

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

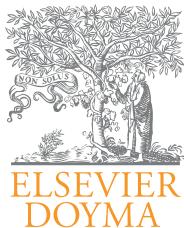
Madrid, 19-21 de febrero de 2014

JUNTA DIRECTIVA DE LA AEEH

<i>Presidente:</i>	Dr. Jaime Bosch Genover
<i>Vicepresidente:</i>	Dr. Agustín Albillos Martínez
<i>Secretario:</i>	Dr. José Luis Calleja Panero
<i>Vicesecretario:</i>	Dr. Javier Crespo García
<i>Tesorero:</i>	Dr. José Francisco Such Ronda
<i>Vocales:</i>	Dra. María Varela Calvo Dra. María Carlota Londoño Dra. Marina Berenguer Hayden Dr. Carlos Guarner Aguilar Dr. Manuel Hernández-Guerra

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH

Dra. Inmaculada Fernández
Dr. Alejandro Forner
Dr. José Ignacio Herrero
Dra. Elba Llop Herrera
Dr. Manuel Morales
Dr. Manuel Rodríguez Perálvarez



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 19-21 de febrero de 2014

Sesión Oral 1

Moderadores: Esther Molina (Santiago de Compostela) y Pablo Bellot (Alicante)

ROL DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN KLF2 EN LA FIBROSIS Y LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL HEPÁTICA DE LA CIRROSIS

G. Marrone^a, R. Maeso-Díaz^a, G. García-Cardena^b, J.C. García-Pagán^a, J. Bosch^a y J. Gracia-Sancho^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bCenter for Excellence in Vascular Biology, Harvard Medical School, Boston, MA, EEUU.

Introducción: El factor de transcripción KLF2 media los efectos beneficiosos de las estatinas sobre el endotelio hepático y determina de manera paracrina una mejora en el fenotipo de las células hepáticas estrelladas (CHE). Mediante el uso de estrategias farmacológicas y vectores adenovirales que incrementan la expresión de KLF2, el presente estudio tiene como objetivo averiguar el papel de KLF2 en la modulación del fenotipo de CHE y en la disfunción endotelial hepática en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* de cirrosis.

Métodos: *In vitro:* El fenotipo de activación fue evaluado en CHE humanas activadas (LX-2) y en CHE procedentes de ratas cirróticas, tratadas con el inductor de KLF2 simvastatina, o vehículo, durante 24h y 3 días, en presencia o ausencia de inhibidores de KLF2 (shKLF2 y mevalonato). En experimentos adicionales, se analizó el fenotipo de CHE activadas humanas y murinas incubadas con adenovirus codificante para KLF2 o Ad-control (10 MOI). *In vivo:* Ratas con cirrosis por inhalación de CCl4 durante 10 semanas recibieron Ad-KLF2 o Ad-control (10e11 pfu) y tras 3 días se caracterizó el fenotipo fibrótico hepático (tinción roja de sirio y evaluación de a-SMA) y endotelial (vía de eNOS). Además, fueron evaluados los siguientes parámetros hemodinámicos: presión arterial media (MAP), presión portal (PP) y flujo sanguíneo portal (PBF). Se evaluó la función endotelial hepática como respuesta al vasodilatador dependiente del endotelio acetilcolina.

Resultados: Células hepáticas estrelladas tratadas con simvastatina mostraron una mejora KLF2-dependiente en su fenotipo, reflejada como una reducción del marcador de activación a-SMA en comparación con células-vehículo (-77% LX-2; -89% CHE). Los efectos beneficiosos de KLF2 se confirmaron en CHE incubadas con Ad-KLF2 (-61% en a-SMA). Ratas cirróticas infectadas con Ad-KLF2 mostraron un aumento en la expresión hepática de KLF2 en comparación con las ratas infectadas con Ad-control. La sobreexpresión de KLF2 se asoció a una reducción marcada y significativa de la fibrosis hepática (-42%) y de la expresión de a-SMA (-55%). La mejora del fenotipo de las CHE, dependiente de KLF2, se acompañó de una disminución de la PP (-15%), sin cambios en el PBF, lo que sugiere una reducción de la resistencia vascular hepática. No se encontraron cambios en la MAP. La inducción de la expresión de KLF2 se asoció también con una mejora significativa de la disfunción endotelial, medida como respuesta a acetilcolina y expresión de eNOS.

Conclusiones: La sobreexpresión hepática de KLF2 mejora significativamente la fibrosis hepática, la disfunción endotelial y la presión portal en la cirrosis, sin cambios en la hemodinámica sistémica. Teniendo en cuenta nuestros resultados previos y el presente estudio, identificamos KLF2 como la molécula clave que media los efectos beneficiosos de las estatinas sobre la fibrosis y la disfunción endotelial hepática en la cirrosis.

LA COPEPTINA PLASMÁTICA ES UN BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

E. Solà^a, R. Moreira^a, C. Elia^a, P. Ruiz^a, E. Rodríguez^a, R. Barreto^a, R. Cela^a, I. Graupera^a, X. Ariza^a, M. Morales-Ruiz^b, J. Fernández^a, W. Jiménez^b, V. Arroyo^a y P. Ginès^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción y objetivos: La liberación de vasopresina (AVP) de la neurohipófisis en la cirrosis se estima mediante sus niveles circulantes. Sin embargo, su medición es difícil por su inestabilidad en plasma y la complejidad de la técnica. La copeptina es un péptido no funcional del extremo C-terminal del precursor de la AVP, que se

libera al plasma junto con la AVP, pero que es más estable y fácil de medir. Los valores de copeptina tienen valor pronóstico en algunas enfermedades, pero la información en la cirrosis es limitada. La copeptina puede tener valor pronóstico en la cirrosis porque puede reflejar el grado de alteración de la hemodinámica sistémica y de la función renal. El objetivo del estudio fue evaluar el papel de la copeptina plasmática como biomarcador pronóstico en la cirrosis.

