) versus un dosis estándar de 180 µg más ribavirina ajustada a peso. Establecimos diferentes puntos de corte para la reducción máxima necesaria de la viremia respecto al valor basal registrada en uno de los 2 controles de la 1ª semana de terapia (3º o 7º día) para que el paciente pudiera alcanzar la llamada respuesta virológica de la 1ª semana (RVPS). También establecimos 5 grados diferentes de "exigencia fibro-virológica (EFV)", cada uno de los cuales tendría un valor distinto conocido como RV1 de reducción máxima necesaria de la viremia respecto al momento basal, que variaba dependiendo del grado de fibrosis hepática y de la carga viral basal: Nivel 5 de EFV: se exigía una caída de la carga viral de al menos 2,5 log, nivel 4 y 3 de EFV (1,4 log o 1,2 log, según usáramos la PDIIP o no), nivel 2 (0,8 log) y nivel 1 (0,5 log).

Resultados: La tasa de RVS fue del 52,5%. En el grupo de RVS, la reducción de la viremia producida tanto al 3º día como al 7º era mayor en el grupo con RVS (-1,75 ± 0,9 log y -1,93 ± 1,0 log) versus la reducción del grupo sin RVS (-0,76 ± 0,6 log y -0,68 ± 0,7 log), siendo respectivamente OR 5,3, IC95% 2,6-19,9 para el 3º día y OR 6,2, IC95% 2,9-12,9 para 7º día; $p < 0,0001$, independientemente del uso PDIIP o no. La máxima reducción de la viremia (RV1) producida al 3º o 7º día de terapia fue estadísticamente significativa en respondedores frente a no-RVS (-2,06 ± 1,0 log vs 0,87 ± 0,7 log): OR 5,9, IC95% 2,9-12,4; $p < 0,0001$. No hubo diferencias significativas entre grupos, independientemente se usara o no PDIIP. Pacientes con SVR tuvieron una mayor tasa de RVPS (94% vs 17%): OR 79,6, IC95% 19,7-320,3. El área bajo la curva ROC (AUC) fue 0,87 frente a AUC RVR de 0,75. IP-10, ILE-28B genotipo, aclaramiento creatinina y cortisol fueron las variables significativas en el análisis multivariante.

Conclusiones: La presencia de RVPS es el más potente y precoz predictor de RVS en pacientes CHC-1, independientemente de que sea usada PDIIP.

P-108. CONSIDERAR NEGATIVA UNA CARGA VIRAL EXPRESADA COMO INFERIOR AL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN PUEDE INDUCIR A ERROR EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C (HCC)

D. Acero Fernández^a, R. Louvriex Freire^a, M.J. Ferri Iglesias^b, C. López Núñez^a y X. Aldegue Manté^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Girona. España.

Introducción: Las técnicas de cuantificación de la carga viral del VHC (CV) expresan el valor más bajo posible como el valor numérico por debajo del límite inferior de cuantificación (< lic), p.e. < 15 ui/ml. Asimilar este resultado como CV indetectable considera negativas las CV detectables < lic. Hasta hace poco, esta diferencia se ha menospreciado en la práctica clínica.

Objetivos: Analizar el impacto clínico de considerar negativas todas las CV detectables < 15 ui/ml (CVD< 15) por PCR-RT.

Métodos: Tras identificar en marzo de 2011 un paciente con breakthrough virológico precedido de 2 determinaciones de ARN-VHC con CVD< 15, se han identificado las CVD< 15 de forma retrospectiva hasta el 1-01-2009 y de forma prospectiva hasta el 31-12-2011, identificando los pacientes portadores y su curso clínico. La cuantificación del ARN-VHC se hizo mediante Cobas Taqman de Roche.

Resultados: Desde el 1-01-2009 al 31-12-2011 se hicieron 2.432 determinaciones de CV en 1.371 pacientes. Se identificaron 26 CVD< 15 ui/ml (1,07%) en 23 pacientes (1,68%). El impacto clínico fue: 1) no evaluable en 3 pacientes con HCC en tratamiento (Peg-Riba) por mal de cumplimiento de los controles; 2) 2 pacientes IgG-anti-VHC+ y CVD< 15 tuvieron CVs de 540 y 260.000 ui/ml 3 semanas y 9 meses después respectivamente; 3) sin impacto clínico en 11 pacientes; 4) 4 pacientes mantuvieron el tratamiento al considerar negativas las CVD< 15 y todos mostraron falta de respuesta; 5) 3 pacientes, al considerar negativa CVD< 15 en semana 12, no alargaron el tratamiento y recidivaron al finalizarlo. La detección de CVD< 15 fue muy prevalente en pacientes en tratamiento con Peg-Riba (20 pacientes con 23 CVD< 15). En este período se trataron 89 pacientes con 216 determinaciones de CV. Las CVD< 15 se dieron en el 22,5% de los tratados y en el 10,6% de las determinaciones de CV obtenidas durante el tratamiento.

Conclusiones: Considerar negativo un resultado de CV-VHC inferior al límite de cuantificación pero detectable comporta el riesgo de considerar curados pacientes con infección activa por el VHC y un manejo terapéutico incorrecto de la infección, bien al alargar tratamientos de forma innecesaria en pacientes con pérdida o falta de respuesta, bien al hacer tratamientos más cortos por no identificar algunos respondedores lentos. La existencia de CVD< lic es especialmente prevalente en pacientes con tratamiento con Peg-Riba. Los servicios de análisis clínicos deben diferenciar las CVs indetectables de aquellas con CVD< lic y expresarlo en los informes de forma fehaciente.

P-109. LA HEPATITIS POR VHC INDUCE UN ESTADO PROINFLAMATORIO CRÓNICO QUE INCREMENTA EL RIESGO VASCULAR

M.T. Arias-Loste^a, E. Fábrega^a, A. Puente^a, M.T. García-Unzueta^b, J.A. Gómez-Gerique^c, P. Iruzubietta^a, S. Llerena^a, M.J. García^a y J. Crespo^a

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología; ^bServicio de Análisis Clínicos; ^cUnidad de Lípidos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: La infección por el VHC se asocia a resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Hasta la fecha no se ha analiza-

	Controles sanos	Hepatitis crónica por VHC	p	Pacientes F0-F2	Pacientes F3-F4	p
Pacientes (n)	69	96		43	53	
Creatinina (mg/dl)	0,91 ± 0,04	0,92 ± 0,12	ns	0,84 ± 0,16	0,87 ± 0,17	ns
hsCRP (mg/dl)	1,40 ± 0,8	1,59 ± 3,8	0,05	1,32 ± 1,1	0,9 ± 1,1	ns
Homocisteína (umol/l)	9,6 ± 3,4	11,6 ± 6,0	0,036	12,2 ± 8,2	11,3 ± 3,8	ns
Lp(a) (mg/dl)	34,8 ± 30,8	12,8 ± 15,5	0,002	18,2 ± 21,4	9,6 ± 12,3	0,003
SAA (mg/dl)	3,1 ± 1,2	6,04 ± 6,02	0,001	3,29 ± 3,04	6,28 ± 7,1	0,06
PTX3 (ng/ml)	0,54 ± 0,15	1,1 ± 1,1	0,001	0,77 ± 0,50	1,6 ± 1,35	0,004

do la interacción entre marcadores inmunológicos e inflamatorios en los pacientes con hepatitis por VHC.

Objetivos: Analizar algunos marcadores de respuesta inflamatoria y su relación con el riesgo vascular. Además, se investigaron otros factores de riesgo vascular incluyendo la homocisteína y lipoproteína a (Lp(a)).

Métodos: Se efectuó un estudio caso-control prospectivo incluyendo 96 pacientes con HC-VHC genotipo I y 50 sujetos sanos pareados por edad y sexo. Todos los sujetos VHC positivos estaban infectados por el genotipo I. Ningún paciente presentaba una infección activa o tenía signos de insuficiencia hepática en el momento de la extracción. En todos los pacientes se cuantificó la función renal y los siguientes marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), componente sérico del amiloide A (SAA), homocisteína, cistatina C (CysC) y plasma pentraxina 3 (PTX3). Se efectuó un análisis estadístico de los datos mediante el paquete IBM SPSS Statistic 19.

Resultados: Los niveles plasmáticos de PTX3 plasmática ($p < 0,001$), SAA ($p < 0,001$), PCR ($p = 0,05$), Lp(a) ($p = 0,002$) y homocisteína ($p = 0,036$), fueron significativamente superiores en los pacientes con hepatitis crónica por VHC que en los pacientes controles (tabla). Los resultados histológicos de los pacientes incluidos en el estudio se observan en la tabla. Los niveles de PTX3 ($p = 0,004$) y Lp(a) ($p < 0,003$) fueron marcadamente superiores en los pacientes con estadio 3-4 respecto a los sujetos con estadios 0-2. No se observó ningún tipo de relación entre PTX3, SAA, PCR y homocisteína en relación con el estadio de fibrosis. (Véase tabla.)

Conclusiones: Este trabajo demuestra una marcada elevación de los marcadores proinflamatorios en la hepatitis crónica por VHC. Estos datos avala la posibilidad de un incremento del riesgo vascular en estos pacientes.

P-110. SEGURIDAD Y EFICACIA COMPARATIVA DE BOCEPREVIR (BOC) FRENTE A TELAPREVIR (TPV) EN PACIENTES CON CIRROSIS VHC EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: ¿EXISTEN DIFERENCIAS?

R. Bárcena^a, A. Moreno^b, F. García-Hoz^a, C. Querada^b, A. Albillos^a, M.A. Rodríguez-Sagrado^c, M.L. Mateos^d, J. Moreno^a, M.A. Rodríguez-Gandía^a, F. Mesonero^a, J. Martínez González^a, J. Pérez-Lasala^a y S. del Campo^a

^aServicio de Gastroenterología; ^bServicio de Enfermedades Infecciosas; ^cServicio de Farmacia; ^dServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Introducción: La terapia triple con BOC o TPV aumenta las tasas de RVS en pacientes naïve y pretratados.

Métodos: Análisis comparativo de la eficacia y seguridad tras 12 semanas de tratamiento triple con BOC ($n = 15$, 54%) o TPV ($n = 13$, 46%) en los primeros 28 pacientes cirróticos con acceso a triple terapia fuera de ensayo clínico.

Resultados: Estadio A de Child (93% vs 92%, $p = 1$), MELD basal similar ($8 + 1$ vs $9 + 2$, $p = 0,06$). La mayoría de los pacientes eran

pretratados (73% vs 77%, $p = 1$) con G1b (100% vs 85%, $p = 0,22$), con criterios de respuesta nula en 27 vs 25% ($p = 0,55$). Se utilizó peg-IFNa-2a con menor frecuencia con BOC (33% vs 85%, $p = 0,006$), pero no hubo diferencias en la dosis de RBV ($14,13 + 1,61$ vs $14,3 + 1,36$ mg/kg/d, $p = 0,78$). La PCR-VHC basal fue mayor en los pacientes tratados con BOC ($6,47 + 0,33$ vs $5,84 + 0,97$ log10 UI/ml, $p = 0,04$), pero no hubo diferencias en las tasas de negativización de la PCR-VHC en s+4 (ITT 67% vs 85%, $p = 0,4$; PP 69% vs 90%, $p = 0,34$), s+8 (ITT 73% vs 85%, $p = 0,65$; PP 77% vs 90%, $p = 0,6$), s+12 (ITT 60% vs 77%, $p = 0,43$; PP 69% vs 90%, $p = 0,34$), o en la proporción de pacientes con PCR-VHC negativa durante la fase de tratamiento triple (ITT 80% vs 90%, $p = 0,6$; PP 85% vs 92%, $p = 1$). No hubo diferencias en las tasas de interrupción prematura por toxicidad o intolerancia (13% vs 23%, $p = 0,64$), rash (13% vs 38,5%, $p = 0,2$), prurito cutáneo (27% vs 38,5%, $p = 0,69$), pero el prurito anal fue claramente superior con TPV (31% vs 0%, $p = 0,035$), y una tendencia a más infecciones en el grupo de BOC (27% vs 0%, $p = 0,19$), sin ningún fallecimiento. Se aplicó regla de parada en 4 pacientes (14%), todos en BOC (1 antes de s+4, 2 en semana 8, 1 en semana 10). Los ajustes de RBV (27% vs 38,5%, $p = 0,69$) o de peg-IFN (20% vs 23%, $p = 1$) fueron similares, así como el uso de EPO (47% vs 31%, $p = 0,39$), G-CSF (7% vs 0%, $p = 1$), o Eltrombopag (0% en ambos grupos), y recibieron transfusiones 7% vs 23% ($p = 0,31$). Hasta ahora, tras una media de tratamiento anti-VHC de 28 semanas, las tasas de rebrote VHC en pacientes que alcanzaron PCR-VHC negativa ($n = 24$, 86%) han sido del 8% en BOC (1/12) y el 17% en TPV (2/12). No encontramos diferencias en las tasas de PCR-VHC negativa durante tratamiento en pacientes IL28B CC vs no-CC en s+4 (ITT 87,5% vs 70%, $p = 0,63$; PP 100% vs 74%, $p = 0,54$), s+8 (ITT 87,5% vs 75%, $p = 0,64$; PP 100% vs 79%, $p = 1$), s+12 (ITT 62,5% vs 70%, $p = 1$; PP 100% vs 74%, $p = 0,54$), o en la proporción de pacientes con PCR-VHC negativa durante tratamiento (ITT 87,5% vs 85%, $p = 1$; PP 100% vs 84%, $p = 1$).

Conclusiones: En práctica clínica, el perfil inicial de eficacia de BOC y TPV en pacientes cirróticos VHC fue similar, con tasas de PCR VHC negativa durante tratamiento triple > 80%, y hasta ahora bajas tasas de recaída en tratamiento. Tampoco encontramos diferencias en el perfil de seguridad, salvo más prurito anal con TPV. Se aplicó regla de parada en el 14% de los casos. El genotipo IL28B no afectó de forma desfavorable las tasas de respuesta.

P-111. FIABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B Y AGHBE NEGATIVO

M. Puigvehí^a, J.A. Carrión^a, S. Coll^a, M. García- Retortillo^a, N. Cañete^a, I. Cirera^a, M. García^b, J. Sánchez^c, M.D. Giménez^a, C. Márquez^a, F. Bory^a y R. Solà^a

^aSección de Hepatología; ^bServicio de Anatomía Patológica; ^cServicio de Radiología. Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción: La elastografía de transición (ET) constituye el método elastográfico de referencia para determinar la rigidez hepática en pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, se requieren más estudios que validen su utilidad en pacientes con hepatitis crónica B (HCB) (Vigano et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011).

Objetivos: Evaluar la fiabilidad diagnóstica de la ET en pacientes con HCB y AgHBe negativo para discriminar la presencia o ausencia de fibrosis hepática significativa.

Métodos: Se evaluaron pacientes con HCB y AgHBe negativo que tuvieran ET (marzo 2011 a marzo 2012) y biopsia hepática (periodo de inclusión no superior a 1 año) o diagnóstico compatible con portador crónico inactivo (GPT < 40 y DNA < 2.000 UI) o hipertensión portal (clínica, radiológica o endoscópica (HTPCS)). Se definió fibrosis significativa como F2-4 (Metavir).

Resultados: Se evaluaron 110 pacientes con HCB AgHBe negativo. El 57,3% eran varones con ALT < 40 (91%), DNA < 20.000 UI (95%) y una edad mediana de 46 años. Los pacientes se categorizaron en portadores inactivos (n = 56, 50,9%), F0 (n = 29, 26,4%), F1 (n = 13, 11,8%), F2 (n = 6, 5,5%), F3 (n = 3, 2,7%) y HTPCS (n = 3, 2,7%). Los valores medianos de ET (kPa) fueron diferentes en pacientes portadores inactivos (4,5), F0 (4,7), F1 (6,8), F2 (11,8), F3 (19,6) y HTPCS (22) (p < 0,001). Un valor de ET < 6,7 kPa identificó el 82% de los pacientes portadores inactivos o sin fibrosis significativa y un valor ET = 6,7 kPa identificó todos los pacientes con fibrosis significativa o HTPCS.

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con HCB y AgHBe negativo evaluados con ET un punto de corte de 6,7 kPa identificó el 80% de los pacientes sin fibrosis y/o portadores inactivos y a todos los pacientes con fibrosis significativa y/o HTPCS.

P-112. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN UN ESTUDIO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHB (ESTUDIO HABIT)

R. Solà^a, M. Buti^b, J.M. Pascasio^c, M. Prieto^d, R. Morillas^e, J.L. Calleja^f, A. Pardo^g, E. Molina^h, M. Diagoⁱ, M.A. Simón^j, M. Rodríguez^k, J.A. Pons^l, M. Miquel^m, F. Carnicerⁿ, J. Salmerón^o, J. Pérez^p, V. Moreira^q, M.L. Manzano^r, M. González^s, X. Torras^t, M.L. Gutiérrez^u, F. Gea^v, M. García-Bengochea^w, E. Fraga^x y J.L. Olcoz^y

^aUnitat d'Hepatologia. Hospital del Mar. Barcelona. España.

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

^cUnidad de Hepatología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^dUnidad de Hepatología y Trasplante hepático. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

^eUnitat d'Hepatologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

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

^gUnitat d'Hepatologia. Hospital Joan XXIII. Tarragona. España.

^hUnidad de Hepatología. Complejo Hospitalario de Santiago. A Coruña. España.

ⁱUnidad de Hepatología. Hospital General Universitario de Valencia. España.

^jUnidad de Hepatología. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España.

^kUnidad de Hepatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

^lUnidad de Hepatología. Hospital Virgen de Arrixaca. Murcia. España.

^mUnitat d'Hepatologia. Hospital Parc Taulí. Sabadell. España.

ⁿUnidad de Hepatología. Hospital General Universitario de Alicante. España.

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

^pUnidad de Hepatología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España.

^qUnidad de Hepatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

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

^sUnidad de Hepatología. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

^tUnitat d'Hepatologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

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

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

^wUnidad de Hepatología. Hospital de Donostia. San Sebastián. España.

^xUnidad de Hepatología. Hospital Clínico Provincial de Córdoba. España.

^yUnidad de Hepatología. Complejo Hospitalario de León. España.

Introducción: A diferencia de la infección por el VHC, son pocos los estudios realizados en la infección por el VHB que evalúen la adherencia terapéutica y los factores asociados. Existen diversos cuestionarios para medir la adherencia al tratamiento aunque ninguno de ellos es específico de la infección por el VHB. Por este motivo se planteó el estudio HABIT con el objetivo principal de valorar la adherencia al tratamiento antiviral mediante un nuevo cuestionario específico para población con monoinfección crónica por el VHB.

Objetivos: Evaluar las características sociodemográficas, de estatus serológico y de tratamiento de los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio HABIT.

Métodos: Estudio epidemiológico prospectivo y multicéntrico, enmarcado dentro de la práctica clínica habitual que ha incluido los 474 pacientes previstos, habiendo concluido el periodo de inclusión en junio de 2012 por lo que se prevé la terminación del periodo de seguimiento en junio de 2013 (12 meses). El estudio ha supuesto la participación 25 unidades de hepatología de 10 CCAA españolas.

Resultados: La mayoría de los 474 pacientes son hombres (73%), laboralmente activos (62%) y con un promedio de edad de 48 años. En cuanto a su procedencia, es mayoritariamente española (369 pacientes, 77,8%), seguida de China (25; 5,3%), Rumania (11; 2,3%) y Pakistán (7; 1,5%), hasta un total de 34 países de todos los continentes excepto Oceanía. 338 (71,3%) pacientes estaban recibiendo tratamiento antiviral (T) en el momento de la inclusión en el estudio y 136 (28,7%) pacientes se incluyeron como naïves (N). Entre los pacientes N se observa una tendencia a tener una menor edad respecto a los pacientes T, sobre todo en la franja de edad menor de 30 años. El % de pacientes inmigrados resulta mayor para los pacientes N con respecto a los pacientes T. Entre los pacientes N la presencia de HBeAg⁺ se da en el 29% mientras que en los pacientes T este es del 16%. La mayor tasa de HBeAg⁺ se da entre los inmigrados del área asiática. Ambos grupos, N y T, presentan un perfil similar en cuanto a antecedentes (IMC, comorbilidad) resaltando un idéntico número de pastillas para sus enfermedades concomitantes lo que resulta un dato positivo de cara a la evaluación de la adherencia. Respecto al tratamiento, el 88% de los pacientes totales presenta un tratamiento antiviral en monoterapia. En pacientes N, el 100% de los mismos recibe de inicio monoterapia, implicando en exclusiva a los antivirales de última generación: TDF y ETV.

Conclusiones: El perfil de los pacientes incluidos en el estudio HABIT se adapta al patrón de inmigración de la última década y a las recientes guías de manejo y tratamiento de la infección crónica por VHB.

P-113. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CUANTIFICACIÓN DE HBSAG EN SUERO DE PACIENTES PORTADORES DEL VIRUS B

E. Alvarado Tapia^a, X. Torras Colell^{a,b}, N. Margall Coscojuela^c, C. Gely Vila^a, A. Gallego Moya^a, P. Berenger Martí^c, M. Blasi Puig^a, P. Huelín Álvarez^a, L.E. Yip Baldeon^a, J. Haya Hidalgo^a y C. Guarner Aguilar^{a,b}

^aUnitat d'Hepatologia; ^cServicio de Microbiologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

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

Introducción: Los niveles de HBsAg en suero varían en las diferentes fases de la infección del virus B (VHB), siendo los más bajos en la fase de portador inactivo (PI). Se ha sugerido que la combinación de niveles de HBsAg < 1.000 UI/ml y DNA < 2.000 UI/ml en una sola determinación sería suficiente para identificar los PI.

Objetivos: Evaluar la eficacia diagnóstica para identificar PI con la combinación de cuantificación de HBsAg y DNA-VHB en pacientes HBsAg+, HBeAg- con transaminasas normales. Comparar 2 métodos de cuantificación de HBsAg.

Métodos: Estudio retrospectivo. Mínimo de 3 determinaciones de transaminasas y DNA-VHB. La cuantificación basal de HBsAg se realizó con los test HBsAg II quant (Roche) y Architect (Abbot). Evaluación de la fibrosis con fibroscan o biopsia.

Resultados: Se han incluido 56 pacientes (29H/27M), edad media 45,7 años. 36 pacientes fueron catalogados de PI por tener DNA-VHB mantenido < 2.000 UI/ml y 20 de portadores activos (PA). Con la técnica de Roche el nivel de HBsAg fue de 6.311 UI/ml \pm 9.119, superior en PA (9.506) que en PI (4.535), ($p = 0,05$). La combinación de DNA-VHB < 2.000 UI/ml y HBsAg < 1.000 UI/ml se halló en 20/36 pacientes catalogados de PI y 0/20 PA ($p = 0,003$). En 27 pacientes se realizaron los 2 métodos de cuantificación sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (6.824 Roche vs 10.207 Abbot). Se evaluó la fibrosis en 26/56 pacientes, 25 de los cuales no tenían fibrosis significativa y 1 PA tenía F2.

Conclusiones: Los valores de cuantificación de HBsAg son más bajos en portadores inactivos. Los valores de cuantificación con el test de Abbot tienden a ser discretamente superiores. Los pacientes con DNA-VHB < 2.000 UI/ml y HBsAg < 1.000 UI/ml se pueden catalogar de portadores inactivos.

P-114. ¿ES NECESARIO TRATAR A TODOS LOS PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA VIRUS C GENOTIPO 1 HOMOCIGOTOS CC CON FIBROSIS AVANZADA CON TRIPLE TERAPIA?

J.J. Sánchez Ruano, T. Artaza Varasa, L. Hidalgo Aguirre, M. Romero Gutiérrez, G. de la Cruz Pérez, C. González de Frutos, A.Z. Gómez Moreno, A. Guardiola Arévalo y R.A. Gómez Rodríguez

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Toledo. España.

Introducción: La reciente comercialización de los inhibidores de la proteasa (IP) en el tratamiento de la hepatopatía crónica virus C (HC HVC) ha supuesto un cambio en el manejo de los pacientes con genotipo 1. En algunos subgrupos como los pacientes homocigotos CC para el gen de la IL28B las ventajas de este tratamiento frente a la doble terapia no están claras. Sin embargo, las guías clínicas recomiendan la utilización de la triple terapia en todos los pacientes con fibrosis avanzada.

Objetivos: Evaluar la eficacia de la doble terapia (interferón pegilado y ribavirina) en el tratamiento de los pacientes con HC HVC genotipo 1 naïves homocigotos CC para el gen IL28B con fibrosis avanzada (F 3-4).

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los datos epidemiológicos, analíticos, histológicos, virológicos y de respuesta al tratamiento de los pacientes con HC HVC genotipo 1 naïves, homocigotos CC (rs12979860) y estadio de fibrosis F 3 o F 4 tratados con doble terapia y que han concluido el periodo de seguimiento de 24 semanas tras la finalización del tratamiento.

Resultados: De los 435 pacientes de nuestra serie, 16 (9 hombres y 7 mujeres) cumplieron los criterios de inclusión. La edad

media fue de 53,06 \pm 8,54 años, presentaban carga viral elevada 11 de ellos y asimismo en 11 existían datos histológicos o valores de elasticidad hepática mediante elastografía (Fibroscan) compatibles con cirrosis. Fueron tratados indistintamente con interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b asociado a ribavirina a las dosis habituales durante 48 semanas. Todos consiguieron respuesta viral precoz (completa en 15 de los casos) y 9 respuesta viral rápida (RVR). Tras el periodo de seguimiento 9 pacientes (56,25%) consiguieron respuesta viral sostenida (RVS). Todos los pacientes con niveles de GOT normales consiguieron RVS y asimismo todos los pacientes con carga viral baja que consiguieron RVR obtuvieron finalmente RVS.

Conclusiones: Los pacientes con HC HVC genotipo 1 homocigotos CC con fibrosis avanzada consiguen unos aceptables porcentajes de RVS tratados con doble terapia. Algunos subgrupos como los que presentan niveles normales de GOT o carga viral baja y que obtienen RVR consiguen unos excelentes resultados. Aunque el tamaño muestral de nuestra serie no es elevado, dado el coste y efectos secundarios de la triple terapia con IPs habría que replantearse su utilización en este grupo de pacientes o al menos en algunos subgrupos.

P-115. VARIABLES RELACIONADAS CON MEDIDAS INADECUADAS DE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN LA MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA. ANÁLISIS DE 895 REGISTROS

M. Puigvehí, J.A. Carrión, S. Coll, M. García-Retortillo, N. Cañete, I. Cirera, M.D. Giménez, C. Márquez, F. Bory y R. Solà

Sección de Hepatología. Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. IMIM. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

Introducción: La elastografía de transición (ET) constituye el método elastográfico de referencia para determinar la rigidez del hígado. Sin embargo no se obtiene un registro válido en el 3,1% de los casos o valores subóptimos (ratio < 60% o rango intercuartil/rigidez (RIQ/R) > 30%) en el 15,8% (Castera et al. Hepatology 2010).

Objetivos: Identificar las variables relacionadas con la obtención de registros de ET inadecuados en pacientes con enfermedades crónicas del hígado (ECH).

Métodos: Se realizaron 895 mediciones en 840 pacientes con ECH evaluados con ET de forma consecutiva desde marzo 2011 a marzo 2012. Se categorizaron los valores de ET en inadecuados (ausencia de registro o ratio < 60% y/o RIQ/R > 30%) y en adecuados.

Resultados: Se incluyeron 895 mediciones de ET en pacientes con hepatitis por VHC (52,4%), VHB (18,8%), coinfección VIH-VHC (11,5%), esteatohepatitis no alcohólica (4,4%), hepatopatía alcohólica (3,7%), autoinmune (2,8%) y enfermedades colestásicas (1,9%). Se obtuvo un valor inadecuado en 164 (18,3%) mediciones: RIQ/R > 30% en 90 (54,9%), ausencia de registro en 59 (36%) y ratio < 60% en 15 (9,1%). Los pacientes con mediciones inadecuadas presentaron: mayor edad y peso, menor talla, mayor índice de masa corporal (IMC) y de perímetro abdominal, cifras de glicemia superiores y de albumina inferiores que los pacientes con mediciones adecuadas ($p < 0,01$ en todos los casos). El análisis multivariado identificó el IMC ($p < 0,01$), el perímetro abdominal ($p = 0,02$), la glicemia ($p = 0,04$), la albúmina ($p = 0,04$) y la edad ($p = 0,07$) como variables independientes para la obtención de valores inadecuados. Los pacientes con IMC < 20 ($n = 56$), de 20 a 28 ($n = 581$) y > 28 ($n = 249$) presentaron valores inadecuados en el 19,6%, 11,7% y 34,1%, respectivamente ($p < 0,001$).

Conclusiones: El índice de masa corporal es el principal factor responsable de la obtención de mediciones inadecuadas de elastografía de transición. El porcentaje de registros inadecuados es superior en pacientes con obesidad o bajo peso debido probablemente a características anatómicas.

Miscelánea

P-116. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS) ASOCIADO A LA HEPATITIS ALCOHÓLICA: UNA NUEVA ENTIDAD QUE PREDISPONE A LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE Y A UNA ELEVADA MORTALIDAD

J. Michelena^{a,b}, J. Altamirano^{a,b}, V. Arroyo^{a,b,c}, J. Caballería^{a,b,c} y R. Bataller^{b,d}

^aDepartamento de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bIDIBAPS. Barcelona. España.

^cCIBERehd.

^dGastroenterology and Hepatology Division. Departments of Medicine and Nutrition. University of North Carolina. Chapel Hill, NC. EE.UU.

Introducción: La hepatitis alcohólica (HA) es una forma de acute-on-chronic liver failure caracterizada por inflamación y lesión hepática que conlleva una elevada mortalidad a corto plazo. Recientemente demostramos que los pacientes con HA y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) presentan más frecuentemente disfunción renal y un peor pronóstico (Altamirano et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2012), sugiriendo que la presencia de SIRS puede favorecer disfunción orgánica simple (DOS). Objetivos: evaluar la incidencia, factores predictivos e impacto clínico de la DOM en una serie amplia de pacientes con HA confirmados por biopsia hepática transyugular.

Métodos: Se incluyó en el estudio 82 pacientes con HA confirmada histológicamente y sin evidencia de infección bacteriana al ingreso o en las primeras 48 horas de hospitalización. Se definió la DOM como la disfunción de dos o más órganos. Los criterios de SIRS se evaluaron de acuerdo a las recomendaciones de la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference.

Resultados: 26 pacientes (31,7%) desarrollaron DOM durante el ingreso. La mortalidad a corto plazo fue significativamente mayor en aquellos pacientes que presentaron DOM que en aquellos que no la presentaron (mortalidad a 90 días: 57,7% vs 5,4%, $p < 0,001$). Al evaluar los factores asociados con DOM, la presencia de SIRS al ingreso resultó ser un fuerte predictor de la DOM en el análisis multivariado. 19 de 37 pacientes con SIRS al ingreso (51,4%) presentaron DOM mientras que sólo 7 de 45 pacientes sin SIRS (15,6%) desarrollaron DOM ($p < 0,001$). La asociación de SIRS con DOM resultó ser independiente de la gravedad de la disfunción hepática, evaluada mediante los índices MELD y ABIC. Además, la presencia de SIRS al ingreso se asoció a una mayor mortalidad a 90 días (40,5% vs 6,7% en pacientes con y sin SIRS, respectivamente; $p < 0,001$). Finalmente, los pacientes con criterios de SIRS al ingreso tuvieron un mayor riesgo de desarrollar una infección intrahospitalaria. El 57% de los pacientes con SIRS al ingreso presentaron una infección intrahospitalaria, mientras que el 35,6% de los pacientes sin SIRS presentaron dicha infección ($p = 0,05$). La presencia una de infección intrahospitalaria tuvo un efecto negativo sobre la supervivencia de los pacientes (mortalidad a 90 días de 37,8% vs 8,9% en pacientes con y sin infección intrahospitalaria, respectivamente; $p = 0,002$). La mediana de tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico de la infección fue de 10 días.

Conclusiones: El desarrollo de SIRS en un importante determinante de DOM y mortalidad en pacientes con HA, independientemente del grado de disfunción hepática. En el manejo de estos pacientes, debería considerarse la utilización de medidas dirigidas a atenuar la respuesta inflamatoria asociada a la HA.

P-117. DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA MEDIANTE PERFILES METABOLÓMICOS

S. Seijo^a, J.J. Lozano^b, C. Alonso^c, E. Reverter^a, R. Miquel^d, J.G. Abalde^a, M.L. Martínez-Chantar^e, A. García-Criado^f, A. Berzigotti^a, A. Castro^c, J.M. Mato^e, J. Bosch^a y J.C. García-Pagán^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática. CIBEREHD. IDIBAPS.

Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bPlataforma Bioinformática. CIBEREhd.

^cOWLGenomics. Derio. España.

^dDepartamento de Anatomía Patológica. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^eCIC bioGUNE. Bizkaia. España.

^fCentre de Diagnòstic per la Imatge. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción y objetivos: La hipertensión portal idiopática (HPI) es una causa rara de hipertensión portal. La HPI carece de un test diagnóstico específico para su diagnóstico, por lo que requiere descartar otras causas de hipertensión portal y es frecuentemente infra-diagnosticada. El objetivo del presente estudio es evaluar, mediante el uso de técnicas de high-throughput, si existe un perfil metabólico que permita el diagnóstico positivo y no invasivo de HPI.

Métodos: Se incluyeron 33 con HPI y sus respectivos controles (pacientes con cirrosis apareados por sexo, signos de hipertensión portal y función hepática; y voluntarios sanos. El análisis metabólico de las muestras de plasma se realizó con UPLC[®]-TOF-MS. Calculamos los t-student p-valores, corregidos para comparaciones múltiples y el score VIP (variable importance in the projection). Se seleccionaron los metabolitos con una $p < 0,05$ por el método de Benjamini Hochberg. De estos, seleccionamos los marcadores con un mayor score VIP para crear los modelos PLS-DA para discriminar entre HPI de cirrosis y HPI de voluntarios sanos. Los modelos PLS-DA se evaluaron mediante los parámetros R² y Q². Finalmente se realizó una validación cruzada interna.

Resultados: El análisis PLS-DA mostró una clara separación entre HPI y cirrosis con un modelo de 28 metabolitos (Q² = 0,67, AUC 0,99) y una clara separación de HPI y los voluntarios sanos con un modelo de 31 metabolitos (Q² = 0,75, AUC = 0,98). En la validación cruzada ambos modelos mostraron una alta sensibilidad (94,8% y 97,5%), especificidad (89,1% y 89,7%) y AUC (0,98 y 0,98), reforzando la solidez de nuestros resultados.

Conclusiones: Es posible diferenciar de forma clara los pacientes con HPI de los pacientes con cirrosis y de voluntarios sanos, mediante un patrón metabólico que incluye 28 y 31 metabolitos respectivamente. Por lo tanto, el análisis metabólico puede constituir una herramienta valiosa para el diagnóstico no invasivo de la HPI.

P-118. MEJOR PREDICCIÓN DE FALLO HEPÁTICO FULMINANTE (FHF) EN HEPATOTOXICIDAD (DILI). ¿CÓMO REDEFINIR LA LEY DE HY?

M. Robles-Díaz^a, M.I. Lucena^b, I. Medina-Cáliz^b, C. Stephens^b, E. Ulzurrun^b, M.R. Cabello^b, A.F. González^b, I. Moreno^a y R.J. Andrade^a

^aUnidad de Hepatología. Universidad de Málaga; ^bFarmacología Clínica. Ciberehd. Hospital Virgen de la Victoria. España.

Objetivos: La Ley de Hy enuncia un incremento del riesgo de FHF en la lesión hepatocelular de origen tóxico asociada a ictericia y para definir esta situación de forma objetiva se ha propuesto la combinación de alanino aminotransferasa (ALT) > 3xLSN y bilirrubina total (BT) > 2xLSN. Sin embargo, dicha combinación puede incluir casos colestásicos y mixtos. Nuestro objetivo fue examinar si la

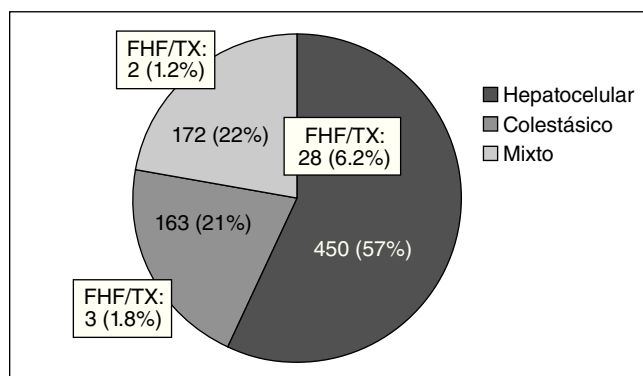


Figura 1. Número de casos de FHF/TX en cada tipo de daño.

ratio ALT/fosfatasa alcalina (FA) identifica mejor el patrón hepatocelular vs ALT > 3xLSN y si un componente colestásico caracterizado por valores de FA > 2xLSN disminuiría el riesgo de FHF en pacientes que cumplen la ley de Hy.

Métodos: Se evaluó en pacientes incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad el patrón de daño hepático al inicio, al pico de ALT y al pico de BT, así como los valores de FA y su influencia en la evolución a FHF.

Resultados: De 785 pacientes incluidos en el Registro [57% hepatocelulares (Ratio > 5)], 33 desarrollaron FHF, 28 hepatocelulares (6,2%) pero sólo 5 (1,5%) en el grupo colestásico/mixto. Para identificar el mejor momento para predecir FHF, analizamos los casos que cumplían la definición de la ley de Hy en diferentes momentos durante la evolución del episodio. De 302 pacientes que cumplían la Ley de Hy al inicio definida como lesión hepatocelular (Ratio > 5)+BT > 2xLSN, 25 desarrollaron FHF lo que representa el 8,3%. Las figuras de FHF correspondientes al pico de ALT fue 21 de 308 pacientes (6,8%) y sólo 11 de 234 (4,7%). La incidencia de FA > 2xLSN en casos hepatocelulares que desarrollaron o no FHF fue similar (6/28, 21,4% vs 70/422, 16,6%, respectivamente).