Métodos: Estudio prospectivo de 324 pacientes consecutivos con cirrosis (edad 60 ± 11 años, 66% varones, 56% cirrosis alcohólica, MELD 16 ± 9 , Child-Pugh 9 ± 2) evaluados de forma ambulatoria ($n = 59$) o ingresados por complicaciones de la enfermedad ($n = 265$). En el momento de la inclusión se determinaron variables clínicas y analíticas, así como los niveles de AVP y copeptina plasmáticas. Las variables principales de valoración fueron una variable combinada de complicaciones de la cirrosis (encefalopatía, infecciones, hemorragia digestiva, ascitis, insuficiencia renal o shock) durante los 3 meses posteriores a la inclusión así como la supervivencia a los 3 meses.

Resultados: Los niveles de copeptina plasmática fueron significativamente más elevados en pacientes con cirrosis descompensada que en pacientes con cirrosis compensada (29 ± 44 vs 6 ± 6 ; $p < 0,001$), y se correlacionaron directamente con los niveles de AVP ($r = 0,61$, $p < 0,0001$), actividad renina plasmática ($r = 0,50$, $p < 0,0001$, $n = 59$), creatinina sérica ($r = 0,57$, $p < 0,0001$) y MELD ($r = 0,42$, $p < 0,0001$). El 78% de los pacientes desarrolló complicaciones durante el seguimiento. Un modelo de regresión logística que incluyó variables individuales demostró que la copeptina plasmática y la concentración sérica de sodio son factores predictivos independientes del desarrollo de complicaciones de la cirrosis (los niveles de copeptina y sodio en pacientes que desarrollaron y no desarrollaron complicaciones fueron: 33 ± 49 vs 15 ± 19 pmol/mL y 134 ± 5 vs 136 ± 5 mEq/L, respectivamente; $p < 0,05$). De los 324 pacientes, 68 fallecieron (21%) y 19 (6%) fueron trasplantados durante el seguimiento. El modelo multivariado con mejor valor predictivo para la supervivencia a 3 meses incluyó la concentración sérica de sodio, el Child-Pugh, los leucocitos y la copeptina plasmática.

Conclusiones: Los niveles plasmáticos de copeptina se hallan elevados en pacientes con cirrosis descompensada y se correlacionan con los niveles de vasopresina y la disfunción circulatoria y renal. Los niveles de copeptina plasmática son un factor predictivo independiente de progresión de la cirrosis y de supervivencia a corto plazo.

PROTEÍNAS DE FUSIÓN COMO DIANAS TERAPÉUTICAS EN COLANGIOPAPILOMA INTRAHEPÁTICO

A. Moeini^a, D. Sia^{a,b,c}, B. Losic^b, K. Revill^b, K. Hao^b, L. Cabellos^b, Z. Zhongyang^b, Y. Hoshida^b, S. Roayaie^b, S.N. Thung^b, M.E. Schwartz^b, S. Waxman^b, V. Mazzaferro^c, E. Schadt^b y J.M. Llovet^{a,b,d}

^aLaboratori de Recerca Translacional d'Oncologia Hepàtica, BCCL, IDIBAPS, Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona.

^bPrograma de Cáncer de Hígado del Mount Sinai, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, NY, EEUU. ^cUnidad de Cirugía Gastrointestinal y Trasplante hepático, Istituto Nazionale dei Tumori, Milán, Italia. ^dInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción: El colangiocarcinoma intrahepático (CCI) es el tumor hepático primario más prevalente después del hepatocarcinoma y su incidencia está aumentando mundialmente. La resección quirúrgica es la única terapia curativa, pero la mayoría de pacientes se diagnostican en estadios avanzados cuando sólo pueden recibir tratamientos paliativos. No se han aprobado aun terapias moleculares para el CCI, siendo ésta una necesidad terapéutica de

primer orden. Las proteínas de fusión son reconocidas dianas terapéuticas en cáncer (ej. melanoma y cáncer de pulmón).

Objetivos: Identificar eventos de fusión génica relevantes en la patogénesis del CCI y como potentes dianas terapéuticas.

Métodos: Se analizaron 114 muestras de CCI. Para la identificación de eventos de fusión, se secuenció el ARN (HiSeq2000sequencer) de 7 pares de tejido fresco (tumoral/adyacente). Los resultados se validaron en 107 muestras de tejido parafinado por RT-PCR y secuenciación de Sanger. Para la identificación de los eventos de fusión, las secuencias de cADN se analizaron por el método "Tophat-fusion" y se seleccionaron en base al número de lecturas obtenidas en la pareja de genes afectados, validado por RT-PCR, FISH y secuenciación. Asimismo, en las muestras positivas para el evento de fusión se realizó secuenciación de genoma completo (SGC) (illuminaHiSeq2000) para determinar los puntos de ruptura en el ADN. Para la validación funcional, se transfectaron células 293T de forma estable sobreexpresando el gen de fusión seleccionado y se evaluó la producción de la proteína oligomérica por western-blot.

Resultados: Se identificó una traslocación intercromosomal en un paciente generando un gen de fusión entre FGFR2 (receptor tirosina quinasa oncogénico) y PPHLN1 (gen implicado en la diferenciación epitelial). Este evento se detectó en la muestra tumoral mediante 149 lecturas simples que contenían el punto de unión entre el exón 19 de FGFR2 y el exón 4 de PPHLN1. Se verificó que los primeros 19 exones de FGFR2 se encontraban en el extremo 5' del gen de fusión sin alterar la pauta de lectura generando el dominio quinasa de forma intacta. SGC demostró la presencia de una traslocación cromosómica invertida entre 2 cromosomas (Cr10 y Cr12) determinando el punto exacto de ruptura. El análisis por RT-PCR y secuenciación en 107 muestras de ICC reveló que el 17% de los pacientes presentaban la misma alteración. Asimismo, un 38% de pacientes mostraron otro evento de fusión similar descrito anteriormente, FGFR2-BICC1. La integración de los resultados mostró que el 45% de las muestras CCI presentaban eventos de fusión implicando el gen FGFR2. La validación funcional in vitro, demostró que la presencia de PPHLN1 provoca la activación constitutiva del receptor FGFR2.