Conclusiones: Los pacientes con DILI y daño hepatocelular muestran un riesgo mayor de desarrollar FHF que los que tienen daño colestásico/mixto. Así, la mejor forma de definir a ley de Hy es usando Ratio > 5 con BT > 2xLSN al inicio del episodio de DILI. Una FA > 2xLSN no excluye casos de ley de Hy y no predice menor riesgo de FHF. (Véase figura).

P-119. MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS Y NIVELES SÉRICOS DE CITOQUINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO EN DISTINTOS TIPOS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA

E. Solanas^a, F.J. Aranguren^b, A. Lue^b, J. Godino^a, J.A. Moreno^c, J.C. Segovia^d, S. Lorente^b y T. Serrano^b

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

^bUnidad de Hepatología. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España.

^cHospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

^dCIEMAT. Hematopoyesis y Terapia Génica. Madrid. España.

Introducción: Recientes trabajos apuntan a la posibilidad de la participación de células progenitoras de médula ósea hematopoyéticas, y en especial endoteliales, en la reparación de la lesión hepática. Determinados factores de crecimiento y citoquinas parecen participar también en este proceso.

Métodos: Estudio de cohorte con recogida de datos prospectiva. En sangre periférica, de 17 pacientes con hepatitis aguda, 18 con cirrosis hepática y 13 individuos control, se determinó la propor-

ción de células progenitoras hematopoyéticas mediante citometría de flujo (CD34, CD133, c-Kit, VEGF-R2, CXCR-4). En suero de los mismos pacientes, se determinaron mediante ELISA los niveles de citoquinas y factores de crecimiento (HGF, VEGF, MMP-9, IL-6, IL-8, SCF, SDF-1, PDGF).

Resultados: Los pacientes con hepatitis aguda presentaron un mayor porcentaje de células progenitoras CD34+ (0,092 ± 0,021%) y precursores endoteliales VEGF-R2+ (0,063 ± 0,019%) que los individuos control (0,047 ± 0,014%, p = 0,056 y 0,021 ± 0,007%, p < 0,01). Sin embargo, en la citometría de los pacientes con cirrosis no se encontraron diferencias con respecto a los individuos sanos. También, al estudiar las citoquinas y factores de crecimiento en suero se observó que los pacientes con hepatitis aguda se comportaban de forma distinta a los cirróticos, difiriendo ambos de los individuos sanos. Mientras los enfermos agudos presentaban mayores niveles de IL-8 (95,9 ± 14,6 pg/ml, p < 0,01) y VEGF (410 ± 81 pg/ml, p < 0,05), (promotores ambos de la angiogénesis) que los individuos sanos (19,2 ± 5,3 pg/ml y 253 ± 73 pg/ml) y que los pacientes cirróticos (54,0 ± 9,7 pg/ml y 119 ± 21 pg/ml), éstos últimos mostraban un aumento (p < 0,05) de SDF1 (3.121 ± 177 pg/ml) y un descenso (p < 0,01) de PDGF (1.005 ± 193 pg/ml) con respecto a los sanos (2.299 ± 638 pg/ml) y pacientes agudos (2.593 ± 93 pg/ml). En ambos tipos de enfermedad, la MMP-9 en sangre periférica se encontraba significativamente disminuida y el HGF y la IL6 incrementados (p < 0,01). Se observó un importante gradiente hepático en el caso de HGF, ya que los niveles en sangre de venas suprahepáticas (22.760 ± 7.006 pg/ml) fueron mayores (p < 0,05) que los de sangre periférica (6.358 ± 1.283 pg/ml). Por otra parte, el incremento de células precursoras en sangre periférica (CD34+) se correlacionó con parámetros clínicos como los niveles de bilirrubina (r = 0,388, p < 0,05), el INR (r = 0,561, p < 0,001) y con los niveles de HGF (r = 0,346, p < 0,05) y VEGF (r = 0,596, p < 0,001).

Conclusiones: El aumento de células positivas para CD34 y para VEGF-R2 en los pacientes con hepatitis aguda podría indicar una movilización desde médula ósea a sangre periférica de células troncales hematopoyéticas, en concreto de progenitores endoteliales ante lesión hepática aguda. Éste hecho vendría apoyado por el incremento en suero de factores angiogénicos, como VEGF e IL-8 en este tipo de enfermedad.

P-120. EL TÍTULO DE ANTICUERPOS ANTIHBS TRAS LA VACUNACIÓN DETERMINA LA DURACIÓN DE LA INMUNIZACIÓN EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

S. Aoufi Rabih^a, R. García Agudo^a, F. Guzmán Ames^b, J.M. Tenías Burillo^a, P. González Carro^a, F. Pérez Roldán^a, E. Trinidad^b y M.V. Guijarro Abad^b

^aComplejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. España.

^bCentro de Hemodiálisis Asyter. Alcázar de San Juan. España.

Introducción: La respuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) es pobre en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). No hay estudios que valoren la duración y pérdida de la inmunización en esta población.

Objetivos: Evaluar la respuesta a la vacunación frente al VHB y la duración de la inmunización tras dos ciclos de vacuna convencional y un ciclo de vacuna adyuvada en pacientes con IRC.

Métodos: Estudio prospectivo desde enero de 2009 a octubre de 2012 con los pacientes de la Consulta de Prediálisis y Unidad de Hemodiálisis de nuestra área. Los individuos no inmunizados fueron vacunados a los 0, 1, 2 y 6 meses con 40 µg de vacuna convencional (Engerix) y revacunados con la misma pauta y posteriormente 20 µg de vacuna adyuvada (Fendrix) si eran no respondedores. Se analizaron los Ac antiHbS un mes después de cada dosis y a los 3, 6 y 12

meses de finalizar cada ciclo. Se estudió la respuesta a la vacunación y la pérdida de la inmunización y su correlación con el sexo, edad, hábitos tóxicos, obesidad, diabetes y grado de IRC.

Resultados: Se reclutaron 301 pacientes (221 pacientes en prediálisis y 80 en hemodiálisis) de 69,4 años \pm 13,9 años (60,2% hombres). El 56,7% respondió al primer ciclo de vacunación, ascendiendo al 78,8% con el segundo y al 97,6% con el tercero. Se alcanzaron Ac antiHBs > 10 mUI/ml en el 5,9% de los pacientes tras la primera dosis de vacunación, el 20,3% tras la segunda, 44,9% tras la tercera, 56,7% tras la cuarta, 71,1% tras la quinta, 75,9% tras la sexta, 78,8% tras la séptima y octava. La respuesta se elevó al 92,9% tras la primera dosis de vacuna adyuvada y se mantuvo en el 97,6% tras la segunda a cuarta dosis. La edad ($p = 0,001$) y la insuficiencia renal ($p = 0,009$) se asociaron significativamente con la respuesta a la vacunación, de manera que los pacientes < 70 años y los que tenían un filtrado glomerular > 30 ml/min o no se encontraban en hemodiálisis consiguieron una mayor y más rápida respuesta. La inmunización se mantuvo en el 96,3% a los 3 meses, 87,9% a los 6 meses y 66% a los 12 meses tras el primer ciclo; tras el segundo ciclo, se mantuvo en el 100% a los 3 y 6 meses y en el 50% a los 12 meses; y en el 100% a los 12 meses tras el tercer ciclo. Se halló correlación entre los títulos de antiHBs alcanzados y la inmunización mantenida a los 3, 6 y 12 meses ($p < 0,0001$). Sólo los pacientes que alcanzaban antiHBs de 500-600 mUI/ml mantenían la inmunización a los 3 y 6 meses y con antiHBs > 800 mUI/ml seguían inmunizados a los 12 meses.

Conclusiones: La vacunación frente al VHB con dos ciclos de cuatro dosis dobles de vacuna convencional y un ciclo de cuatro dosis de vacuna adyuvada permite la inmunización de la mayoría de pacientes con insuficiencia renal crónica. La edad mayor de 70 años y la insuficiencia renal avanzada se asocian a una peor y más lenta respuesta. La persecución de títulos altos de anticuerpos antiHBs tras la vacunación determina una inmunización más duradera.

P-121. FÁRMACOS IMPLICADOS EN LAS REACCIONES HEPATOTÓXICAS EN LA INFANCIA. REGISTRO PEDIÁTRICO ESPAÑOL

E. Ocete-Hita^{a,b}, J.A. Martín García^b, F. Giménez Sánchez^c, J.C. Flores González^d, A. Abril Molina^b, M.A. Salmerón-Ruiz^e, A. de la Vega^e, E.J. Pavón-Castillero^f, J. Salmerón^{a,f} y A. Ruiz-Extremera^{a,f}

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

^bHospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^cHospital Torrecárdenas. Almería. España.

^dHospital Puerta del Mar. Cádiz. España.

^eHospital Materno-Infantil La Paz. Madrid. España.

^fHospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Introducción: La seguridad de los pacientes expuestos a medicamentos es uno de los objetivos de la moderna farmacoterapia. La constante comercialización de nuevos fármacos, el consumo creciente y el uso de medicinas alternativas, favorecen la probabilidad de aparición de reacciones adversas. Los niños son grandes consumidores de medicamentos y sólo un pequeño porcentaje de estos han sido objeto de ensayos clínicos.

Objetivos: Registro y caracterización de las reacciones hepatotóxicas en la infancia.

Métodos: Durante los 3 años desde el inicio del registro, se han recibido un total de 46 casos, 10 pacientes se excluyeron al haberse encontrado otra causa (inmunológica, vírica o metabólica). Han quedado incluidos un total de 33 niños y 36 reacciones hepatotóxicas. La evaluación de causalidad fue determinada mediante la escala de CIOMS.

Resultados: Hubo una distribución similar de casos entre ambos sexos y la edad media fue de 61 \pm 108 meses. La recuperación fue

la regla y únicamente un paciente evolucionó a fallo hepático fulminante y muerte. Los antiinfecciosos (71%) fueron los fármacos más frecuente y de ellos la amoxicilina-clavulánico en el 31%. El resto de grupos implicados fueron AINEs, anticonvulsivos, citostáticos, antiarrítmicos y productos de herbolario. El periodo desde la ingesta del fármaco hasta el aumento de las enzimas hepáticas fue de 17 \pm 24 (2-115) días, con una duración media de 41 \pm 36 (10-180) días (mediana de 45 días). La evaluación de causalidad determinó que el 49% de los casos eran definidos o altamente probables, 34% probables y 17% posibles. El tipo de daño hepatotóxico fue: lesión hepatocelular en 20 niños (56%), colestásica en 7 (19%) y mixta en 9 (25%). El mecanismo hepatotóxico en todos los casos analizados fue idiosincrásico y en el 94% la idiosincrasia fue metabólica. Sólo 2 niños presentaron elevación de la cifra total de eosinófilos quedando establecida una idiosincrasia por hipersensibilidad. Los fármacos implicados en la idiosincrasia por hipersensibilidad fueron isoniácida y amoxicilina-clavulánico. En cuanto a la gravedad, en un caso la forma de presentación fue de hepatitis fulminante con fallecimiento del paciente postrasplante hepático, el fármaco implicado fue isoniácida. Dos casos fueron definidos como grave (pacientes con ictericia y tiempo de protrombina < 50%) relacionados con voriconazol y amoxicilina clavulánico. El resto de los casos (92%) fueron clasificados como no graves (pacientes que no cumplen criterios de daño grave).

Conclusiones: Es importante avanzar en el área de la hepatotoxicidad en los niños. La implantación de sistemas de registro y el fortalecimiento de aquellos en desarrollo, constituyen una buena medida para mejorar los conocimientos epidemiológicos sobre el efecto nocivo de los fármacos en el hígado. Los pediatras, deberían incluir en las determinaciones analíticas rutinarias el estudio de transaminasas y profundizar en el diagnóstico cuando están aumentadas.

P-122. EJE CALCIO-VITAMINA D-PTH EN LA CIRROSIS HEPÁTICA. ¿EXISTE UN “HIPOPARATIROIDISMO RELATIVO” EN EL PACIENTE CIRRÓTICO?

A. Terán Lantarón^a, E. Fábrega García^a, I. Moraleja Yudego^a, P. Iruzubieta Coz^a, M.T. García Unzueta^b, J. Crespo García^a, J.A. Amado Señaris^b y F. Pons Romero^a

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología; ^bServicio de Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: La vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH) son los principales agentes implicados en la homeostasis del calcio. Hasta el 93% de los pacientes con cirrosis hepática presentan niveles insuficientes de vitamina D, y un tercio de los mismos presentan déficit severo. Sin embargo, cuando se analizan los niveles de PTH en estos pacientes no se objetivan niveles elevados de esta hormona como cabría esperar para mantener la homeostasis del calcio. Por otro lado, recientemente se ha confirmado que la hormona fosfatúrica FGF-23 (fibroblast growth factor 23) posee acciones inhibitorias directas sobre la vitamina D y la PTH.

Objetivos: El objetivo del presente estudio fue valorar si realmente los pacientes con cirrosis hepática presentan un hipoparatiroidismo relativo en relación a sus niveles de vitamina D.

Métodos: Realizamos un estudio transversal en 60 pacientes con cirrosis hepática sin insuficiencia renal. En estos pacientes analizamos los siguientes parámetros: PTH, 25-OH-D y 1,25-OH-D así como las fracciones libre y biodisponible de ambas, proteína transportadora de vitamina D (VDBP), calcio, fósforo, magnesio, albúmina y FGF-23. Como grupo control se incluyeron 30 sujetos sanos.

Resultados: Se incluyeron un total de 60 pacientes cirróticos de los cuáles 36 correspondían a un estadio B (60%) y 24 a un estadio C (40%) de la clasificación de Child-Pugh. Los pacientes cirróticos

presentaron niveles inferiores de 25-OH-D, VDBP y albúmina respecto al grupo control, existiendo además una relación negativa entre la concentración sérica de estos factores y el grado de insuficiencia hepatocelular. Por el contrario, los niveles de PTH no mostraban diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control, con valores dentro del rango de la normalidad. Cuando se analizaron las fracciones libre y biodisponible de 25-OH-D y 1,25-OH-D tampoco se objetivaron diferencias respecto a la normalidad. Por último, los niveles de FGF-23 fueron significativamente superiores en los pacientes cirróticos respecto a los controles sanos.

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis hepática mantienen unos niveles séricos de calcio y PTH dentro de la normalidad a pesar de presentar niveles deficitarios de vitamina D. Esto podría ser debido a que la fracción biodisponible de vitamina D no varía en los pacientes cirróticos respecto de los sujetos sanos. Además, otro posible factor que podría contribuir a esta situación es el FGF-23, si bien son necesarios más estudios para poder confirmarlo.

P-123. LA HEPATOTOXICIDAD RECURRENTE SE ASOCIA FRECUENTEMENTE A MANIFESTACIONES DE AUTOINMUNIDAD

R.J. Andrade^{a,b}, I. Medina-Cáliz^{a,b}, C. Stephens^{a,b}, N. Hernández^c, F. Bessone^d, M. Arrese^e, H. Hallal^f, A. Castiella^g, J.M. Moreno-Planas^h, A. Sánchez^c, M. di Pace^c, M.R. Cabello^{a,b}, M. Robles-Díaz^{a,b}, I. Moreno^{a,b}, E. Ulzurrun^{a,b}, A.F. González^{a,b} y M.I. Lucena^{a,b}

^aUnidad de Hepatología y Servicio de Farmacología Clínica. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. España.

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

^cClinica de Gastroenterología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo. Uruguay.

^dServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Provincial del Centenario. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

^eDepartamento de Gastroenterología. Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

^fServicio de Gastroenterología. Hospital Morales Messeguer. Murcia. España.

^gServicio de Aparato Digestivo. Hospital Mendaro. Guipúzcoa. España.

^hServicio de Aparato Digestivo. Hospital de Albacete. España.

Objetivos: El daño hepático inducido por fármacos (DILI) es un proceso complejo que presenta manifestaciones clínico patológicas diversas. Recientemente, hemos observado que un segundo episodio de DILI ocasionado por un fármaco diferente al responsable del primer episodio, incrementa la probabilidad de realizar un diagnóstico de DILI autoinmune. Pretendemos analizar la frecuencia de manifestaciones de autoinmunidad, la expresión del daño y fármacos involucrados en una cohorte de pacientes españoles y latinoamericanos que han sufrido dos episodios de DILI causados bien por el mismo o distintos fármacos.

Métodos: De los casos de DILI remitidos al Registro Español y Latinoamericano de Hepatotoxicidad se evaluaron aquellos que presentaron una re-exposición o sufrieron más de un episodio de DILI por distintos fármacos (n = 47). Se analizaron los datos demográficos, clínico-bioquímicos y grupos farmacológicos implicados.

Resultados: De los 811 casos de DILI del registro tuvimos información sobre autoinmunidad en 679 pacientes y en sólo un 17% de ellos la autoinmunidad fue positiva. Sin embargo, el 38% de los 47

pacientes con hepatotoxicidad recurrente, bien debido al mismo o a diferentes fármacos, mostró autoinmunidad en el segundo episodio. De los 31 pacientes con reexposición, un 29% (9 casos) mostraban autoanticuerpos, el 78% anti-nucleares (ANA) y 22% anti-músculo liso (AML). Alternativamente, en los 16 casos de DILI que sufrieron dos episodios de hepatotoxicidad por fármacos diferentes, un 56% (9 pacientes) mostraron autoinmunidad en el segundo episodio, mayoritariamente ANA positivos. El daño hepatocelular fue el más prevalente y se mantuvo en ambos episodios. Los grupos de fármacos asociados con manifestaciones de autoinmunidad fueron del sistema cardiovascular (especialmente estatinas) y antibacterianos.

Conclusiones: La probabilidad de presentar títulos de autoanticuerpos positivos se incrementa en un segundo episodio de DILI independientemente de si este es causado por el mismo fármaco u otro diferente al del primer episodio. Las estatinas son el grupo farmacológico que con más frecuencia induce fenómenos de autoinmunidad. Estos fármacos podrían desencadenar la pérdida de tolerancia inmunológica e inducir una autoreactividad hepática.

Financiación: Agencia Española del Medicamento. CIBERehd por ISCIII.

P-124. CARACTERIZACIÓN DE UN MODELO DE HEPATITIS VÍRICA CRÓNICA EN CONEJOS

I. Crespo Gómez^a, B. San Miguel de Vega^a, A. Laliena^a, D. Vallejo^a, J.I. Riezu-Boj^b, E. Larrea^b, M. Álvarez Martínez^a, J. González-Gallego^a, J. Prieto Valtueña^c y M.J. Tuñón González^a

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

^bÁrea de Hepatología y Terapia Génica. Universidad de Navarra;

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

Introducción: La enfermedad hemorrágica del conejo (RHD), producida por un virus perteneciente a la familia Caliciviridae, causa en estos animales un fallo hepático agudo, con mortalidad del 100% antes de 48 horas, constituyendo un excelente modelo de hepatitis fulminante. Sin embargo, no hay disponible en la actualidad ningún modelo de hepatitis crónica vírica que sirva de plataforma para estudios terapéuticos y para el análisis de la relación hospedador/patógeno en la situación crónica. El objetivo de este trabajo es el poner a punto y caracterizar un modelo de hepatitis vírica crónica en el conejo.

Métodos: Se realizó una evaluación de la respuesta a la infección con 2×10^4 unidades hemoaglutinantes del RHDV administrados intramuscularmente en una serie amplia de conejos neozelandeses blancos con el fin de hallar camadas que superaran la mortalidad temprana y persistiera la infección. En estos animales se midieron en suero las actividades AST, ALT, BIL T, GGT, LDH y ALP así como la carga viral. Se determinó la presencia de fibrosis hepática mediante la tinción de tricrómico de Masson así como mediante la determinación por RT-PCR de diversos genes relacionados.

Resultados: En la cepa de conejos que sobrevivieron a la infección y fueron sacrificados a los 7 días pi, el aumento en ALT, AST, LDH y bilirrubina está atenuado en relación con las camadas con fallo hepático fulminante. El estudio histológico del hígado muestra intensa infiltración mononuclear portal, periportal e intralobulillar así como fibrosis portal con puentes portoportales. Estos animales mantienen una carga viral en plasma constante a lo largo del tiempo. Además, la carga viral en suero y en hígado a las 36 hpi es similar a la hallada en los conejos que desarrollaron hepatitis fulminante.

Conclusiones: Se describe un modelo de hepatitis crónica viral en el conejo que puede servir de base para ensayos de tratamien-

tos antivirales y para el estudio de la relación hospedador/patógeno. La evolución a la cronicidad en los conejos parece depender más de una modulación de la respuesta innata que de la intensidad de la replicación viral.

P-125. EL PATRÓN DE EXPRESIÓN PROTEICO EN EXTRACTOS TISULARES HEPÁTICOS DEFINE LA EVOLUCIÓN Y SEVERIDAD EN LOS PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICA DE CÁNCER COLORRECTAL

S. Marfá^a, A. Reyes^b, M. Morales-Ruiz^a, J. Martí^b, J.C. García-Valdecasas^b, J. Fuster^b y W. Jiménez^{a,c}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular; ^bDepartamento de Cirugía. Unidad de Trasplante Hepático. ICMDM. IDIBAPS. CIBERehd. Hospital Clínic. Barcelona. España.

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

Introducción: El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común a nivel mundial en términos de incidencia y mortalidad. Alrededor del 80% de pacientes que fallecen, presentan daño hepático, siendo el hígado el órgano más común de diseminación a distancia en este tipo de enfermedad. Aunque los nuevos avances en técnicas de imagen y las mejoras quirúrgicas han permitido incrementar el número de pacientes susceptibles a la resección hepática, el pronóstico de los pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal continúa siendo pobre. Por tanto, identificar de forma precoz perfiles proteicos sensibles y específicos para mejorar el diagnóstico y pronóstico es una necesidad de primer orden.

Objetivos: Identificar un patrón proteico diferencial entre sujetos sanos y pacientes con metástasis hepática mediante técnicas proteómicas de alto rendimiento. Encontrar una correlación entre la expresión de un panel proteico y la agresividad del tumor en función del tiempo de supervivencia.

Métodos: El estudio se realizó en 20 muestras de tejido tumoral hepático de pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal. Dichos pacientes fueron clasificados como "leves" o "graves" en función del tiempo de supervivencia. Todos los pacientes que fallecieron antes de los 3 años después de la escisión del tumor fueron clasificados en el grupo severo, mientras que los pacientes que sobrevivieron pasado este periodo fueron etiquetados como leves. Una vez homogeneizado el tejido, las distintas muestras proteicas se fraccionaron para deplecionar las proteínas mayoritarias y se testaron distintos tipos de array para evaluar el patrón proteico óptimo. Finalmente, fueron analizadas por SELDI-ToF (Surface Enhanced Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight). Como grupo control, también se incluyeron 10 muestras de tejido hepático provenientes de donantes sanos.

Resultados: Usando un tipo de array con afinidad para interactuar con proteínas cargadas positivamente (CM10), se obtuvo un perfil proteico diferencial entre los sujetos sanos y los pacientes metastásicos. Posteriormente, se usó otro tipo de array con interacción a proteínas con afinidad a metales (IMAC30) para clasificar los dos grupos de pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal. Mediante el uso de un algoritmo basado en el modelo CART, se construyó un árbol de clasificación para predecir la agresividad del tumor. Dos proteínas, con una relación masa/carga de 2.871 y 2.970, estuvieron relacionadas con el pronóstico de la enfermedad, obteniendo una curva ROC de 0,95.

Conclusiones: El análisis de perfiles proteicos en tejido hepático mediante SELDI-ToF ha permitido clasificar, con una alta sensibilidad y especificidad, los distintos niveles de severidad en pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal. Este sistema podría ser útil para predecir las expectativas pronósticas de estos pacientes en el momento de la resección hepática.

P-126. ESPECTRO DE LA HEPATOTOXICIDAD EN LATINOAMÉRICA: FUNDACIÓN Y RESULTADOS INICIALES DEL REGISTRO ESPAÑOL-LATINOAMERICANO DE HEPATOTOXICIDAD

N. Hernández^a, A. Sánchez^a, M. di Pace^a, F. Bessone^b, M. Arrese^c, J.R. Brahm^d, A. Ruiz^e, J. Arancibia^d, D. Kershenovich^e, A. Loaeza del Castillo^f, M. Giral^g, N. Méndez-Sánchez^h, I. Medina-Cáliz^{i,j}, A. González-Jiménez^{i,j}, C. Stephens^{i,j}, M. Robles-Díaz^{i,j}, M.I. Lucena^{i,j} y R.J. Andrade^{i,j}

^aClinica de Gastroenterología. Hospital de Clínicas. Montevideo. Uruguay.

^bServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Argentina.

^cDepartamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

^dDepartamento de Gastroenterología. Hospital Clínico. Santiago. Chile.

^eDepartamento de Medicina Experimental. Hospital General de México. Ciudad de México. México.

^fInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Hospital General de México. Ciudad de México. México.

^gHospital de Clínicas. Asunción. Paraguay.

^hDepartamento de Investigación Biomédica. Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México. México.

ⁱUnidad de Hepatología y Servicio de Farmacología Clínica. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga. España.

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

Introducción: La toxicidad hepática idiosincrásica (DILI) por fármacos o productos de la medicina alternativa o complementaria es un problema de salud pública con aspectos diferenciales a través de las distintas áreas geográficas en razón de políticas farmacéuticas, hábitos de prescripción y consumo de fármacos, factores ambientales y genéticos.

Objetivos: En 2011 el Registro Español de Hepatotoxicidad inició contactos con hepatólogos latinoamericanos con el objetivo de establecer un Registro de hepatotoxicidad en este continente para estimular la detección y colección de casos bien fenotipados y la realización de estudios genéticos, que proporcionasen información sobre el perfil del DILI en Latinoamérica y los factores de susceptibilidad específicos.

Métodos: Se identificaron hepatólogos de referencia en Argentina, Uruguay, Chile, Brasil, México, Perú, Venezuela y Bolivia, que debían nuclear a su vez una red nacional de especialistas contribuyentes al proyecto. La recogida de información se haría adaptando la metodología del Registro Español discutida con los participantes en una Reunión presencial realizada en octubre de 2011 y en sucesivas Teleconferencias, y los casos identificados serían remitidos al centro coordinador en Málaga para ser evaluados por consistencia y causalidad, tras lo cual serían introducidos en una base de datos específica.

Resultados: Hasta Noviembre de 2012 se han analizado 63 pacientes DILI remitidos desde Uruguay (35%), Argentina (19%), Chile (21%), México (21%) y Paraguay (4%), con una edad media de 52 años (rango 15-85 años) y predominio del sexo femenino (59%). Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados fueron AINEs (16%) con 4 casos de diclofenaco y nimesulida, respectivamente; productos herbales (16%) como Morinda citrifolia (jugo de noni), Peumus boldus (te de boldo), hierba de sapo, Monascus purpureus, Echinacea y cascara sagrada; seguidos de los antibióticos (14%), fármacos activos a nivel del sistema nervioso central (11%) y antiandrógenos (8%) con 4 casos de acetato de ciproterona. En la serie hubo dos casos de propiltiouracilo. Predominó la lesión hepatocelular.

lular (49%). El 69% de los pacientes debutó con ictericia, 60% requirieron hospitalización y cumplieron la ley de Hy Zimmerman el 38%. Los autoanticuerpos fueron positivos en el 25% de los casos, siendo la gran mayoría del tipo ANA (+). Hubo 4 re-exposiciones (6%).

Conclusiones: Este análisis inicial muestra que la expresión fenotípica de DILI en Latinoamérica es similar a la observada en otros Registros en relación a tipo de lesión y gravedad. Sin embargo, hay una predominancia del sexo femenino y los grupos terapéuticos difieren, con una elevada representación de productos de herboristería, antiinflamatorios no esteroideos y terapia hormonal.

Financiación: Agencia Española del Medicamento. Proy Excelencia SAS P10 CTS-6470, CIBERedh por ISCIII.

P-127. PANCREATITIS CRÓNICA E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA EN LA HEPATOPATÍA CRÓNICA ETÍLICA: ¿COINCIDENCIA O TOXICIDAD COMPARTIDA?

S. Aoufi Rabih, J.M. Tenías Burillo, M.L. Legaz Huidobro, M. Ynfante Ferrús, P. González Carro, F. Pérez Roldán, F. Ruíz carrillo, R. Villanueva Hernández, E. Bernardos Martín y O. Roncero García-Escribano

Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. España.

Introducción: En la literatura existen escasos estudios que hayan valorado la existencia de pancreatitis crónica (PC) e insuficiencia pancreática (IP) exocrina en pacientes con hepatopatía crónica etílica.

Objetivos: Determinar la prevalencia de IP en pacientes con hepatopatía crónica etílica y de PC en los pacientes con dolor abdominal y analizar los factores asociados a la presencia de estas patologías.

Métodos: Se reclutaron los pacientes con hepatopatía crónica etílica y no etílica en seguimiento por la Consulta de Hepatología. Se determinó la cantidad de ingesta diaria de alcohol (g/día), tabaquismo, diabetes, episodios de pancreatitis aguda (PA) previa o descompensación de la hepatopatía, dolor abdominal o diarrea, análisis de sangre (hemograma, coagulación, amilasa, lipasa, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina, bilirrubina); varices esofágicas (VE), ascitis, esplenomegalia, hipertensión portal (HTP). A todos los pacientes se les solicitó un test de función pancreática (test de aliento de triglicéridos marcados con C13). Los pacientes con hepatopatía etílica que referían dolor abdominal fueron sometidos a ecoendoscopia para la valoración de PC según los criterios de Wiersema.

Resultados: Se evaluaron 154 pacientes (129 con etiología etílica, de los cuales 83 presentaban datos de cirrosis, y 25 pacientes con causa no etílica): 95,2% hombres, edad media de 52,8 años (30-74), 27,2% diabéticos, 87,6% con tabaquismo, 19,2% hipertensos, 6,4% con diarrea, 44% con episodios de dolor abdominal, 24,8% con ascitis, 48% con esplenomegalia, 34,4% con VE, 49,6% con al menos algún signo de HTP. El 28% había padecido un episodio previo de PA y el 20% había ingresado por descompensación de la hepatopatía. El 55,2% de los pacientes con hepatopatía crónica etílica presentaba IP vs el 16,7% de causa no etílica ($p < 0,001$). El 66,1% padecían bien IP y/o PC ($p < 0,001$). El 63,2% de los pacientes que presentaba datos ecoendoscópicos de PC padecía IP ($p = 0,039$). Los no cirróticos padecían IP en un 70% vs 46,2% ($p = 0,017$). El 82,7% de los pacientes que tenían dolor abdominal presentaban datos ecoendoscópicos de PC. Se encontró una asociación significativa entre la presencia de IP y el consumo de alcohol y la ingesta > 80 g/día, el sexo masculino, dolor abdominal, ausencia de episodios previos de PA, trigliceridemia > 100 mg/dl, albuminemia $> 3,5$

g/dl, TP $> 100\%$, plaquetas $> 120.000/mm^3$, INR < 1 y la ausencia de ascitis, de esplenomegalia, VE, descompensación de la hepatopatía e HTP. Se encontró una asociación significativa entre los datos ecoendoscópicos de PC y la edad < 55 años, dolor abdominal, ausencia de hipertensión arterial, ausencia de hipocolesterolemia y FA normal.

Conclusiones: Los pacientes con hepatopatía crónica etílica tienen mayor prevalencia de PC e IP. El dolor abdominal en estos pacientes es un síntoma que se asocia con una alta presencia de PC y los parámetros de función hepática y de HTP se correlacionan inversamente con la IP y la PC.

P-128. SEROINCIDENCIA Y FACTORES PREDICTIVOS DE SEROCONVERSIÓN DEL VHC EN UNA PRISIÓN DE BARCELONA. ANÁLISIS DE LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS

A. Marco Mouriño, C. Gallego Castellví, X.R. Blanco Sueiro, R.M. Blanco Canseco, E. Marín Palomino, M.J. Argüelles Fernández, M. Sanchez-Roig, V. Argilés, J. Calvo y C. Latorre

Servicios Sanitarios Penitenciarios. Departamento de Justicia. Generalitat de Cataluña. Barcelona. España.

Objetivos: Estimar en población presa la seroincidencia del VHC y sus factores predictivos mediante el uso de determinaciones analíticas de repetición.

Métodos: Estudio retrospectivo realizado en la prisión de Quatre Camins (Barcelona). Se han incluido los casos con análisis de serología VHC realizada en 1992-2011 (veinte años) que tuvieran una determinación inicial de resultado negativo a partir del 01.01.1992. El período de observación se ha calculado en personas-año de seguimiento (pa), restando a la fecha del último análisis la fecha del primero. Se ha estimado la incidencia de infección por VHC globalmente y por categorías. De cada caso incluido, se han recogido las variables: edad, origen, raza o etnia, antecedente de uso de drogas intravenosas (UDI), HBsAg e infección por VIH. En los casos de seroconversión (SCV), se han analizado variables predictivas efectuando un análisis univariante (test log-rank) y multivariante, mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 2377 casos con un seguimiento de 3.662.747 días (media de 1.540,9 días/paciente). Se detectaron 117 SCV, que representa una tasa de incidencia de 1,17 por 100 personas/año de seguimiento. La tasa de incidencia era mayor en los pacientes españoles (1,65 por 100 pa), en los caucásicos (1,45 por 100 pa), en los de etnia gitana (2,04 por 100 pa), en los UDI (6,66 por 100 pa), en los HbsAg positivo (2,04 por 100 pa) y en los infectados por VIH (8,34 por 100 pa). Hubo una reducción significativa de la incidencia a lo largo del tiempo (2,57 por 100 pa en el periodo 1992-1995, 1,78 por 100 pa en 1996-2000; 0,78 por 100 pa en 2001-2005 y 0,59 por 100 pa en 2006-2011; $p < 0,001$). A nivel univariante, las variables predictivas de seroconversión fueron: a) el origen; b) la etnia o raza; c) el antecedente UDI; y d) el estar infectado por VIH. El análisis multivariante confirmó el valor predictivo de: a) ser español [$p = 0,007$; RR = 2,05 (IC: 1,21-3,57)]; b) tener antecedente UDI [$p < 0,001$; RR = 7,90 (IC: 5,26-11,89)]; y c) estar infectado por el VIH [$p = 0,01$; RR = 1,96 (IC: 1,15-3,36)].

Conclusiones: La determinación de la incidencia a partir de las analíticas realizadas rutinariamente precisa pocos recursos humanos y no añade nuevos costes económicos. Se propone sistematizar su uso porque permite evaluar periódicamente, y de forma aproximada pero fiable, las medidas preventivas aplicadas a la infección

P-129. CUANTIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIERRO HEPÁTICO (CHH) MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) EN EL VALLE DEL DEBA, GIPUZKOA. VALIDACIÓN DE LA DETERMINACIÓN MEDIANTE RM DE 1 TESLA

A. Castiella^a, E. Zapata^a, P. Otazua^b, J.M. Alustiza^c, J.I. Emparanza^d, L. Zubiaurre^a, J. Fernández^e, A. Iribarren^a, C.F. Mugica^d y E. Salvador^c

^aHospital de Mendara. Gipuzkoa. España.

^bHospital Mondragon. Gipuzkoa. España.

^cOsatek Donostia. San Sebastián. España.

^dHospital Donostia. San Sebastián. España.

^eHospital de Galdakao. Gipuzkoa. España.

Objetivos: Validar la eficacia de la RM de 1 Tesla y de 1,5 Tesla en la determinación de la CHH en pacientes con sospecha de sobrecarga férrica hepática. Validar su capacidad para diagnosticar o descartar la presencia de una CHH sugestiva de hemocromatosis. Pacientes y

Métodos: Estudio observacional, transversal, con inclusión prospectiva de pacientes consecutivos. De 2002 a 2010 hemos obtenido la CHH estimada mediante RM de 1 Tesla (método de Gandon et al.) y de RM 1,5 Tesla (método de Alústiza et al), y mediante biopsia hepática, en 56 pacientes consecutivos (58 RM). Los pacientes fueron sometidos a BH cuando existía indicación para la misma (HH con factores de riesgo FAG, hepatitis víricas con parámetros férricos elevados, otras hepatopatías crónicas con PFE).

Resultados: En el grupo RM 1 Tesla, de acuerdo con la CHH en biopsia, 15 pacientes se clasificaron como normales (< 36 µmol Fe/g)-la RM valoró correctamente 7 y sobreestimó 8-; 15 en el grupo hemocromatosis (36-80 µmol Fe/g)-valoró correctamente 5 y sobreestimó 10- y 5 en el grupo hemocromatosis (> 80 µmol Fe/g)-valoró correctamente las 5-. (La RM 1 Tesla determinó 7 en grupo normal, 9 grupo hemocromatosis y 19 grupo hemocromatosis). Existió una correlación entre la determinación de la CHH por BH y RM 1 Tesla con $r = 0.619$. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre la CHH media obtenida por BH (53,43/9-214/DE 45,67/IC95% 37,739 a 69,118) y RM 1 Tesla (76,714/0-200/DE 47,31/IC95% 60,463 a 92,966) ($p < 0,05$), con sobrevaloración por parte de la RM. En el grupo RM 1,5 Tesla, de acuerdo con la CHH en biopsia, normal en 14, hemocromatosis en 6 y hemocromatosis en 3; La RM valoró correctamente 6 y sobreestimó 8 en el grupo normal; en el grupo hemocromatosis correctamente 3 y 3 sobrevalorados; en el grupo hemocromatosis valoró correctamente los 3. La RM de 1,5 Tesla determinó 6 grupo normal, 11 grupo hemocromatosis, 6 grupo hemocromatosis. La correlación entre CHH por BH y RM 1,5 Tesla fue de $r = 0,815$. La CHH media obtenida por biopsia (69,34/9-714/DE 152,09/IC95% 3,570-135,107) y RM 1,5 Tesla (70,43/11-261/DE 57,63/IC95% 45,513 a 95,357) no demostraron diferencias significativas ($p > 0,05$).