Conclusiones: Se han descubierto dos proteínas de fusión que incluyen la quinasa FGFR2 en el 45% de los pacientes de CCI. Este hallazgo puede representar una nueva diana de terapias moleculares en CCI.

DIFERENTE RESPUESTA HEMODINÁMICA A β -BLOQUEANTES DURANTE LA PROGRESIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN LA CIRROSIS COMPENSADA

C. Villanueva^{a,b}, A. Albillos^{a,c}, J. Genescà^{a,d}, J.G. Abraldes^{a,e}, J.L. Calleja^a, C. Aracil^g, R. Bañares^{a,h}, R. Morillas^{a,i}, M. Poca^{a,b}, B. Peñas^{a,c}, S. Agustín^{a,d}, J.C. García-Pagán^{a,e}, O. Pavel^{a,b} y J. Bosch^{a,e}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bHospital Sant Pau, Barcelona.

^cHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^dHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^eServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. ^fServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

^gHospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. ^hHospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁱServicio de Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: En pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal (HP) los β -bloqueantes no cardio-selectivos son útiles para prevenir la hemorragia varicosa, pero no lo son cuando no hay varices para prevenir su desarrollo, lo que sugiere que la respuesta depende de la etapa evolutiva de la HP. El presente estudio fue dirigido a caracterizar el perfil hemodinámico de cada etapa evo-

lutiva de la HP en la cirrosis compensada y la respuesta a β -bloqueantes de acuerdo al estadio evolutivo.

Métodos: En 244 pacientes con cirrosis sin descompensación previa, se efectuó un estudio hemodinámico en el que, entre otros, se determinó el gradiente de presión portal (GPP) antes y después de la administración de propranolol IV (0,15 mg/kg). 194 pacientes tenían HP clínicamente significativa (HPCS), definida por un GPP = 10 mmHg, ya sea sin varices (n = 80) o con varices pequeñas (n = 114), mientras que 50 pacientes tenían HP-incipiente, definida por un GPP de 6,0-9,5 mmHg.

Resultados: Los pacientes con HP-incipiente tenían menor rigidez hepática (elastografía transitoria 20 ± 7 vs 30 ± 14 kPa, $p < 0,001$), mejor función hepática (MELD $5,4 \pm 2,1$ vs $6,5 \pm 2,6$, $p < 0,001$), menos colaterales porto-sistémicas por ecografía (2% vs 15%; $p = 0,01$), esplenomegalia (43% vs 63%; $p = 0,01$) y mayor recuento plaquetar (140 ± 48 vs 104 ± 47 ; $p < 0,001$) que los pacientes con HPCS. Los pacientes con HP-incipiente tenían además menor gasto cardíaco ($3,3 \pm 0,9$ vs $2,8 \pm 0,5$ L/min.m 2 ; $p < 0,01$). La respuesta del GPP a la administración de propranolol fue significativa en ambos grupos, con descensos de $14,7 \pm 4$ a $12,2 \pm 5$ mmHg en pacientes con HPCS ($p < 0,01$) y de $7,3 \pm 1$ a $6,6 \pm 1$ mmHg en aquellos con HP-incipiente ($p < 0,01$). Dicho descenso fue más marcado en el grupo con HPCS ($-16 \pm 12\%$ vs $-8 \pm 9\%$; $p < 0,01$). Asimismo, la frecuencia con que el GPP disminuyó $> 10\%$ del valor basal fue mayor en pacientes con HPCS (69% vs 36%; $p < 0,001$). Lo mismo ocurrió para descensos $> 20\%$ (40 vs 12%; $p < 0,001$) y $> 30\%$ (14% vs 0; $p = 0,002$). Un 28% de pacientes con HPCS redujeron el GPP a < 10 mmHg. Cuando los pacientes con HPCS se dividieron de acuerdo con la presencia de varices, se mantuvo una gradación progresiva entre HP-incipiente, HPCS sin varices y HPCS con varices en relación a GPP, gasto cardíaco y función hepática. Entre pacientes con HPCS sin y con varices no hubo diferencia en la respuesta del GPP a β -bloqueantes ni en los marcadores indirectos de HP.

Conclusiones: La progresión de la HP en la cirrosis compensada se acompaña de un deterioro progresivo de la función hepática y los marcadores indirectos de HP, junto con la aparición de circulación hiperdinámica. La respuesta del GPP a β -bloqueantes no selectivos es significativamente inferior en pacientes con HP-incipiente, sugiriendo que dichos fármacos no tienen potencial en estadios iniciales de la HP, pero sí en la prevención de la descompensación de la cirrosis en pacientes con HPCS.

EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS POR HEPATITIS C CON RECURRENCIA LEVE DE LA ENFERMEDAD AL AÑO DEL TRASPLANTE: RESULTADOS DE UNA COHORTE UNICÉNTRICA DE 187 PACIENTES

M. Gambato^a, G. Crespo^a, M.C. Londoño^a, Z. Mariño^a, J.A. Carrión^a, J. Boscha^a, R. Miquel^b, M. Navasa^a y X. Fornas^a

^aServicio de Hepatología; ^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS.

Introducción y objetivos: Los pacientes trasplantados por el virus de la hepatitis C (VHC) que desarrollan fibrosis significativa, hipertensión portal o elevación de la rigidez hepática al año del trasplante hepático (TH) (recurrencia grave de la hepatitis C) tienen un alto riesgo de pérdida de injerto si el VHC no se consigue erradicar. Sin embargo, la historia natural a largo plazo de los pacientes con recurrencia leve o fibrosadores lentos no ha sido suficientemente descrita. Nuestro objetivo fue explorar la evolución de la recurrencia leve de la hepatitis C post-TH, estudiando el desarrollo de enfermedad hepática avanzada y la supervivencia asociada a la recurrencia.

Métodos: Se incluyeron 187 pacientes trasplantados entre 1999 y 2012 con una recurrencia leve de la hepatitis C al año del TH (F0-

1, GPVH < 6 mmHg, y/o Fibroscan $< 8,7$ kPa). Se recogieron las características basales de receptor y donante y las variables del primer año post-TH y se evaluaron la pérdida de injerto durante el seguimiento y la progresión a fibrosis en puentes/cirrosis (F3-4, GPVH = 10 mmHg o rigidez hepática = 14 kPa), así como los factores asociados a dicha progresión.

Resultados: El tiempo medio de seguimiento fue de 80 meses tras el TH. La probabilidad acumulada de perder el injerto relacionada con VHC fue 3% y 11% a los 5 y 10 años del TH, respectivamente. La probabilidad acumulada de desarrollar fibrosis en puentes/cirrosis por VHC fue del 23% a los 5 años y del 37% a los 10 años post-TH. En el análisis univariado, la edad del donante ($p = 0,02$), la GGT ($p = 0,002$) a los 12 meses del TH, el valor de rigidez hepática a los 18 meses del TH ($p < 0,001$) y la infección por CMV durante el primer año ($p = 0,001$) se asociaron con la progresión de la recurrencia por VHC.

Conclusiones: El pronóstico a largo plazo de los pacientes transplantados por VHC con recurrencia leve al año del TH es excelente, y la pérdida de injerto secundaria a progresión de la enfermedad infrecuente. No obstante, en una proporción no despreciable de ellos la enfermedad progresiona a fibrosis en puentes/cirrosis. La rigidez hepática a los 18 meses del TH, junto a otras variables simples al año del trasplante, puede contribuir a la identificación precoz de estos pacientes, que requerirían una monitorización más frecuente. Asimismo, estas variables serían de ayuda para seleccionar precozmente a aquellos individuos que más se beneficiarían de los nuevos tratamientos antivirales.

EFICACIA A LARGO PLAZO DE TENOFOVIR EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS Y NAÏVE REGISTRADOS EN LA PLATAFORMA CIBERHEP

D. Tabernero^{a,b}, J.M. Sánchez-Tapias^{a,c}, J.L. Calleja^d, V. Moreira^e, M.L. Manzano^f, J. Crespo^g, J.M. Pascasio^h, C.M. Fernándezⁱ, A. Aguirre^j, J.C. Erdozain^k, B. Piñeras^l, E. Suárez^m, D. Morenoⁿ, F. Gea^ñ, M. Fernández-Bermejo^o, P. Sánchez-Pobres^p, B. de Cuenca^q, M. Rivero^r, J.J. Moreno^s, M. Buti^{a,b} y Grupo colaborativo de la base de datos CIBERHEP CIBERehd-AEEH

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^cHospital Clínic de Barcelona. ^dHospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ^eHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^fHospital Universitario 12 de octubre, Madrid. ^gHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^hHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

ⁱHospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^jHospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. ^kHospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. ^lHospital Universitario de Fuenlabrada. ^mHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

ⁿHospital Universitario de Móstoles. ^ñHospital Universitario La Paz, Madrid. ^oHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^pHospital Clínico San Carlos, Madrid. ^qHospital Infanta Cristina, Parla.

^rHospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey. ^sHospital General de Segovia.

Introducción: Existen pocos datos a largo plazo sobre los efectos del tratamiento con tenofovir (TDF) en pacientes previamente tratados con otros antivirales orales (NUCs). Los datos de la plataforma CIBERHEP han sido analizados para evaluar la eficacia de TDF en estos pacientes y compararlos con pacientes que no habían sido previamente tratados (“naïve”).

Métodos: Desde enero de 2011 hasta octubre de 2013 se han registrado datos de 566 pacientes en tratamiento con TDF. Se ha evaluado la eficacia del tratamiento mediante los niveles de ADN-

VHB y ALT y la pérdida de HBeAg y HBsAg entre la muestra basal y a 192 semanas de tratamiento.

Resultados: Se han analizado un total de 383 pacientes después de excluir 183 con datos incompletos basalmente. De estos pacientes 204 (53%) habían recibido tratamiento previamente (TP) y 179 (47%) eran “naïve”. Basalmente, los pacientes del grupo TP eran 143 (70%) varones, mediana de edad 47 (87-27), 173 (85%) caucásicos, 44 (22%) HBeAg positivo, mediana ADN-VHB 2,3 (1,0-8,9) logUI/mL y de ALT 31 (6-1.106) UI/mL, 148 (73%) recibían TDF en monoterapia. Las características basales de los pacientes “naïve” eran 128 (72%) varones, mediana edad 42 (79-18), 150 (84%) caucásicos, en 49 (27%) se detectó HBeAg, la mediana de los niveles de ADN-VHB 5,7 (1,0-8,9) logUI/mL y de ALT 65 (9-1.256) UI/mL fue significativamente superior a la de los pacientes del grupo TP ($p < 0,001$ en ambos casos), 177 (99%) “naïve” recibían TDF en forma de monoterapia. A las 48 semanas de tratamiento el HBeAg se eliminó en 1 (2%) paciente TP y en 6 naïve (12%), uno de ellos también perdió el HBsAg. De 76 pacientes TP con datos a 48 semanas 64 (84%) alcanzaron niveles indetectables de ADN-VHB, mientras que de 60 “naïve” el ADN-VHB fue indetectable en 47 (78%) ($p = NS$). Los niveles de ALT en pacientes TP, 28 (13-107) UI/mL, no fueron significativamente diferentes a los del grupo “naïve”, 31 (12-450) UI/mL, ($p = NS$). En la semana 192 (4 años), la pérdida acumulada de HBeAg desde la visita basal en pacientes TP fue de 2 (4,5%) y de 13 (26,5%) en “naïve”, 7 de ellos con seroconversión a anti-HBeAg y 3 habían perdido el HBsAg. Todos los pacientes con seguimiento hasta la semana 192 alcanzaron niveles de ADN-VHB indetectables, los niveles de ALT en TP, 22 (10-101) UI/mL, no fueron significativamente diferentes a los de pacientes “naïve” 25 (11-43) UI/mL ($p = NS$).