Conclusiones: 1. La determinación de la CHH por RM 1 Tesla mediante método de Gandon et al es útil para diagnosticar o descartar hemocromatosis y para diagnosticar CHH normal. 2. Existe una importante tendencia a la sobreestimación en pacientes sin y con sobrecarga férrica en la CHH obtenida por RM 1 Tesla. 3. La determinación de la CHH por RM 1,5 Tesla mediante método de Alústiza et al es superior a la de RM 1 Tesla, aunque también existe una tendencia a la sobreestimación. 4. La CHH media obtenida por BH o RM 1,5 Tesla no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En cambio si existieron entre BH y RM 1 Tesla. 5. La RM 1,5 Tesla es una alternativa más eficaz para la determinación de la CHH.

Trasplante hepático

P-130. EVEROLIMUS PERMITE LA REDUCCIÓN DE TACROLIMUS Y PROPORCIONA EFICACIA COMPARABLE CON MEJOR FUNCIÓN RENAL FRENTE A TACROLIMUS ESTÁNDAR EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO DE NOVO: RESULTADOS A 24 MESES DE UN ENSAYO ALEATORIO

M. Navasa^a, J. Fabregat^b, A. Moya^c, I. Bilbao^d, J. Ortiz de Urbina^e, M. Salcedo^f, I. Herrero^g, V. Cuervas^h, P. Lópezⁱ y G. Junge^j

^aDepartamento de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bUnitat de Hepatologia y Trasplante Hepático. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. España.

^cDepartamento de Hepatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^dHospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^eHospital Universitario de Cruces. Bilbao. España.

^fUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^gUnidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

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

ⁱNovartis Pharma AG. Basel. Suiza.

Introducción: El estudio H2304 (NCT00622869) evaluó la eficacia y seguridad de everolimus (EVR) con reducción o eliminación de tacrolimus (TAC) vs exposición estándar de TAC (TAC-C) en receptores de trasplante de hígado (TxH) de novo. Los resultados a 12 meses (M) mostraban que el régimen de EVR con dosis reducida de TAC tenía eficacia comparable y mejor función renal vs TAC-C. Se presentan los resultados finales de 24M.

Métodos: Estudio multicéntrico, abierto, con 719 TxH de novo que fueron aleatorizados (1:1:1) después de 30 días del TxH (± 5 días) con un régimen basado en a) EVR rTAC: EVL (C0: 3-8 ng/mL) con exposición reducida a tacrolimus (C0: 3-5 ng/mL; N = 245) vs b) TAC-D: EVL (C0:6-10 ng/mL; N = 231) con retirada de TAC a los 4m vs c) TAC-C: TAC con exposición estándar (C0: 6-10 ng/mL; N = 243), todos los brazos incluyeron esteroides. Los principales resultados evaluados fueron la tasa de fracaso de eficacia compuesto (rechazo agudo diagnosticado por biopsia y tratado [tBPAR], pérdida del injerto [GL] o la muerte [D]) y la función renal (tasa de filtración glomerular [eGFR] estimada por MDRD4). Los objetivos de seguridad incluyeron la incidencia de efectos adversos (AE) y AE graves (SAEs).

Resultados: La inclusión en el brazo TAC-D fue interrumpida prematuramente debido a una mayor tasa de rechazo agudo y el protocolo fue modificado. La exposición media de TAC en 24M fue 3,94 vs 6,71 ng/mL en EVR rTAC vs TAC-C, respectivamente. La incidencia de falta de eficacia del objetivo compuesto (tBPAR/GL/D) fue comparable para EVR rTAC y TAC-C (Kaplan-Meier: 10,3% frente a 12,5%; diferencia de riesgo -2,2%; [IC 97,5%: -8,8%, 4,4%]; $p = 0,452$). El brazo de rTAC EVR mostró no inferioridad para la incidencia de falta de eficacia compuesta frente al brazo TAC-C ($p < 0,001$). La incidencia de BPAR fue significativamente inferior con EVR+rTAC vs TAC-C (6,1% vs 13,3%; diferencia de riesgo: -7,2% [IC95%: -13,5%, -0,9%]; $p = 0,010$). La mejor función renal se mantuvo a los M24: EVR+rTAC vsTAC-C (diferencia media en cambio en eGFR: 6,66 mL/min/1,73 m² [IC97,5%: 1,9, 11,42]; $p = 0,0018$) (población ITT). En los pacientes en tratamiento, la diferencia en eGFR a 24M fue: 11,5 mL/min a favor de EVR+rTAC. La incidencia de AE y SAE en los brazos EVR+rTAC vsTAC-C (96,3% vs 97,9%, fueron comparables).

Conclusiones: Los resultados a 24m confirman que la minimización de TAC con la introducción de EVR 1mes después de LTx, es una alternativa segura y eficaz con mejor función renal, en comparación a la inmunosupresión estándar con TAC.

P-131. SEGUIMIENTO A 10 AÑOS DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO QUE COMPARA LAMIVUDINA FRENTE A LAMIVUDINA+GGHI PARA LA PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA DEL VHB DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Buti^{a,b}, A. Mas^c, M. Prieto^d, F. Casafont^e, A. González^f, M. Miras^g, J.I. Herrero^h, L. Castells^{a,b} y R. Esteban^{a,b}

^aCIBERehd.

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

^cDepartamento de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^dDepartamento de Hepatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

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

^fServicio de Hepatología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. España.

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

^hUnidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Introducción: La profilaxis estándar para evitar la recurrencia del VHB tras el trasplante hepático (TH) es la combinación de lamivudina (LMV) y gammaglobulina hiperinmune (GGHI). Este estudio evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de la administración de LMV con o sin GGHI.

Métodos: Estudio en fase 4, aleatorizado que incluyó 29 pacientes con hepatitis crónica B y ADN-VHB < 5 logs cps/mL en el momento del TH. Después de 1 mes de LMV+GGHI, los pacientes fueron aleatorizados a recibir LMV 100 mg día o LMV+GGHI mensual hasta el mes 18. Después el estudio se abrió permitiendo a los pacientes recibir LMV o HBIG+GGHI indefinidamente. El objetivo primario fue la ausencia de HBsAg al mes 18, y posteriormente a los 5 y 10 años.

Resultados: 15 pacientes fueron aleatorizados a recibir GGHI + LMV y 14 LMV hasta el mes 18; después, 20 continuaron con LMV monoterapia y 9 con GGHI+ LMV. Las tasas de supervivencia a los 5 y 10 años fueron 90% y 76% respectivamente. Siete pacientes fallecieron (6 de causas no relacionadas con el VHB entre los meses 29 y 144 y 1 por recurrencia del VHB en el mes 24). La tasa de recidiva de HBsAg fue 14% (4/29), siendo similar para ambos grupos, 15% para GGHI y LMV y 11% LMV monoprofilaxis. Cuatro pacientes, 3 de ellos tenían mala adherencia a LMV, presentaron recurrencia del VHB en los meses 23, 24, 44 y 48 post-TH. En los pacientes sin recurrencia, el ADN-VHB se detectó por PCR en 4 casos a los 18 meses, en 6 a los 5 años y en ninguno a los 10 años. La tolerancia a GGHI y/o LMV fue muy buena y no se observaron efectos adversos relacionados con estos fármacos.

Conclusiones: En pacientes con bajos niveles de viremia antes del TH, la tasa de recurrencia del VHB es baja y similar con LMV o GGHI y LMV tras un mes de GGHI y LMV, si la adherencia a la profilaxis es adecuada. No se observó recidiva del VHB tras 4 años del TH y a los 10 años, todos los pacientes tenían niveles de ADN-VHB indetectables.

P-132. LA REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA Y LAS ALTERACIONES HEMODINÁMICAS PULMONARES NO INFLUYEN SOBRE LA SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M.T. Chiva^a, A. Clemente^a, C. Ripoll^a, F. Sarnago^b, M.V. Catalina^c, D. Rincón^c, J. Gómez-Camarero^c, J. Elízaga^b y R. Bañares^{a,d}

^aSección de Hepatología. CIBERehd; ^bServicio de Cardiología;

^cSección de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^dInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción: La regurgitación tricuspídea (RT) es un marcador indirecto de probables alteraciones en la circulación pulmonar. Su existencia previa al trasplante hepático (TH) ha sido descrita como un factor pronóstico predictivo de supervivencia (AASLD, 2011), aunque esta información no ha sido validada en otras cohortes ni contrastada con la hemodinámica pulmonar.

Objetivos: Determinar la influencia de la RT y el patrón hemodinámico pulmonar pretrasplante sobre la supervivencia después TH.

Métodos: Se incluyeron 325 pacientes receptores de TH con cirrosis e hipertensión portal, que recibieron un ecocardiograma y cateterismo cardíaco derecho como parte del estudio pretrasplante. Ninguno presentaba hipertensión portopulmonar (resistencias vasculares pulmonares = 240 din.s.cm⁻⁵). Se compararon las características clínicas, ecocardiográficas y hemodinámicas de los pacientes con/sin RT. Su influencia sobre la supervivencia postrasplante fue analizada mediante curvas de Kaplan-Meier, análisis de Cox uni y multivariable y regresión logística para la mortalidad al año del TH.

Resultados: La mediana de seguimiento tras el TH fueron 5 (1-8) años. Fallecieron 153 pacientes, la mayor parte de ellos por recidiva de la enfermedad de base (29,8%). La existencia de RT se evidenció en 113 (34,8%) pacientes. La puntuación MELD y la bilirrubina fueron más elevadas en presencia de RT [(17,4 (13,1-20,6) Vs 15,4 (11,9-18,3) puntos; p = 0,002) y (3,9 (2,0-6,3) Vs 2,5 (1,6-4,0) mg/dl; p < 0,001), respectivamente]. Los parámetros hemodinámicos pulmonares fueron similares entre los pacientes con/sin RT. No hubo diferencias significativas en la supervivencia postrasplante (RT: 75,8%, 73,1% y 67,0% vs No RT: 76,7%, 71,9% y 68,0% a 1, 2 y 3 años respectivamente; p = 0,856), así como en la necesidad de retrasplante (RT: 3 (2,7%) vs No RT 15 (7,1%); p = 0,190, ni en el tiempo de hospitalización (RT: 26 (17-39) días vs No RT: 25 (17-42) días; p = 0,912). En el análisis multivariable, únicamente la edad (HR 1,01; IC95% 0,99-1,03; p = 0,086) y el VHC como causa de la cirrosis (HR 1,56; IC95% 1,13-2,14; p = 0,006) se asociaron a la supervivencia postrasplante. El análisis de regresión logística para la mortalidad (al año post-TH) mostró resultados similares (edad: OR 1,03; IC95% 1,00-1,07; p = 0,026, VHC: OR 1,82; IC95% 1,07-3,10; p = 0,027). Cuando se introdujeron en el modelo de forma secuencial la RT y las variables hemodinámicas pulmonares (presión media de arteria pulmonar, gradiente transpulmonar y resistencias vasculares pulmonares) ninguna contribuyó a la explicación de la mortalidad después del TH.

Conclusiones: Ni la RT ni el patrón hemodinámico pulmonar, en pacientes sin criterios de hipertensión portopulmonar, se relacionaron con la supervivencia después del trasplante hepático.

P-133. IMPACTO DE LA PRIORIZACIÓN EN LISTA ACTIVA BASADA EN MELD EN LA MORBIMORTALIDAD PRECOZ POSTRASPLANTE HEPÁTICO Y DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

J. Jurado García^a, P. Ruiz Cuesta^a, J. González Santiago^b, A. Poyato González^a, E. Fraga Rivas^a, P. López Cillero^c, P. Barrera Baena^a, G. Costán Rodero^a, J.L. Montero Álvarez^a y M. de la Mata García^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. IMIBIC. CIBERehd;

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

^bHospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España.

Introducción: La disparidad en el número de órganos donantes y receptores obliga a una óptima racionalización en la asignación de órganos. La priorización en lista activa (LA) basada en el MELD ha sido adoptada en la mayoría de los programas de trasplante hepático (TH), pero no hay evidencias claras del impacto de la priorización en la morbi-mortalidad precoz.

Objetivos: Determinar la morbi-mortalidad precoz postrasplante (2 meses) según la causa de priorización en LA e identificar factores predictivos de mortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes trasplantados hepáticos (03/2008- 09/2012), excluidos fallo hepático agudo y retrasplante, en una lista priorizada según MELD en 3 grupos: insuficiencia hepatocelular (IH), indicaciones especiales (IE: ascitis refractaria y encefalopatía crónica) y hepatocarcinoma (CHC de bajo y alto riesgo). Se determinan variables clínico-analíticas y evolutivas del receptor en los distintos grupos de priorización y se compara con otros índices pronósticos (uMELD, UKELD, iMELD).

Resultados: De los 184 pacientes incluidos, 147 son varones (79,9%). La edad media fue de $54,39 \pm 7,69$ años y la distribución por indicación fue la siguiente: 76 pacientes por IH (41,3%), 43 por IE (23,4%) y 65 por CHC (35,3%). El tiempo medio en LA fue de $189,9 \pm 13,26$ días (IH: $105,79 \pm 14,93$; CHC: $210,57 \pm 37,46$; IE: $308,29 \pm 37,42$, $p < 0,0001$). La mortalidad precoz (2 meses) global fue del 11,4% (21/184), 17,1% (13/76) en el grupo de IH, 6,9% (3/43) en IE y 7,6% (5/65) en CHC ($p < 0,042$ y $0,037$). Al comparar el grupo de IH con otras indicaciones (IE y CHC) se halló diferencia en la mortalidad precoz (20,6% vs 8%; $p < 0,04$), diabetes pretrasplante ($p < 0,008$), ascitis ($p < 0,001$), encefalopatía ($p < 0,001$), hemorragia varicosa ($p < 0,032$), insuficiencia renal postrasplante ($p < 0,034$), MELD, uMELD, UKELD e iMELD ($p < 0,001$), variables analíticas (INR, creatinina, bilirrubina, Na y albúmina ($p < 0,05$) y tiempo de ingreso pretrasplante ($p < 0,002$). La mortalidad precoz en el grupo de IH se relacionó con la causa no ética ($p < 0,027$), bilirrubina ($p < 0,005$), Na ($p < 0,016$), uMELD ($p < 0,02$), UKELD ($p < 0,005$) e iMELD ($p < 0,009$). No hubo diferencia significativa en el MELD pretrasplante ($p < 0,119$). El análisis multivariante identifica como factores de riesgo independientes de mortalidad precoz la etiología no ética (OR :4,84, IC: 1,230-14,025; $p < 0,045$) y el iMELD (OR: 1,092, IC: 1,017-1,173; $p < 0,002$).

Conclusiones: Los enfermos trasplantados por insuficiencia hepatocelular, a pesar de ser los más favorecidos en la priorización en lista activa, presentan mayor mortalidad postrasplante precoz (2 meses). El MELD pretrasplante no predice la mortalidad postrasplante precoz. Sin embargo, el iMELD pretrasplante si es determinante como factor de riesgo.

P-134. EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA EN LA DEFINICIÓN DE "SOSPECHA CLÍNICA DE RECHAZO"

M. Rodríguez Perálvarez^a, G. Germani^b, B. Hogan^b, A. Poyato González^a, J. O'Beirne^b, M. Senzolo^c, J.L. Montero Álvarez^a, D. Patch^b, A.P. Dhillon^b, P. Burra^c, A.K. Burroughs^b y M. de la Mata^a

^aDepartamento de Hepatología. IMIBIC. CIBERhd. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

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

^cDepartamento de Trasplante Hepático. Hospital Universitario de Padua. Italia.

Introducción: No existe una definición clínico-analítica consensuada para seleccionar pacientes con posible rechazo celular agudo (RCA), candidatos a biopsia hepática en el postrasplante inmediato.

Métodos: Se seleccionaron aleatoriamente 100 pacientes con trasplante hepático (TH) realizado en el hospital Royal Free de Londres entre 1997 y 2007. Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia hepática entre los días 7 y 10 postrasplante para diagnóstico y gradación de RCA (sistema de Banff). Los datos clínico-analíticos hasta la toma de biopsia fueron facilitados a 9 hepatólogos de tres centros europeos que tuvieron que decidir para cada caso entre: observación clínica, biopsia hepática o tratamiento empírico del rechazo. La concordancia inter-observador y con el grado histológico de RCA fue evaluada mediante el coeficiente estadístico kappa (k).

Resultados: Se diagnosticó RCA histológico moderado-grave en 42 casos (42%). Existió una baja concordancia inter-especialistas en cuanto a la actitud a tomar: $k = 0,06-0,62$, siendo $k < 0,40$ en el 76% de las comparaciones (figura). La concordancia entre indicar biopsia/tratamiento empírico y la presencia de RCA histológico moderado-grave fue de $k < 0,30$ en todos los casos (fig., última fila). Entre el 28%-71% de los casos con RCA moderado-grave no hubieran sido diagnosticados. De otro lado, en casos sin RCA o con RCA histológicamente leve se habría realizado biopsia hepática en 15-43%, y se habría indicado tratamiento empírico con bolos de esteroides en hasta el 24% de los pacientes.

		RFH			PUH			HURS		
		R1	R2	R3	P1	P2	P3	H1	H2	H3
RFH	R1		0,43	0,35	0,21	0,28	0,13	0,20	0,37	0,18
	R2	0,43		0,56	0,17	0,38	0,22	0,34	0,51	0,51
	R3	0,35	0,56		0,17	0,42	0,14	0,44	0,62	0,62
PUH	P1	0,21	0,17	0,17		0,32	0,06	0,32	0,19	0,21
	P2	0,28	0,38	0,22	0,32		0,27	0,40	0,41	0,44
	P3	0,12	0,22	0,14	0,06	0,27		0,35	0,08	0,39
HURS	H1	0,20	0,34	0,44	0,32	0,40	0,35		0,44	0,40
	H2	0,37	0,51	0,62	0,19	0,41	0,08	0,44		0,33
	H3	0,18	0,31	0,36	0,21	0,44	0,39	0,40	0,33	
HISTOLOGÍA Rechazo moderado-grave		0,06	0,17	0,04	0,18	0,11	0,17	0,18	0,11	0,30

Conclusiones: Existe una alta variabilidad en la definición de sospecha clínica de rechazo entre especialistas. Este hecho tiene implicaciones importantes sobre el manejo del paciente trasplantado hepático y el diseño de ensayos clínicos. Se precisan biomarcadores específicos y guías de práctica clínica que permitan una selección homogénea de los pacientes candidatos a biopsia hepática en el postrasplante inmediato para detección de RCA. (Véase figura pág. anterior.)