Conclusiones: Antes del tratamiento con TDF las características basales de los pacientes con hepatitis crónica B previamente tratados y los “naïve” son significativamente diferentes. La pérdida del HBeAg es más frecuente en los pacientes “naïve” que en los tratados previamente, sin embargo la supresión de la replicación viral es similar entre ambos grupos.

ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA RELACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE PROGRESIÓN Y LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC). BASES PARA EL DISEÑO DE ESTUDIOS EN SEGUNDA LÍNEA

M. Reig^{a,c}, J. Rimol^{a,c}, F. Torres^c, A. Darnell^b, C. Rodríguez-Lope^{a,c}, A. Forner^{a,c}, N. Llarcha^{a,c}, J. Ríos^c, C. Ayuso^{b,c} y J. Bruix^{a,c}

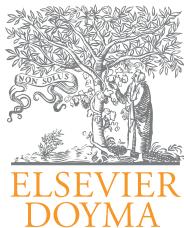
^aCLC, Unidad de Hepatología, CIBERehd, ^bCLC, CDI, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS. ^cPlataforma de Bioestadística, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: Sorafenib retrasa el tiempo hasta la progresión del tumor (TTP) y mejora la supervivencia (SV) en pacientes con CHC. Sin embargo, a pesar de utilizarse el TTP como un signo indirecto de SV, esta correlación nunca ha sido demostrada. Así mismo, los predictores supervivencia más allá de la progresión radiológica no están establecidos y se requieren para poder interpretar correctamente la supervivencia después de la progresión (SPP). Por tal motivo es necesario evaluar el impacto de los diferentes patrones de progresión, así como la alteración simultánea de la función hepática y estado funcional (PS) (por medio de análisis covariable dependiente del tiempo) en la SV y PPS. Nuestro objetivo fue validar prospectivamente la progresión del tumor como un marcador indirecto de SV y evaluar el impacto del patrón de progresión en la SV y en la SPP de los pacientes tratados con sorafenib.

Métodos: 147 pacientes con CHC tratados con sorafenib fueron seguidos clínicamente y analíticamente cada 4 semanas. La evaluación radiológica por medio de los criterios RECIST1.1 se realizó en la semana 4 y luego cada 8 semanas. El patrón de progresión se definió como: [crecimiento $\geq 20\%$ en el tamaño del tumor intrahepática (IHG)/extrahepática (EHG), nueva lesión intra-hepática (NIH), nueva lesión extrahepática/invasión vascular (NEH)]. Para definir los factores predictivos de SV se registraron los parámetros basales [bilirrubina total PS (0/1), la puntuación de Child Pugh (A/B7), BCLC (B/C), enfermedad extrahepática sí/no, albúmina, AFP y tratamiento previo], así como el impacto de la transición de Child-Pugh A a B o C, modificación de la dosis, el cambio en el PS, la aparición de encefalopatía y/o ascitis intratable, disminución del tiempo de protrombina < 50%, albúmina < 2,8 mg/dl y AFP. Todos los eventos evolutivos se analizaron por medio de Cox con covariables dependientes del tiempo.

Resultados: Se incluyeron 147 pacientes (VHC 57%, 84% PS 0, Child-Pugh A 82% y BCLC C 47%). Mediana de SV es de 12,7 meses y sus predictores independientes (HR [IC95%]) son: BCLC basal 2,49 [1,66-3,73], PS 1,86 [1,12-3,10], el paso a Child-Pugh B o C (2,36 [1,51-3,69] y 2,89 [1,62 a 5,15]), interrupción definitiva de sorafenib 2,48 [1,54-4,01] y la progresión del tumor 3,39 [1,89 a 6,1]. La aparición de NEH 2,42 [1,32-4,44] aparece como predictor independiente de SV y SPP.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran por primera vez la correlación entre la progresión del tumor y la supervivencia. Esto apoya el uso del TTP como una señal temprana de la actividad de nuevos agentes. Sin embargo, el impacto negativo de la progresión en la SPP se limita al desarrollo de nuevas lesiones extrahepáticas o aparición de invasión vascular, independientemente del estadio basal de aunque BCLC -C al inicio del tratamiento. Por tanto, la predicción pronóstica y el diseño y análisis de ensayos de segunda línea deben tener en cuenta patrón de progresión para evitar resultados vulnerables.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 19-21 de febrero de 2014

Sesión Oral 2

Moderadores: Salvador Augustin (Barcelona) y Rocío Gallego (Sevilla)

DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE RESOLUCIÓN DE ESTEATOHEPATÍTIS NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES TRATADOS CON MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA DURANTE 52 SEMANAS

E. Vilar Gómez, A. Yasells García, Y. Martínez Pérez, L. Calzadilla Bertot y A.L. Martínez Torres

Instituto Nacional de Gastroenterología, Departamento de Hepatología, La Habana, Cuba.

Introducción: El conocimiento de predictores clínicos y/o humorales que sean capaces de predecir la resolución de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) después de una intervención terapéutica evitaría la realización de biopsias hepáticas innecesarias al final del tratamiento.

Objetivos: Nuestro estudio identificó predictores de resolución histológica de EHNA después de 52 semanas de tratamiento con dieta hipocalórica/hipograsa y ejercicio físico.

Métodos: Un total de 293 pacientes con diagnóstico histológico de EHNA fueron tratados en la práctica clínica con dieta y ejercicio físico durante 52 semanas. Una segunda biopsia hepática fue realizada a las 52 semanas para detectar resolución de EHNA en ausencia de empeoramiento de la fibrosis. Los datos clínicos y las determinaciones de laboratorio se obtuvieron al inicio y al final de la intervención.

Resultados: La resolución de la EHNA se detectó en 93 de 293 pacientes (32%). De los posibles predictores de resolución de EHNA, el porcentaje de pérdida de peso (OR: 1,51; IC95%: 1,33 a 1,71; $p < 0,0001$), la diabetes mellitus tipo 2 (OR: 0,19; IC del 95%: 0,07 a 0,49; $p = 0,001$), el índice de masa corporal (OR: 0,85; IC95%: 0,77 a 0,94; $p = 0,002$), la esteatosis inicial > 33% (OR: 0,42; IC95%: 0,19 a 0,88; $p = 0,002$), la inflamación portal crónica al inicio = 2 (OR: 0,19; IC95%: 0,05 a 0,75; $p = 0,02$) y la reducción en la concentración de ácido úrico durante el tratamiento (OR: 1,01; IC95%: 1,005 a 1,04; $p = 0,005$) se asocian de forma independiente a la resolución EHNA. El valor del área bajo la curva del modelo seleccionado fue de 0,91 (IC95%: 0,87 a 0,94), y un umbral de puntuación de

riesgo de = -0,332, correspondiente con una probabilidad predicha de resolución de la EHNA del 42%, mostró una sensibilidad del 81% y una especificidad del 88%.

Conclusiones: Un modelo de predicción clínica simple puede ayudar a identificar a los pacientes con resolución de EHNA después de 52 semanas de intervención terapéutica con modificación de estilo de vida. Se requieren estudios adicionales que permitan validar nuestro modelo.

EL ÁCIDO OBETICÓLICO, UN AGONISTA DEL RECEPTOR FARNESOIDE X, AUMENTA LA DEFENSA ANTIBACTERIANA DEL INTESTINO Y REDUCE LA TRASLOCACIÓN BACTERIANA Y LA FIBROSIS HEPÁTICA EN RATAS CON CIRROSIS Y ASCITIS

M. Úbeda^{a,b}, M.J. Borrero^{a,b}, M. Lario^{a,b}, L. Muñoz^{a,b}, E. Conde^c, M. Rodríguez^c, L. Lledó^d, L. García-Bermejo^c, M. Álvarez de Mon^{a,f} y A. Albillos^{a,f}

^aCIBERehd. ^bDepartamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Madrid. ^cDepartamento de Patología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

^dDepartamento de Microbiología, Universidad de Alcalá.

^eDepartamento del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid. ^fDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

Introducción: La alta tasa de traslocación bacteriana intestinal (TBI) en la cirrosis es el resultado del daño en la integridad de la barrera intestinal. La TBI es responsable de las infecciones bacterianas espontáneas en la cirrosis y contribuye a la progresión de la enfermedad. Las alteraciones en el flujo y composición de la bilis propias de la cirrosis contribuyen a la TBI, pues los ácidos biliares están implicados en el control de la microflora y en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal. Los ácidos biliares median parcialmente este efecto a través del receptor nuclear farnesoides X (FXR), expresado en hepatocitos y enterocitos.

Objetivos: Investigar los efectos del ácido obeticólico (AOC), un agonista semisintético del FXR, sobre la TBI, la inflamación intestinal y sistémica y la fibrosis hepática, en un modelo experimental de cirrosis no biliar con ascitis.

Métodos: 22 ratas con cirrosis por CCl4 y 14 controles recibieron AOC (3 mg/kg/día) o placebo (vehículo) durante 2 semanas desde la aparición de la ascitis. La TBI se determinó por cultivo de los ganglios linfáticos mesentéricos (GLM). Los parámetros de inflamación intestinal, fibrogénesis hepática y activación de FXR se determinaron por qRT-PCR y los de inflamación sistémica por citometría de flujo.

Resultados: En comparación con vehículo, AOC incrementó ($p < 0,05$) la actividad FXR (determinada por la expresión de su gen diana, SHP) a nivel hepático (2x) e intestinal (12x) en ratas cirróticas. En ratas con cirrosis, AOC disminuyó ($p < 0,01$) la frecuencia de TBI (83% vs 20%), estimuló la defensa antibacteriana intestinal (medida por el aumento en 4x de la expresión génica de angiogenina 1, $p < 0,01$) y redujo la inflamación intestinal [medida por disminución ($p < 0,05$) en la expresión génica de IL-17 (-10x), IFNgamma (-2x) y TLR4 (-2x)]. AOC atenuó la fibrosis hepática, evaluada por disminución ($p < 0,05$) en la expresión génica de procolágeno-alpha1, alfa-SMA, TGF-beta, TIMP-1 y TLR4. AOC redujo la frecuencia de células del sistema inmune activadas circulantes ($p < 0,05$) [Thelper efectoras (23 ± 6 vs 32 ± 9%), Tcitotóxicos efectoras (11 ± 5 vs 22 ± 10%), monocitos inflamatorios (13 ± 2 vs 16 ± 5%)]. La administración de AOC a controles sanos incrementó la expresión de SHP a nivel hepático (1.5x) e intestinal (3x), pero no modificó ninguno de los otros parámetros evaluados.

Conclusiones: La administración de AOC a ratas con cirrosis y ascitis aumenta la defensa antibacteriana y reduce la inflamación y la TB intestinales. Estos cambios se acompañan de una disminución en el grado de fibrosis hepática y de inflamación sistémica. El AOC puede ser una alternativa a los antibióticos para evitar la TBI y prevenir las infecciones bacterianas espontáneas en la cirrosis.