P-135. TOLERANCIA DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DOBLE Y TRIPLE EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

C. Vinaixa Aunés, N. Alonso Lázaro, M. García Eliz, B. Rodríguez Medina, A. Rubín Suárez, V. Aguilera Sancho-Tello, M. Berenguer Haym y M. Prieto Castillo

Unidad de Hepatología. Hospital Universitario La Fe. CIBERehd. Valencia. España.

Introducción: La triple terapia basada en interferón pegilado (PegIFN), ribavirina (RBV) e inhibidores de proteasa (IP) es en la actualidad el tratamiento estándar en pacientes inmunocompetentes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1. En trasplantados hepáticos (TH), el uso de triples terapias es muy reciente y disponemos tan sólo de resultados preliminares. Conocer la tolerancia al tratamiento antiviral con biterapia es fundamental para poder conocer la base de la que partimos ante la introducción de IP.

Métodos: Estudio observacional en el que se recogen datos de forma consecutiva sobre las características basales y del tratamiento de pacientes trasplantados en tratamiento con triple terapia y se comparan con los datos anteriormente recogidos de nuestra serie de 191 pacientes tratados con biterapia (88% genotipo 1).

Resultados: Los datos de la tolerancia a la biterapia fueron los siguientes: la necesidad de reducción de dosis (PegIFN 18% y RBV 55%) fue fundamentalmente por la anemia. La suspensión precoz del tratamiento (PegIFN 36% y RBV 38%) fue debida a la anemia en el 14% de los casos, a la falta de eficacia (20%), intolerancia (23%), rechazo (13%) y otras (31%). 16 pacientes trasplantados han iniciado tratamiento antiviral triple, siendo 81% hombres, mediana de edad de 57 años (42-64). El 31% de los pacientes eran cirróticos y el 50% no respondedores a un tratamiento previo (pegIFN + RBV en 50% de casos), con 19% de pacientes naïve. El IP utilizado fue telaprevir en el 88% de los casos, y el inmunosupresor fue ciclosporina en el 50%. En cuanto a tolerancia, los efectos adversos más frecuentes fueron los hematológicos, con anemia en el 92% de los casos, de aparición muy precoz (< 4 sem) en el 38%, y necesitando transfusiones en el 54%. La dosis de RBV se redujo en 54% de los pacientes, la de PegIFN en el 31% y se añadió EPO en el 46%. Además, un 29% presentaron efectos adversos digestivos, otro 29% efectos adversos dermatológicos, y un 50% otros efectos adversos. El tratamiento triple fue suspendido en 38% de los casos, y sólo el IP en 6%, debido a intolerancia hematológica en el 12,5% y a rechazo en otro 12,5%. Se produjo el exitus del paciente durante el tratamiento en el 23% de casos, la mayoría (67%) relacionados con complicaciones derivadas del tratamiento o de su enfermedad de base.

Conclusiones: La tolerancia de la triple terapia es significativamente peor que la de la biterapia en pacientes trasplantados hepáticos, con desarrollo de efectos adversos frecuentes que pueden ser graves. Aún no disponemos de datos sobre la eficacia para poder evaluar en su totalidad la rentabilidad de la triple terapia en esta población.

P-136. FGF19: UNA NUEVA HORMONA MEDIADORA DE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

I. Uriarte^{a,b}, M.G. Fernández-Barrena^{a,b}, M.J. Monte^{b,c}, M.U. Latasa^a, H.C.Y. Chang^a, S. Carotti^d, U. Vespasiani-Gentilucci^d, S. Morini^d, E. Vicente^a, A. Concepción^a, J.F. Medina^{a,b}, J.J.G. Marín^{b,c}, C. Berasain^{a,b}, J. Prieto^{a,b} y M. Ávila^{a,b}

^aÁrea de Hepatología y Terapia Génica. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

^bCIBERehd.

^cUniversidad de Salamanca. España.

^dUniversità Campus Bio-Medico. Roma. Italia.

La colestasis produce un aumento del daño hepático y de la mortalidad tras hepatectomía parcial (HP). A pesar de ello, las sales biliares (SB) son importantes mediadoras de la regeneración y crecimiento hepático. El "Fibroblast Growth Factor 19" (FGF19, Fgf15 en ratones) es una hormona endocrina que se libera del íleo en respuesta a SB tras la ingesta de alimentos y que es capaz de reprimir la síntesis de SB en el hígado. Estudiamos la regeneración hepática tras HP del 70% en ratones deficientes de Fgf15 (Fgf15-KO), que presentaban SB intrahepáticas elevadas, y observamos una alta mortalidad (69%) junto con altos niveles de daño hepático (transaminasas y bilirrubina), necrosis, quimioquinas proinflamatorias y retraso en el crecimiento hepático en los ratones supervivientes. La administración de colestiramina (resina secuestradora de SB) o de un adenovirus codificante de Fgf15 (Ad-Fgf15) restableció las SB intrahepáticas en estos ratones, reduciendo significativamente su mortalidad y recuperando la tasa de regeneración hepática. Además observamos que FGF19/Fgf15 es un mediador directo de la proliferación de hepatocitos y colangiocitos (bien en solitario y en combinación con SB), indicando que Fgf15 juega un papel doble en la regeneración hepática previniendo la colestasis y actuando como factor de crecimiento sobre las células hepáticas. Finalmente, el Ad-Fgf15 fue capaz de aumentar significativamente la supervivencia en un modelo de fallo hepático agudo (hepatectomía extensa del 85%) induciendo la expresión de HGF y reduciendo los niveles de quimioquinas proinflamatorias, sugiriendo una potencial aplicación de FGF19 en el tratamiento del small-for-size en pacientes con colestasis o donde la expresión de FGF19 pudiera estar comprometida (resección quirúrgica del íleo).

P-137. LA PROTEINURIA SIGNIFICATIVA PREDICE EL FRACASO DE LA INMUNOSUPRESIÓN CON EVEROLIMUS DE RESCATE EN SUSTITUCIÓN DEL INHIBIDOR DE LA CALCINEURINA EN RECEPTORES DE UN TRASPLANTE HEPÁTICO CON DISFUNCIÓN RENAL CRÓNICA

J.F. Castroagudín, E. Molina Pérez, S. Tomé Martínez de Rituerto, E. Otero Antón y E. Varo Pérez

Unidad de Trasplantes Abdominales. Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña. España.

Introducción: La insuficiencia renal crónica (IRC) constituye una complicación frecuente y grave en los receptores de un trasplante de hígado (TH). Los fármacos inmunosupresores inhibidores de la calcineurina (ICN) se consideran los principales factores etiopatogénicos de la IRC. La sustitución de los ICN por fármacos no nefrotóxicos como los inhibidores mTOR puede mejorar el funcionalismo renal, pero su eficacia y los factores predictivos de respuesta no han sido suficientemente investigados.

Objetivos: Analizar la eficacia de un régimen inmunosupresor con everolimus en sustitución del ICN en TH con IRC.

Métodos: 30 trasplantados hepáticos (26 varones, edad 60,1 ± 8,9 años) con IRC (creatinina > 1,4 mg/dL) fueron prospectivamente incluidos en el protocolo de estudio. Los valores basales de creatinina fueron de 1,67 ± 0,23 mg/dL. La tasa de filtrado glomerular

(GFR) evaluado por la fórmula MDRD-4 fue de $42,59 \pm 8,35$ mL/min/m². Se inició el tratamiento con everolimus a dosis de 1,5 mg/día bid, con niveles diana de 3-8 ng/mL. Se procedió a la retirada del ICN tras la obtención de niveles diana de everolimus. Se efectuaron controles periódicos de peso, presión arterial, bioquímica hepática, creatinina sérica, niveles de everolimus, proteinuria, aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault) y GFR (MDRD-4) en los meses 1, 6, 12, 18 y 24.

Resultados: Tras una mediana de seguimiento de 860 días, 11 pacientes (36,7%) presentaron proteinuria > 0,5 g/día. No se observaron diferencias significativas en la creatinina sérica a 3, 6, 12, 18 y 24 meses en la serie global. No obstante, analizando únicamente el grupo de pacientes que no desarrollaron proteinuria significativa, los respectivos valores de creatinina sérica a 1, 6, 12, 18 y 24 meses fueron $1,59 \pm 0,32$ ($p = 0,036$ respecto al basal), $1,59 \pm 0,27$ ($p = 0,198$), $1,50 \pm 0,26$ mg/dL ($p = 0,008$), $1,55 \pm 0,32$ mg/dL ($p = 0,008$) y $1,52 \pm 0,22$ mg/dL ($p = 0,010$). La creatinina basal > 1,7 mg/dL, la creatinina pico pre-conversión > 2 mg/dL y la aparición de proteinuria se asociaron con ausencia de mejoría de la función renal. En 26 sujetos (86,3%) se logró retirar completamente el ICN. No se identificó rechazo en ningún enfermo.

Conclusiones: Los protocolos de inmunosupresión con everolimus en sustitución del ICN en receptores de un TH con IRC se asocian con una mejoría de los parámetros de función renal en aquellos receptores con menor deterioro de la función renal basal y que no desarrollaron proteinuria significativa. Esta última podría constituir un índice de evolución desfavorable de tras la conversión.

P-138. EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN ABORDAJE TERAPÉUTICO AGRESIVO DE LA HEPATITIS C RECURRENTE POSTRASPLANTE HEPÁTICO. INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE LA INTERLEUKINA 28B DEL RECEPTOR Y DEL DONANTE EN LA RESPUESTA VIROLÓGICA

J.M. Pascasio^a, M.A. Montes-Cano^b, J.M. Sousa^a, M.F. Torrecillas-Nicolás^c, F. Gavilán^c, M.T. Ferrer^a, M.F. González-Escribano^b, M. Sayago^a, J. Serrano^d, A. Giráldez^a y M.A. Gómez-Bravo^d

^aUGC Enfermedades Digestivas; ^bInmunología; ^cAnatomía Patológica; ^dSección de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Objetivos: 1) Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis por el virus de la hepatitis C (VHC) recurrente tras el trasplante hepático (TH), siguiendo un protocolo agresivo de tratamiento antiviral. 2) Valorar la influencia de los polimorfismos de la IL28B del receptor (R) y del donante (D) en la respuesta virológica sostenida (RVS).

Métodos: Estudio retrospectivo de toda la cohorte de pacientes con recurrencia histológica de hepatitis C post-TH que recibieron tratamiento con dosis plenas desde el inicio de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina, durante 48 semanas (sem) [genotipos (G) 1-4] o 24 sem (G 2-3). Se ofreció prolongar el tratamiento hasta 72 (G 1-4) o 48 sem (G 2-3) a los pacientes sin respuesta virológica rápida (RVR). El genotipado del polimorfismo rs12979860 de la IL28B fue realizado mediante ensayo de discriminación alélica 5 (Taqman), en muestras de sangre del R y en la biopsia hepática del D obtenida antes de iniciar el tratamiento.

Resultados: Hubo 71 pacientes, 5 casos de hepatitis aguda grave y 66 con hepatitis crónica, 50% de ellas con fibrosis avanzada (estadio F3-F4, Scheuer), 80% G1 y 69% con carga VHC = 800.000 UI/mL. Recibieron tratamiento prolongado 22 pacientes (19 G1). El 29%, 62%, 68% y 58% (56% en G1) de los pacientes alcanzaron ARN-VHC (-) a las 4 sem, 12 sem, final del tratamiento y RVS, respectivamente. La RVS se asoció al ARN-VHC (-) a las 4 (90% vs 47%; $p = 0,001$) y 12 sem (84% vs 17%; $p = 0,0001$), así como a la reducción

en la carga VHC = 1 log a las 4 sem (71% vs 8%; $p = 0,0001$) y a la respuesta virológica precoz (70% vs 9%; $p = 0,018$). La RVS fue mayor en pacientes con carga VHC baja (82% vs 47%; $p = 0,009$) y en los que no habían recibido tratamiento antiviral pre-TH (68% vs 33%; $p = 0,009$) y no hubo diferencias en relación a la gravedad de la fibrosis o a la pauta de inmunosupresión. La prolongación del tratamiento en pacientes sin RVR tendió a aumentar la RVS (82% vs 50%) y a reducir las recaídas (18% vs 33%). El genotipado de la IL28B se obtuvo en 68 R (CC 40%, CT 43%, TT 12%) y 66 D (CC 53%, CT 36%, TT 11%). La RVS fue mayor en los R-CC o R-CT que en los R-TT (67% y 69% vs 25%; $p = 0,016$ y $p = 0,01$, respectivamente) y también en los D-CC o D-CT que en los D-TT (62% y 61% vs 29%; $p = 0,099$ y $p = ns$, respectivamente). Desarrollaron anemia, neutropenia, trombocitopenia y rechazo el 82%, 59%, 24% y 23%, respectivamente. Se administró eritropoyetina en el 62%, transfusión en el 37% y Filgrastim en el 11%. El 21% tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos y ello se asoció a menor RVS (33% vs 64%; $p = 0,041$).

Conclusiones: 1) El abordaje terapéutico agresivo de la hepatitis C recurrente post-TH, comenzando con dosis plenas de PEG2a y RBV y prolongando la terapia en pacientes sin RVR, incrementa la RVS en relación a resultados previos reportados. 2) El genotipo TT del polimorfismo rs12979860 de la IL28B, tanto en R como en D se asoció a menor RVS, sin observar diferencias entre los genotipos CC y CT.

P-139. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)

M.C. Londoño^a, G. Crespo^a, J.A. Carrión^b, M. García-Retortillo^b, Z. Mariño^a, S. Lens^a, C. Fondevila^c, J.C. García-Valdecasas^c, M. Navasa^a y X. Forns^a

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

^bUnitat d'Hepatologia. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^cCirugía Hepática y Trasplante. Hospital Clínic de Barcelona. España.

Introducción: El tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C (CH-VHC) en lista de espera de trasplante es complejo y se asocia a numerosos efectos adversos. La combinación de interferón y ribavirina con inhibidores de la proteasa (IP) parece incrementar estos efectos adversos en pacientes con cirrosis, pero sería relevante disponer de una cohorte homogénea y grande para comparar la seguridad del tratamiento estándar con la triple terapia.

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento antiviral estándar en una cohorte homogénea de pacientes en lista de espera de TH.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con CH-VHC Child-Pugh A o B (= 7 puntos) que recibieron tratamiento antiviral en lista de espera para TH entre 2000 y 2012. El tratamiento se iniciaba cuando el tiempo de espera en lista se preveía inferior a 4 meses y se mantenía hasta el TH (o un máximo de 52 semanas).

Resultados: Se analizaron 89 pacientes Child-Pugh A ($n = 65$) o B (< 7 , $n = 24$). La edad media fue de 58 años (35-69) y duración media de tratamiento de 18 semanas (0,78-52). El genotipo 1b fue el más frecuente (71%). La función hepática basal fue: bilirrubina total 1,4 mg/dL (0,5-3,8 mg/dL), tiempo de protrombina 78% (50-100%), albúmina 36 g/L (27-55 g/L) y MELD de 9 (6-16); la cifra media de plaquetas fue de 107.000 (36.000-273.000). El tratamiento se interrumpió en 17 pacientes (ausencia de respuesta en 7 pacientes, retirada de la lista por progresión tumoral en 3 y efectos adversos en 8). Entre los 83 pacientes que finalmente se trasplantaron, 38 (46%) presentaban RNA-VHC indetectable en el momento

del TH y 24 (29%) presentaron una respuesta viral sostenida tras el TH (63% de los pacientes con RNA negativo al final del tratamiento). Los efectos secundarios más frecuentes fueron anemia (hemoglobina < 10 g/L, 50%), neutropenia (< 750, 37%), plaquetopenia (< 30.000, 19%), sepsis (7%) y hemorragia (2%). El 44% de los pacientes recibieron eritropoyetina (90% de los pacientes con anemia) y el 40% filgrastim (76% de los que presentaron neutropenia). Durante el tratamiento 15 pacientes (17%) presentaron alguna descompensación de la cirrosis y 12 pacientes (14%) presentaron infecciones. El número de descompensaciones (50% vs 4,8%, $p < 0,001$) e infecciones (37,5% vs 4,8%, $p < 0,001$) fue significativamente más frecuente en pacientes Child-Pugh B. Los factores predictivos del desarrollo de descompensaciones fueron la función hepática (Child y MELD) y la cifra de plaquetas. Los factores predictivos del desarrollo de infecciones fueron el Child y el MELD. Dos pacientes fallecieron durante el tratamiento (1 por hemorragia cerebral y otro por sepsis de origen respiratorio).

Conclusiones: El tratamiento antiviral estándar previene la recidiva del VHC en un número no despreciable de pacientes. Sin embargo, el número de efectos adversos en pacientes con cirrosis hepática es elevado, particularmente en pacientes Child-Pugh B.

P-140. LOS ADULTOS JÓVENES QUE RECIBIERON TRASPLANTE HEPÁTICO EN EDAD PEDIÁTRICA PRESENTAN ELEVADA INCIDENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: ANÁLISIS DE 30 CASOS

S. de la Fuente^a, I. Baños^a, A. Duca^a y V. Cuervas-Mons^{a,b}

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. España.

^bDepartamento de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Introducción: Los pacientes adultos con trasplante hepático (TH) tienen mayor incidencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), enfermedad renal crónica (ERC) y mortalidad por enfermedad cardiovascular (CV) que la población general, debido a la inmunosupresión prolongada. La información existente sobre estos problemas en pacientes adultos con TH en edad pediátrica es muy escasa. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la incidencia de FRCV, ERC y riesgo de desarrollar evento coronario a 10 años en pacientes adultos que recibieron TH en la infancia.

Métodos: Análisis de 30 pacientes (11 mujeres; 19 varones) a los que se realizó TH (edad media al TH 11,5 años) en el HU La Paz entre los años 1987-2008 por atresia biliar (33,3%), cirrosis criptogénica (16,66%), enfermedad de Byler (13,3%), síndrome de Alagille (13,3%), déficit de alfa1 antitripsina (6,66%), hipercolesterolemia familiar (6,66%), trastorno en el metabolismo de ésteres de colesterol, enfermedad de jarabe de arce y hepatitis neonatal (3,33% cada uno) y que al alcanzar la edad adulta fueron remitidos a nuestra unidad para seguimiento. Ninguno de los pacientes presentaba factores de riesgo CV antes del TH. En la primera consulta se recogieron los FRCV clásicos, filtrado glomerular estimado (MDRD) y régimen inmunosupresor actual. El riesgo de desarrollar evento coronario a 10 años se calculó por ecuaciones validadas (Framingham y REGICOR), y se comparó con el riesgo estimado para población de igual sexo y edad.