TRIPLE TERAPIA BASADA EN TELAPREVIR EN PACIENTES CON FIBROSIS MODERADA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

J. Crespo^a, M. Diago^b, J. Cabezas^a, M. Berenguer^c, T. Broquetas^d, M.A. Serra^e, R. Morilla^f, J. García-Samaniego^g, J.L. Calleja^h, J.J. Sánchezⁱ, S. Lens^j, S. Soto-Fernández^k, B. Sacristán^l, I. Fernández^m, C. López-Núñezⁿ, M. Buti^o, M. Romero-Gómez^o, F. Sáez-Royuela^p, C. Fernández^q, F. Jorquera^r, G. Sánchez-Antolín^s, J.M. Pascasio^t, A. Cuadrado^u y M. Hernández-Guerra^v

^aHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Fundación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Servicio de Digestivo, Santander. ^bHospital General de Valencia. ^cHospital La Fe, Unidad de Hepatología, Valencia. ^dHospital del Mar, Unidad de Hepatología, Barcelona. ^eHospital Clínico de Valencia. ^fHospital Trias i Pujol, Unidad de Hepatología, Badalona. ^gHospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ^hHospital Puerta del Hierro Madrid, Servicio de Gastroenterología y Hepatología. ⁱComplejo Hospitalario de Toledo, Servicio de Aparato Digestivo. ^jHospital Clínico de Barcelona, Servicio de Hepatología. ^kHospital Universitario del Tajo, Sección de Aparato Digestivo, Aranjuez. ^lHospital San Pedro, Logroño. ^mHospital 12 de Octubre, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid. ⁿHospital Universitario Doctor Josep Trueta, Servicio de Aparato Digestivo, Girona. ^oHospital Universitario Vall d'Hebron,

^pDepartamento de Hepatología, Barcelona. ^qHospital Universitario de Valme, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^rComplejo Asistencial de Burgos. ^sHospital Universitario Fundación Alcorcón, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid. ^tComplejo Hospitalario de León, Unidad de Hepatología. ^uHospital Río Hortega, Valladolid. ^vHospital Virgen del Rocío, Unidad de Hepatología, Sevilla. ^wHospital Comarcal de Laredo. ^xHospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Objetivos: Comparar la eficacia y seguridad de la triple terapia basada en telaprevir (TTT) en pacientes con fibrosis moderada (F2) respecto a los pacientes con fibrosis avanzada (F3/F4). Objetivo secundario: analizar las causas de la suspensión del tratamiento.

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico (23 hospitales), EPA-OD (Código JCG-TEL-2013-01). Se incluyeron 548 pacientes (67% varones) con una HCC genotipo 1 con fibrosis F2 (208) o avanzada (F3: 138; F4: 202). No se incluyeron los pacientes coinfectados por el VIH, con hepatocarcinoma o trasplantados.

Resultados: Edad media 51,4 años; IMC: 27,1 ± 4,8. Tipo de paciente: 28,8% naïves, 42,8% recidivantes, 28,4% respuesta parcial o nula. CV alta (> 800.000 UI/mL): 73,7%; genotipo VHC: 19% Ia, 68,5% Ib, 12,5% indeterminado; genotipo II28b: 17,5% CC, 49% CT, 14,2 TT, 19,3 ND. La CV indetectable en función del grado de fibrosis (F2 vs F3/F4) fue del 76,4% vs 59% en semana 4 ($p < 0,0001$); 92,6% vs 86,5% (ns) en semana 12 y 84,2% vs 65,3% en semana 24 ($p < 0,0001$). La RVS12 fue más frecuente en los pacientes F2 naïve ($p = 0,039$) y con respuesta nula ($p = 0,014$). La RVS12 en pacientes recidivantes fue extraordinariamente elevada en ambos grupos de pacientes (ns). Un análisis detallado de RVS12 se observa en la tabla. La anemia (Hb < 12 o < 10 o < 8,5 g/dl) y la trombopenia (< 100.000 o < 50.000 plaquetas/mm³) fueron más frecuentes en los pacientes F3/F4 ($p < 0,01$). Se observó rash grado 1-2 en el 38% y grado 3-4 en el 2,6% de los pacientes (p : ns F2 vs F3/4). El tratamiento se suspendió en 126 sujetos (22,8%); 64 (11,7%) por efectos secundarios, 38 (6,9%) por regla de parada y 25 (4,5%) por breakthrough. La suspensión del tratamiento fue más frecuente en los pacientes F3/F4 (p : 0,004), sobre todo en los breakthrough (1/208 F2 vs 24/340 F3/F4; $p < 0,001$) (tabla).

Conclusiones: Este estudio multicéntrico demuestra la elevada eficacia y seguridad de la TTT en la práctica clínica real en pacientes con fibrosis moderada.

LA MEDICIÓN PRECOZ DEL ACLARAMIENTO DE VERDE DE INDOCIANINA PREDICE LA MORTALIDAD A CORTO PLAZO O LA NECESIDAD DE RETRASPLANTE PRECOZ EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

L. Olmedilla^a, M. Salcedo^{a,b}, J. Pérez Peña^a, J.A. López-Baena^a, C. Lisboa^a, D. Rincón^{a,b}, J. Pérez-Ferreiroa^c, A. Fernández-Yunquera^a y R. Bañares^{a,b,d}

^aUnidad de Trasplante Hepático; ^bSección de Hepatología, CIBERehd, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^cUnidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínico de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS. ^dUniversidad Complutense de Madrid.

Respuesta virológica sostenida semana 12. Los resultados se expresan en %

	Naïve (n=158)	Recidivante (n= 234)	Parcial (n= 49)	Null (n= 107)	No respondedor (parcial + null; n=156)
F2 (n= 208)	83,9	89,7	80	70	72
F3/F4 (n= 340)	62,7	83,8	65,2	41,7	46,9
P (F2 vs F3/F4)	0,039	ns	ns	0,014	0,028

Introducción: No existen herramientas validadas capaces de predecir de forma precoz la mortalidad a corto plazo o la necesidad de retrasplante urgente en pacientes receptores de trasplante hepático (TH). La medición no invasiva del aclaramiento de verde de indocianina (PDR) se ha asociado con una elevada capacidad predictiva de la función inicial del injerto hepático.