Resultados: La edad media de los pacientes en el momento del estudio fue 29,3 años, con un seguimiento medio post-TH de 17,83 años. Veintinueve (97%) pacientes recibían inhibidor de calcineurina (70% tacrolimus, 23,33% ciclosporina) en monoterapia ($n = 11$), doble terapia con esteroides ($n = 5$) o con MMF/imTOR ($n = 4$); o triple terapia con esteroides+MMF ($n = 9$). El 13,33% de los pacientes eran fumadores; el 56,66% eran hipertensos (64,7% recibían tratamiento), el 33,33% presentaban dislipemia (50% recibía tratamiento). Dos pacientes (6,6%) eran diabéticos, y otros dos presen-

taban hiperglucemia. El 43,33% tenían hiperuricemia (dos de ellos habían presentado crisis de gota). Trece pacientes (43,33%) presentaban ERC con MDRD < 60 ml/min (uno con MDRD < 30 ml/min). La media de FRCV por paciente fue de 2, y el 43,33% de los sujetos tenían 3 o más FRCV. El riesgo medio de desarrollar evento coronario a 10 años (Framingham) fue del 3%, superior al esperado en población general de misma edad y sexo. Según la ecuación REGICOR, adaptada a la población española, el riesgo de evento coronario a 10 años fue del 1,6%. Ninguno de los pacientes había presentado eventos CV a lo largo del seguimiento post-TH.

Conclusiones: Nuestros datos resaltan la elevada incidencia de FRCV y de ERC en los sujetos adultos jóvenes que recibieron TH en edad pediátrica, y el escaso control de los mismos, lo que se traduce en un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, y obliga un seguimiento estrecho indefinido.

P-141. CINÉTICA MUY PRECOZ DEL VHC EN PACIENTES TRASPLANTADOS EN TRATAMIENTO CON PEG-IFN Y RIBAVIRINA Y SU RELACIÓN CON LA IL28B Y LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

M.A. Rodríguez-Gandía^a, R. Bárcena Marugán^a, A. Moreno Zamora^a, S. del Campo Terrón^a, C. Senosiain Lalastra^a, G. de la Poza Gómez^b, C. Arocena Aranguren^a, C. Blesa Radigales^a, F. García-Hoz^a y J. Graus Morales^a

^aHospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bHospital de Fuenlabrada. Madrid. España.

Introducción: El tratamiento de la hepatitis crónica C genotipo 1 postransplante Hepático (HCC PTH) conlleva dificultades y eficacia limitada. La triple terapia podría mejorar la respuesta a costa de mayores efectos adversos. La sensibilidad al interferón y ribavirina parece condicionar sus resultados.

Objetivos: Estudiar la cinética viral muy precoz en pacientes con HCC-PTH genotipo 1 y su relación con criterios de parada establecidos y respuesta viral sostenida (RVS) y con la IL28.

Métodos: Estudio observacional no controlado retrospectivo. Treinta y ocho pacientes con HCC-PTH tratados con peg-IFN y ribavirina (RB). Se determinó carga vírica basal, días 3, 7, 14 y 28 y semanas 12, 24, 48 y 72. RVS y reglas de parada habituales.

Resultados: 30 varones, edad media 60 (30-79). Carga vírica con mediana de $1,483 \times 10^7$ ($6,21 \times 10^5 - 2 \times 10^8$) basal; $4,2 \times 10^6$ ($2,21 \times 10^4 - 1,51 \times 10^8$) día 3; $5,226 \times 10^6$ ($5,07 \times 10^4 - 3,4 \times 10^8$) día 7; y $2,34 \times 10^6$ ($3,7 \times 10^3 - 2 \times 10^8$) día 14. Descenso < 1 log en día 28 en 14 pacientes y < 2 log al tercer mes en 18; RVS en 6 (15,38%), 8 (21,05%) en tratamiento > 48 semanas. Ningún paciente con descenso < 0,57 log a día 3 ($n = 22$) o < 0,56 el día 14 ($n = 15$) presentó RVS (en tratamiento a 48 semanas). En el séptimo día (antes de 2ª inyección) aumento de la carga vírica respecto a día 3 en el 50% de los pacientes. IL28 CC en 4 pacientes (50% de RVS), CT en 15 pacientes (26% RVS) y TT en 11 pacientes (0% RVS). No obtuvimos diferencias significativas en la IL28 del donante y respuesta a peg-IFN y RB. El genotipo CC se asoció de forma significativa a una mayor caída al día 3 (1,0108 log vs 0,2959 log) y al mes (3,0035 log vs 1,1915 log) respecto al resto de genotipos ($p = 0,027$ y $p = 0,008$ respectivamente). Hubo una tendencia no significativa del genotipo CC ($p = 0,075$) y RVS La caída de 1,2 log al día 3, 1,02 log al día 7 y 1,6 log al 14 se asoció de forma significativa con la obtención de RVS. La caída de 4,32 log (frente a 1,00 log) en la semana 4 tuvo tendencia a la significación ($p = 0,055$) Ningún paciente que cayó menos de 2,12 log en semana 4 ($n = 26$) o 4,19 log en semana 12 ($n = 23$) alcanzó RVS Esto apoya la literatura actual (NEJM 2009 IDEAL Study).

Conclusiones: El descenso inferior a 0,57 log en día 3 tuvo valor predictivo de no respuesta del 100% ($n = 22$) El descenso inferior a 2,12 log al día 28 ($n = 26$) o 4,19 log en semana 12 ($n = 23$) tuvo

valor predictivo de no respuesta del 100%. Ningún paciente genotipo TT obtuvo RVS. El genotipo CC se asoció con mayor caída de la carga viral ya al tercer día. Las variaciones muy precoces de la carga vírica en pacientes HCC-PTH genotipo 1 tratados con peg-IFN y ribavirina a dosis estándar, permite predecir la RVS y conocer su sensibilidad a IFN para evitar tratamientos ineficaces.

P-142. GRAVEDAD DE LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN CIRRÓTICOS PORTADORES DE UN TRASPLANTE HEPÁTICO

C. Pérez-Cameo^a, V. Vargas^a, L. Castells^a, I. Bilbao^b, J. Gavalda^c, A. Pahissa^c y O. Len^c

^aServicio de Hepatología; ^bServicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Abdominal; ^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción y objetivos: La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una de las principales causas de mortalidad de los pacientes cirróticos. Sus características en los cirróticos portadores de un injerto hepático son poco conocidas. Los objetivos del estudio fueron definir los aspectos clínicos y epidemiológicos de la PBE en esta población y estudiar la idoneidad del tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación no anti-pseudomónicas (CF).

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron datos clínicos, analíticos y microbiológicos de todos los pacientes cirróticos diagnosticados de PBE en nuestro centro desde enero de 2009 hasta abril de 2011. Se compararon los pacientes con trasplante hepático (Tx) en fase de cirrosis afectos de PBE, con los cirróticos afectos de PBE, no trasplantados (NoTx). Para definir los factores de riesgo asociados a mortalidad se realizó un análisis de regresión logística múltiple.

Resultados: Se analizaron 138 episodios de PBE: 19 Tx y 119 NoTx. Tx: edad media: 62 ± 10 años; 8 (42,1%) varones. La cirrosis fue secundaria a infección por VHC en el 89,5% de los Tx y su MELD medio en el episodio fue de 25 ± 11 vs 19 ± 7 NoTx (p = 0,07). La etiología en la población trasplantada fue E. coli (5 episodios; 35,7%), otros bacilos gram (-) (2; 14,3%), S. pneumoniae (3; 21,4%) y otros cocos gram (+) (4; 28,6%), sin diferencias significativas con los NoTx. No se identificó el agente causal en 5 Tx (26,3%) vs 73 NoTx (75,6%; p < 0,001). El tratamiento antibiótico empírico inicial se realizó con CF en 14 Tx (73,3%) vs 101 NoTx (84,9%; p = 0,3). La sensibilidad a CF fue similar en ambos grupos (85,7% vs 78,4%; p = 0,7). Se consiguió la curación de la PBE en 9 Tx (47,4%) vs 103 NoTx (86,6%; p < 0,001). Los dos episodios con resistencia a CF en Tx fueron causados por P. aeruginosa y E. faecium. Los Tx presentaron mayor incidencia de insuficiencia renal (57,9% vs 25,2%; p = 0,004), encefalopatía hepática (42,1% vs 22%, p = 0,084) y mayor mortalidad durante el episodio y a 6 meses (52,6% vs 14,2%; p < 0,001 y 66,7% vs 33,9%; p = 0,008, respectivamente). En el análisis multivariado, los factores de riesgo de mortalidad durante el episodio fueron: MELD > 18 al diagnóstico (OR 10,89; IC95% 1,68-66,4), desarrollo de insuficiencia renal (OR 17,23; IC95% 3,58-82,95) y encefalopatía hepática (OR 26; IC95% 5,08-133,6). La falta de idoneidad del tratamiento empírico con CF no se asoció a mortalidad y, a su vez, ninguna variable estudiada correlacionó con la falta de sensibilidad a CF.

Conclusiones: No existen diferencias etiológicas en la PBE entre pacientes cirróticos trasplantados y cirróticos no trasplantados. La PBE en pacientes trasplantados presenta una mayor mortalidad y desarrollo de insuficiencia renal. La mortalidad de la PBE se relaciona con el estadio MELD, la insuficiencia renal y encefalopatía hepática. Las CF están indicadas en el tratamiento de la PBE en trasplantados.

P-143. MARS AUMENTA LA SUPERVIVENCIA ESPERADA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE Y CONTRAINDICACIONES AL TRASPLANTE URGENTE. RESULTADOS DE UN ESTUDIO PILOTO

A. Escorsell Mañosa^a, A. Mas Ordeig^a, M. Sanz Moncusí^a, J. Fernández Gómez^a y E. López^b

^aUnidad de Hepatología. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd; ^bServicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona. España.

El objetivo del presente estudio piloto fue evaluar el impacto del sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) de diálisis con albúmina en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) que reunían criterios de trasplante hepático urgente pero presentaban contraindicaciones al mismo. Se evaluaron de manera prospectiva diez pacientes, 9 hombres y 1 mujer. La edad media fue de 54 años (límites: 32-66). La IHAG fue hiperaguda en 3 casos (1 VHB, 1 tóxica, 1 farmacológica), subaguda en 3 (1 VHB, 1 tóxica, 1 farmacológica), un paciente presentó una disfunción primaria del injerto tras un trasplante urgente y 3 casos presentaron IHAG post-hepatectomía por resección de metástasis de una neoplasia de colon. Las contraindicaciones al trasplante fueron enfermedades graves concomitantes (n = 5), necrosis tubular aguda con necesidad de terapia sustitutiva renal (n = 2) e infecciones activas (Aspergillus, n = 2; H1N1, n = 1). El tratamiento con MARS se inició una media de 7 días tras el ingreso (límites: 2-65 días). Los pacientes recibieron una mediana de 3,5 sesiones de MARS (límites: 1-6 sesiones), lo que representa 24 horas de tratamiento (5 a 42 horas). No se observaron complicaciones relacionadas con el procedimiento excepto plaquetopenia moderada. Cinco pacientes (50%) sobrevivieron sin trasplante tras un seguimiento medio de 7 meses (márgenes: 0-26 meses). Los 5 pacientes que fallecieron lo hicieron a consecuencia de un fracaso multiorgánico desencadenado por sepsis. Cabe destacar que todos los pacientes que sobrevivieron habían sido remitidos de manera precoz a nuestra unidad de trasplante hepático, donde llegaron antes de la aparición de encefalopatía hepática (frente a sólo uno de los 5 pacientes que fallecieron en el seguimiento; p = 0,01). Por otra parte, el número de sesiones de MARS fue superior en los pacientes que sobrevivieron (5 ± 1,4 sesiones) que en los que fallecieron (2,8 ± 1,1 sesiones) (p = 0,03). Así, según los resultados de este estudio piloto, el tratamiento con MARS puede mejorar el sombrío pronóstico de los pacientes que desarrollan una IHAG con criterios de trasplante hepático urgente pero con contraindicaciones al mismo (un estudio previo (Escorsell. Liver Transpl, 2007) mostró una supervivencia inferior al 8% en esta misma población). Acorde a lo publicado por otros autores (Saliba. Hepatology, 2008; Camus. Ther Apher Dial, 2009), nuestros datos confirman que los mejores resultados se observan en pacientes que reciben un tratamiento con MARS intensivo.

P-144. UTILIDAD DE DIFERENTES PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS PRETRASPLANTE EN LA PREDICCIÓN DE RECHAZO O INFECCIONES POSTRASPLANTE HEPÁTICO (TH)

M.C. Londoño^a, L. Rafael^a, O. Millán^b, M. Brunet^c, J. Martorell^b, A. Ruiz^d y A. Rimola^a

^aUnidad de Hepatología. IDIBAPS. CIBERehd. Universidad de Barcelona; ^bServicio de Inmunología; ^cCIBERehd; ^dLaboratorio de Farmacología y Toxicología; ^eCoordinación de Trasplantes. Hospital Clínic de Barcelona. España.

Introducción: En el TH, existe poca información sobre la relación entre variables inmunológicas pre-TH y rechazo o infecciones post-TH. Ello podría ser de interés para seleccionar la potencia inmunosupresora en el post-TH inmediato.

Objetivos: Investigar la posible asociación de parámetros inmunológicos pre-TH donante-específicos e inespecíficos del receptor con rechazo e infección post-TH.

Métodos: En 65 receptores de TH con seguimiento post-TH de 3 meses se realizaron las siguientes pruebas antes o en el momento del TH: a) ELISPOT-IFN γ tras estimulación con células del donante, y crossmatch (índices de alo-sensibilización pre-TH celular y humoral); b) producción de ATP linfocitario tras estímulo con fitohemaglutinina (índice de activación linfocitaria inespecífica) y expresión de HLA-DR en monocitos (índice de "parálisis" inmune), y c) determinación de diferentes subpoblaciones linfocitarias (citometría de flujo).

Resultados: Quince pacientes (23%) presentaron rechazo. Los parámetros asociados con el desarrollo de rechazo fueron la producción elevada (por encima de la mediana del total de la serie) de ATP linfocitario (73% en rechazo vs 42% en no rechazo; $p = 0,038$) y el porcentaje de CD4 de memoria central (CD4 + RO + CD62L+; 9% en rechazo vs 25% en no rechazo; $p = 0,007$). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin rechazo en la respuesta donante-específica determinada por ELISpot o crossmatch. Veinticuatro (37%) pacientes presentaron infecciones durante el período de estudio. El único factor pre-TH asociado con la aparición de infecciones fue el porcentaje de células CD4+FoxP3+ (células T reguladoras; 5.5% en pacientes con infección vs 7.4% en pacientes sin infección; $p = 0,024$).

Conclusiones: A diferencia de otros órganos, en el TH los parámetros inmunológicos alo-específicos pre-trasplante no predicen la aparición post-trasplante de rechazo o infecciones. En contraste, los parámetros inmunológicos inespecíficos tienen mayor utilidad en dicha predicción.

P-145. EFECTO DE EVL EN LA PRODUCCIÓN DE IL-12, IL10, IL17 E IFN-GAMMA: BALANCE DE LA RESPUESTA EFECTORA /INFLAMATORIA EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

O. Millán^a, Z. Mariño^b, G. Crespo^b, M. Navasa^b y M. Brunet^a

^aLaboratorio de Farmacología y Toxicología (CDB); ^bUnidad de Trasplante Hepático. CIBERhd. IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona. España.

Introducción: Estudios previos in vitro y en modelos experimentales han demostrado que los inhibidores de la mTOR producen un efecto sobre las células presentadoras de antígeno modulando la respuesta inmune innata.

Objetivos: Evaluar el efecto inmunomodulador de Everolimus (EVL) sobre la inmunidad innata mediante el análisis de citocinas pro y anti inflamatorias en pacientes trasplantados hepáticos estables tratados con EVL monoterapia, comparando el mismo perfil de citocinas en pacientes trasplantados hepáticos tratados con tacrolimus (TAC) monoterapia.

Métodos: Se han incluido un total de 23 pacientes trasplantados hepáticos estables (12 tratados con EVL y 11 tratados con TAC monoterapia) con un tiempo medio post-trasplante de 24 ± 6 meses. El perfil de citocinas evaluadas en sobrenadantes de cultivo tras estimulación mitogénica por ELISA fueron: IL-10, IL-17 e IFN- γ (en células T) e IL-12 (en monocitos).

Resultados: Los pacientes tratados con EVL monoterapia presentaron niveles de IL-12 significativamente más altos respecto al grupo de TAC ($10,98 \pm 3,64$ vs $7,3 \pm 3,81$, $p = 0,010$) mientras que la producción de IL-10 fue significativamente inferior ($201,2 \pm 56,4$ vs $297,58 \pm 48,6$, $p = 0,022$). Además los pacientes tratados con EVL presentaron un ratio IL12/IL10 significativamente más elevado ($p = 0,000$). Respecto a la producción de IL-17 e IFN- γ no se observaron diferencias estadísticamente significativas si bien los pacientes tratados con EVL presentaron niveles li-

geramente inferiores. Además analizamos el balance de la respuesta efectora/inflamatoria mediante los ratio IFN/IL12 e IL17/IL12 y los resultados mostraron ratios IFN/IL12 significativamente más bajos en el grupo de EVL ($384,5 \pm 29,71$ vs $946,79 \pm 25,57$, $p = 0,044$).

Conclusiones: Los resultados demuestran que pacientes trasplantados hepáticos estables tratados con EVL monoterapia presentan un incremento de la actividad inflamatoria respecto a los pacientes tratados con TAC monoterapia, si bien este incremento no se traduce en una mayor actividad aloreactiva. Estos datos pueden ser de utilidad en la elección del tratamiento inmunosupresor en trasplante hepático.

P-146. EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) DEL DONANTE COMO CONDICIONANTE DE LA NO VALIDEZ DEL INJERTO HEPÁTICO

A.F. Yunqueira, M. Senosiain, D. Rincón, A. Matilla, V. Catalina, G. Clemente, R. Bañares y M. Salcedo

Sección de Hepatología. CIBERhd. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción: La obesidad es un factor relacionado de forma variable con la no validez del injerto hepático y con la malfunción primaria, probablemente por su asociación con la enfermedad por depósito graso.

Objetivos: Evaluar el efecto del IMC del donante en la validez del injerto hepático, en un programa de TH de adulto (donante cadáver-muerte encefálica).

Métodos: Estudio retrospectivo de las ofertas hepáticas desde enero 2008-julio 2012. Injerto válidos: hígado finalmente implantado Vs no válido: desestimado para implante. Variables: donante: datos demográficos, antecedentes médicos (HTA, DM, IMC) y tóxicos (alcohol/tabaco), analíticos (AST, ALT, FA, GGT, Bb, Na, Hemograma, INR), ecografía (esteatosis), datos de la donación (causa de muerte, tiempo de UCI, parada cardíaca, hipotensión, soporte con drogas vasoactivas, oferta límite Vs ordinaria, cercanía del hospital generador). Se estratificó el IMC en tres categorías (< 20 , $20-30$, > 30), considerando obesidad si $IMC > 30$. Donantes: incluye 443 ofertas: 243 válidos (52,4%), y 211 no válidos (47,6%); la distribución por sexos: hombres 56,9% vs 65,2%, $p = 0,079$. Edad media: injertos válidos $59,72 \pm 17,111$ vs $62,46 \pm 15,037$, IC: 0,28-5,76. Estudio univariado: asociación con la validez del injerto: hipotensión (30,6% vs 40,4%, $p = 0,036$), esteatosis ecográfica (9,5% vs 17,5%, $p = 0,000$), parada cardíaca (11,7 vs 30,7%, $p = 0,017$), distancia > 250 Km en el 17,7% vs 23,2%, $p = 0,02$, IMC del donante (27,14 vs 28,70; IC 0,642-2,557) y datos analíticos: AST (49,67 vs 107,86; IC 27,52-88,86), ALT (45,77 vs 84,68 ; IC 14,45-63,37), FA (68,84 Vs 84,70; IC 1,94-29,79) y GGT (59,19 vs 92,52; IC 9,30-57,39). Mediante regresión logística se estudió la asociación entre la no validez del injerto e IMC ajustado por las variables descritas. Los casos con esteatosis diagnosticada por eco no fueron suficientes para realizar el análisis de regresión ya que numerosos centros generadores no realizan ecografía previa a la donación (130).

Resultados: La obesidad se asocia a no validez del injerto (OR 1,769 (IC: 1,112-2,816), $p = 0,016$. Al realizar el análisis ajustado por parada cardíaca, hipotensión del donante, cercanía del hospital del donante y parámetros bioquímicos (GGT y ALT), no se observaron modificaciones significativas en la asociación del IMC con la validez final del injerto, con OR ajustado de 1,736 (IC 0,991-3,04), $p = 0,054$).

Conclusiones: Los injertos hepáticos procedentes de donantes con un $IMC > 30$, tienen más riesgo de no ser válidos. Esta asociación es independiente del valor de GGT, ALT, del antecedente de parada cardíaca o hipotensión arterial del donante, así como de la distancia del hospital que oferta el injerto.

P-147. FUNCIÓN SEXUAL EN EL PACIENTE INCLUIDO EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

B. Rodríguez-Medina^a, A. Ramos-Prol^b, C. Satorres^a, V. Aguilera^a, M. García^a, A. Rubin^a, M. Prieto^a y M. Berenguer^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático; ^bUnidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Introducción: La función sexual (FS) es un área compleja de la conducta humana con gran impacto en la calidad de vida. A pesar de su relevancia, rara vez se evalúa en los pacientes cirróticos. Los estudios publicados son escasos y heterogéneos. El objetivo de este estudio fue evaluar la FS de pacientes con enfermedad hepática terminal en lista de espera para trasplante hepático (TH), determinar los factores asociados a la misma y compararla con un grupo control de similar edad y mismo sexo.

Métodos: Estudio prospectivo controlado en el que se incluyeron a los pacientes incluidos en lista de espera para TH en el Hospital La Fe (Valencia) en el período Enero-Noviembre del 2011. Se entregaron tres tipos de cuestionarios: 1) Changes in sexual functioning questionnaire (CSFQ), para evaluar la calidad de la vida sexual; 2) Short Form 36 Health Survey (SF-36), para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud; 3) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), para evaluar estados de depresión y ansiedad en pacientes de servicios hospitalarios no psiquiátricos. Además, se recogieron datos clínicos y analíticos incluyendo un perfil hormonal específico. El grupo control, de similar edad (± 5 años) y mismo sexo, recibió los mismos cuestionarios que el grupo pacientes.

Resultados: Se incluyeron 53,68% hombres con una mediana de MELD 18, y se compararon con 25 controles. En ambos sexos, el 96% presentaban disfunción sexual (DS) vs el 56% del grupo control ($p < 0,01$). La DS fue más grave en pacientes de mayor edad (> 50 años), aquellos que recibían tratamiento con espironolactona y los que presentaban síntomas de ansiedad. La calidad de vida fue significativamente peor respecto al grupo control. El análisis de hormonas sexuales mostró un predominio de hipogonadismo central e hiperestrogenemia en la mayoría de los hombres. Además, los niveles de DHEA-S, un andrógeno débil de síntesis suprarrenal, fueron anormalmente bajos en el 97% de los hombres. La mayoría de las mujeres estaban en fase posmenopáusica (88%). Sin embargo, la dos mujeres (12%) en edad reproductiva presentaban amenorrea. Los bajos niveles de colesterol total y fraccionado, precursores de las hormonas sexuales, mostraron una correlación significativa con los bajos niveles de testosterona total y libre, el índice de andrógenos libres, SHBG y DHEA sulfato.

Conclusiones: La DS en el paciente cirrótico, una condición infraestimada, tiene una elevada prevalencia en aquellos con enfermedad avanzada incluidos en lista de espera. Se trata, probablemente, de un factor clave en el deterioro de la calidad de vida típico de estos pacientes. Los factores asociados con el empeoramiento de la FS incluyen la edad avanzada, el uso de espironolactona y la presencia de ansiedad. Además del hipogonadismo central predominante, los reducidos niveles de DHEA, posiblemente debido a la disfunción adrenal, es un aspecto que merece investigación adicional: la DS podría ser, en parte, una manifestación más del "síndrome hepatoadrenal" recientemente descrito en el paciente cirrótico.

P-148. DONACIÓN HEPÁTICA TRAS MUERTE ENCEFÁLICA. MODELO PREDICTIVO DE VALIDEZ DEL ÓRGANO A PARTIR DE LOS DATOS PROPORCIONADOS EN LA OFERTA DE DONACIÓN

A.F. Yunquera^a, M. Senosiain^a, D. Rincón^a, A. Matilla^a, V. Catalina^a, G. Clemente^a, R. Bañares^a y M. Salcedo^a

Sección de Hepatología. CIBERehd. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción: La desproporción entre indicación de trasplante hepático (TH) y disponibilidad de injertos ha expandido los criterios de valoración de donantes, requiriendo un consumo de recursos para valorar injertos que finalmente son desestimados para el TH.

Objetivos: Analizar la donación hepática en un programa de TH de adulto, y desarrollar un modelo predictivo sobre la validez del órgano a partir de los datos proporcionados desde la Coordinación de TH.

Métodos: Estudio descriptivo-retrospectivo de las ofertas hepáticas (donante cadáver-muerte encefálica: enero 2008-julio 2012). Válidos: hígados implantados Vs no válidos: desestimados para implante por datos analíticos y clínicos del donante, tras valoración de visu por el cirujano, o tras biopsia. Variables: donante: datos demográficos, antecedentes médicos (HTA, DM, IMC), tóxicos (alcohol/tabaco), analíticos (AST/ALT, FA, GGT, Bb, Na, hemograma, INR), ecografía (esteatosis); donación (causa muerte, tiempo UCI, parada cardíaca, hipotensión, drogas vasoactivas, oferta límite, cercanía del hospital generador). Se incluyen 443 ofertas: 243 válidos (52,4%) y 211 no válidos (47,6%); se realiza un análisis univariado y un modelo predictivo con regresión logística sobre la validez del injerto; la validación se analizó con curva ROC.

Resultados: Donantes de injertos válidos vs no válidos: no hay diferencias en distribución por sexos (hombres 56,9% vs 65,2%), edad: $59,7 \pm 17,1$ vs $62,5 \pm 15,0$; Variables asociadas a validez vs no validez hipotensión (30,6% vs 40,4%, $p = 0,04$) esteatosis ecográfica (9,5% vs 17,5%, $p = 0,000$), parada cardíaca (11,7% vs 30,7%, $p = 0,017$), distancia > 250 Km del centro generado (17,7% vs 23,2%, $p = 0,02$), IMC 27,4 vs 28,70 (IC: 0,6-2,6), AST 49 vs 107 (IC: 27,5-88,9), ALT 45,8 vs 84,7 (IC 14,6-63,4), FA 68,8 vs 84,7 (IC 1,9-29,8) y GGT 59,2 vs 92,5 (IC 9,3-57,4). Análisis multivariado: la esteatosis y la FA se descartan del modelo por falta de este dato en 130 y 162 donantes. La edad del donante se incluye por relevancia clínica. Modelo predictivo: $-1,365 + 0,002 \times \text{GGT} + 0,047 \times \text{IMC} + 0,003 \times \text{AST} + 0,001 \times \text{ALT} - 0,802 \times 1$ (si < 250 Km del hospital) $-0,3 \times 1$ (si > 250 del hospital) $-0,551 \times \text{parada cardíaca} - 0,436 \times \text{hipotensión} + 0,012 \times \text{Edad del donante}$. Área ROC: 0,69 (IC 0,63-0,75). Se eligió punto de corte de máxima especificidad para no descartar injertos hepáticos que pudieran ser válidos (0,329; S = 39% y ES = 83%).

Conclusiones: Los datos de la coordinación proporcionan una estimación modesta de la validez del injerto. La realización de ecografía de manera sistemática, para valoración de esteatosis, tal vez permita el desarrollo de un mejor modelo predictivo.

P-149. TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B: ANÁLISIS DE 145 CASOS DE UN SOLO CENTRO

S. Lens^{a,c}, M. Bonacci^b, A. Rimola^{a,c}, M. Navasa^{a,c}, J.C. García-Valdecasas^{c,d}, X. Forns^{a,c} y A. Mas^{a,c}

^aUnidad de Hepatología. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Hospital Clínic de Barcelona. España.

^bHospital Clínic de Barcelona. España.

^cCIBERehd.

^dCirugía Hepática y Trasplante. Hospital Clínic de Barcelona. España.

Introducción: El virus de la hepatitis B (VHB) es una indicación de trasplante hepático tanto en su forma fulminante como por las complicaciones derivadas de la infección crónica. Desde el uso de la gammaglobulina hiperinmune (HBIG) y los antivirales ha disminuido sustancialmente la recidiva de la hepatitis B en el injerto.

Objetivos: Evaluar la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados por VHB y los factores asociados a la pérdida del injerto.

Métodos: Se recogieron datos clínicos y demográficos de los trasplantes realizados por VHB en nuestro centro desde el año 1989

hasta el 2012 incluyendo el tipo de profilaxis anti-VHB. Se realizó seguimiento de estos pacientes hasta la actualidad, analizando la recidiva de la hepatitis B, la supervivencia del injerto y del paciente.

Resultados: Se llevaron a cabo 145 trasplantes, 72% varones con edad media de 44 años (rango 16-66). Las indicaciones principales del trasplante fueron: hepatitis fulminante (20%), cirrosis hepática (52%), hepatocarcinoma (21%) y retrasplante (7%). Un 15% presentaban coinfección por VHC y un 16% por VHD. En los pacientes con cirrosis el 7% eran Child A, el 35% B y el 57% C. En el momento del TH el 80% de los pacientes tenían el DNA-VHB indetectable. Tan sólo un 19% eran HBeAg positivo, pero en este grupo el DNA-VHB fue detectable en un 57% de los mismos. En la fase pre-TH el 44% no recibieron tratamiento específico contra VHB, mientras que un 5% se trataron con interferón, un 30% con lamivudina y un 21% con otros antivirales. Las pautas de profilaxis post-TH en los diferentes periodos de tiempo fueron: 1989-1990 no profilaxis (2%), entre 1990-1992 HBIG sólo en fase anhepática (11%), entre 1992-2001 HBIG de mantenimiento post-trasplante (36,6%) y a partir de 2001 hasta la fecha HBIG+lamivudina u otros antivirales (50,3%). Durante el seguimiento, en 18 pacientes (12%) el HBsAg reapareció o persistió detectable (entre 0 y 4 años postTH); el 83% de ellos habían sido trasplantados antes del 2001 y el 39% eran HBeAg positivo antes del TH. La supervivencia de los pacientes a los 5, 10 y 15 años del TH fue de 83%, 77% y 72% y la del injerto de 79%, 75% y 68%, respectivamente. Los factores relacionados con una menor supervivencia del injerto fueron la presencia de HBeAg en el momento del trasplante y la indicación por hepatitis fulminante (log-rank < 0,002 en ambos casos). De hecho, la supervivencia del injerto a los 5, 10 y 15 años fue de 85%, 81% y 76% para pacientes con cirrosis o carcinoma hepatocelular y de 58%, 54%, 41%, respectivamente, para los fulminantes ($p < 0,001$).

Conclusiones: La supervivencia de los pacientes trasplantados por VHB es muy buena a largo plazo, especialmente en aquellos pacientes cuya indicación no es una hepatitis fulminante. La recidiva de la hepatitis B es muy baja, especialmente desde la introducción de antivirales en las pautas de profilaxis.

P-150. CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS POR CIRROSIS CRIPTOGÉNICA. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE HEPÁTICO DE LAS CIRROSIS SECUNDARIAS A ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA Y LAS CIRROSIS ENÓLICAS

B. Castelló, V. Aguilera, M. Berenguer, M. García, A. Rubín, S. Benlloch y M. Prieto

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

Introducción: La cirrosis secundaria a una enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) supone una indicación de trasplante hepático (TH) poco frecuente, siendo en muchos casos una causa no reconocida de cirrosis criptogénica (CC). Su frecuente asociación con las distintas características del síndrome metabólico genera cierta preocupación sobre el pronóstico post-trasplante de estos pacientes. Nuestro objetivo es comparar la evolución post-trasplante hepático de estos pacientes y los pacientes trasplantados por cirrosis enólica desde el punto de vista de supervivencia, complicaciones metabólicas y desarrollo de complicaciones cardiovasculares con un seguimiento postrasplante a medio plazo.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente los pacientes sometidos a TH por cirrosis criptogénica en nuestro centro, desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2006 (caracterizando aquellos con fenotipo de EHDG subyacente no diagnosticada), así como un grupo de pacientes trasplantados por cirrosis enólica (OH)

apareados por edad, sexo y fecha de trasplante hepático en una relación 1:2, con un seguimiento mínimo posible de 5 años post-trasplante. Se realizó un análisis comparativo (casos y controles) del subgrupo que fenotípicamente correspondía a una cirrosis por EHDG y su subgrupo de pacientes trasplantados por cirrosis enólica apareados (relación 1:2) en relación a las características basales y a la evolución post-TH.

Resultados: Un 72% de los TH por CC (18 de 25 pacientes) correspondían a pacientes trasplantados por una cirrosis hepática secundaria a EHDG. El porcentaje de pacientes trasplantados por EHDG aumentó en el último periodo analizado (0,8% desde 1997 hasta 2001 al 2,7% desde 2002 hasta 2006). La prevalencia de hepatocarcinoma (CHC) pre-trasplante en los pacientes con EHDG fue mayor que en los pacientes con cirrosis OH (38,9% vs 2,8% respectivamente [$p = 0,001$]). La incidencia de sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, hiperuricemia, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular a los 5 años post-trasplante fue prácticamente idéntica en el grupo de pacientes TH por EHDG y TH por OH. El tabaquismo fue más prevalente en los pacientes TH por OH (14,6% frente a un 0% en TH por EHDG). La supervivencia a los 5 años post-TH fue mayor en los TH por EHDG que en TH por OH (83,3% vs 72,2%) aun sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,21$). La principal causa de mortalidad en los TH por EHDG fue la recidiva de CHC.

Conclusiones: La mayoría de pacientes trasplantados por CC en nuestro centro corresponden a una cirrosis secundaria a EHDG. La prevalencia de CHC es mayor en estos pacientes que en los TH por OH. El desarrollo de complicaciones metabólicas, enfermedad cardiovascular y supervivencia al quinto año post-TH fue similar a los pacientes trasplantados por cirrosis OH.

P-151. RELACIÓN DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA DETERMINADA CON FIBROSCAN® CON LA DISFUNCIÓN GRAVE DEL INJERTO HEPÁTICO EN EL PERIODO PRECOZ POSTRASPLANTE

J. Jurado García^a, P. Ruiz Cuesta^a, S. Marín Pedrosa^a, A. Luque Molina^b, P. Barrera Baena^a, G. Costán Rodero^a, J.C. Pozo Laderas^c, A. Poyato González^a, E. Fraga Rivas^a, J.L. Montero Álvarez^a y M. de la Mata García^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. IMIBIC. CIBERehd;

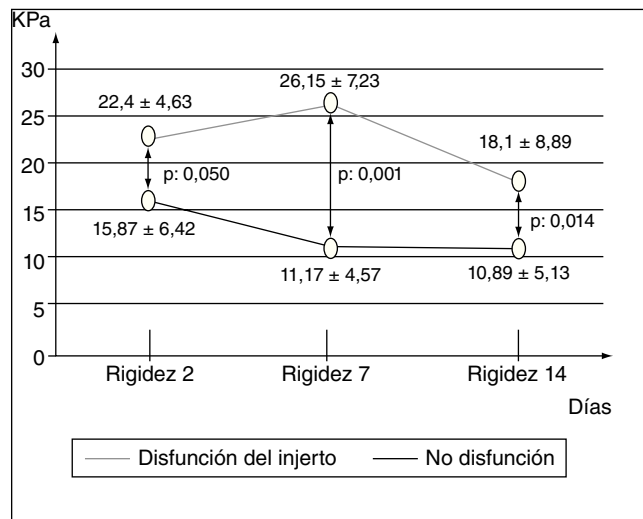
^bServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo; ^cUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción: La medición de rigidez hepática mediante Fibroscan® es útil en la evaluación no invasiva de fibrosis hepática en la recidiva C postrasplante hepático. ¿Se relaciona la elasticidad hepática en el periodo postrasplante con las complicaciones postrasplante precoces del injerto?

Objetivos: Determinar la elasticidad hepática en los primeros días postrasplante mediante Fibroscan® para explorar su posible relación con la aparición de complicaciones postoperatorias del injerto.

Métodos: Estudio prospectivo de pacientes sometidos a trasplante hepático (excluidos retrasplante y fallo hepático agudo) entre 04/2011 y 04/2012, con la medición de elasticidad hepática mediante Fibroscan® (KPa) en los días 2, 7 y 14 postrasplante, así como determinación de variables analíticas, histológicas y hemodinámicas.

Resultados: 54 pacientes incluidos, 42 (77,8%) eran varones, la edad media alcanzó los 53,6 \pm 8,1 años. De ellos, 44 tenían al menos, mediciones en 2 días diferentes. La rigidez hepática en los días 2, 7 y 14 postrasplante fue diferente de forma significativa: 16,4 \pm 6,5, 12,6 \pm 6,5 ($p = 0,002$) y 11,7 \pm 6,2 KPa ($p = 0,001$) respectivamente. No hubo diferencias significativas según etiología, indicación,



estadio funcional pretrasplante, lesión de preservación, esteatosis del injerto, tiempo de isquemia, valores analíticos ni hemodinámicos. En 6 pacientes se diagnosticó disfunción grave del injerto y en ellos los valores de rigidez fueron significativamente más elevados en el día 2, 7 y 14 postrasplante ($22,4 \pm 4,6$ vs $15,8 \pm 6,4$; $p: 0,05$, $26,1 \pm 7,2$ vs $11,1 \pm 4,5$; $p: 0,001$, $18,1 \pm 8,8$ vs $10,8 \pm 5,1$; $p: 0,014$) (fig.). En el día 7, los pacientes con infección e insuficiencia renal presentaron mayor rigidez del injerto ($15,7$ vs $10,8$, $p: 0,02$ y $14,6$ vs $9,4$, $p: 0,01$ respectivamente).

Conclusiones: La elasticidad hepática determinada con Fibroscan® puede ser una técnica diagnóstica complementaria en el diagnóstico de la disfunción grave del injerto. No obstante son necesarios más estudios para demostrar su utilidad en esta indicación.