Objetivos: El objetivo del presente estudio es determinar la capacidad del PDR para la predicción de la mortalidad precoz o la necesidad de retrasplante urgente.

Métodos: 429 receptores de trasplante hepático fueron analizados prospectivamente; en 332 (77,3%) se realizó determinación de PDR dentro de las primeras 24 horas (tiempo mediano: 6,4 h; rango 2-24 h) después del trasplante (causas de no realización: 4 alergias al iodo, 93 falta de disponibilidad del monitor o del colorante).

Resultados: Se pudo obtener una medida válida de PDR en todos los pacientes analizados. La variable principal fue la mortalidad a los 30 días o la necesidad de retrasplante urgente. Se analizaron variables del donante, de la cirugía de donante y receptor y del receptor. Se realizó un análisis uni y multivariante y análisis bootstrap-trapping. 36 pacientes (11,2%) presentaron el evento principal. En el análisis univariante la edad del donante, el PDR, el INR y la AST en las primeras 24 horas y el tiempo de isquemia caliente, se asociaron al evento principal. Sin embargo, únicamente el PDR (OR: 10,17 IC95% 4,7-21,99; Intervalo bootstrap 95% 4,80-25,07) y el INR (OR: 2,51 IC95% 1,15-5,47 Intervalo bootstrap 95% 1,18-5,96) se mantuvieron en el análisis multivariante. Se construyó una puntuación de riesgo ponderado por el OR de cada variable. (0: INR < 2,2 PDR > 10%/min; 182 pacientes (54,8%). 1: INR > 2,2 y PDR > 10%/min; 93 pacientes (28%). 2 INR < 2,2 y PDR < 10%/min; 25 pacientes (7,5%). 3 INR > 2,2, PDR < 10%/min; 32 pacientes (9,6%). El riesgo de mortalidad o la necesidad de retrasplante precoz se asoció a la puntuación de riesgo (4,4%, 6,5%, 20%, y 53,1% para valores de 0, 1, 2, 3, respectivamente (χ^2 de tendencia; $p < 0,001$). El VPP para la variable principal de una puntuación de 3 fue del 52% y el VPN del 96%. La mortalidad a largo plazo fue mayor en los pacientes con una puntuación superior a 2 ($p < 0,01$). Finalmente, la puntuación de riesgo se asoció con la duración de la ventilación ($p < 0,0001$) y con el tiempo de estancia en UCI ($p = 0,023$).

Conclusiones: Una puntuación objetiva y de fácil obtención que incluye el INR y el PDR dentro de las primeras 24 horas predice de forma precoz la supervivencia a corto plazo y/o la necesidad de retrasplante, lo que puede permitir anticipar en estos pacientes las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

PRÓTESIS AUTOEXPANDIBLE VS TAPONAMIENTO EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA POR VARICES ESOFÁGICAS REFRACTARIA AL TRATAMIENTO COMBINADO: RESULTADOS DE UN ESTUDIO CONTROLADO ALEATORIZADO MULTICÉNTRICO

A. Escorsell Mañosa^a, O. Pavel^b, A. Cárdenas^a, R. Morillas^c, A. Albilllos^d, E. Llop^e, J. de la Peña^f, C. Villanueva^b, J.C. García Pagán^a, J. Bosch Genover^a y Variceal Bleeding Study Group^g

^aHospital Clínic, IDIBAPS, Servicio de Hepatología, Barcelona.

^bHospital Sant Pau, Barcelona. ^cHospital Germans Trias i Pujol, Unitat d'Hepatología, Badalona. ^dHospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Madrid. ^eHospital Puerta de Hierro, Unidad de Hepatología, Madrid. ^fHospital Marqués de Valdecilla, Servicio de Digestivo, Santander. ^gCIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III.

Introducción: El taponamiento esofágico con balón de Sengstaken-Blakemore (SB) presenta una elevada incidencia de efectos adversos. Es por ello que sólo se recomienda como puente al trata-

miento hemostático definitivo (usualmente TIPS) en pacientes con hemorragia por varices esofágicas (HVE) masiva o no controlada con tratamiento convencional. Resultados preliminares sugieren que las prótesis esofágicas autoexpandibles (PE) podrían representar una alternativa eficaz y segura en estos pacientes.

Objetivos: Comparar la eficacia de SB vs PE en pacientes con cirrosis y HVE masiva y/o refractaria al tratamiento farmacológico y endoscópico combinado. El objetivo primario, éxito terapéutico, se definió como supervivencia en los primeros 15 días con control de la hemorragia y en ausencia de efectos adversos graves.

Métodos: Estudio aleatorizado controlado en 8 hospitales universitarios en España.

Resultados: Veintiocho pacientes fueron aleatorizados a SB ($n = 15$) o PE (SX-Ella Danis; $n = 13$). Los dos grupos fueron similares en cuanto al grado de insuficiencia hepatocelular, etiología de la cirrosis, HVE previa, actividad de la hemorragia y tratamiento inicial. Todos los pacientes aleatorizados a SB recibieron el tratamiento asignado. Un paciente aleatorizado a PE recibió SB por problemas técnicos. En el análisis por intención de tratar el éxito terapéutico resultó más frecuente en el grupo PE que en el SB (46 vs 13%; $p = 0,055$), con un mayor control de la hemorragia (77 vs 47%; $p = 0,10$), menores requerimientos transfusionales ($3 \pm 3,4$ vs $6 \pm 4,8$ unidades; $p = 0,08$) y menor incidencia de efectos adversos graves (31 vs 67%; $p = 0,058$). La mediana de tiempo entre el tratamiento asignado y la realización de un TIPS fue de $3,5 \pm 4,4$ días en el grupo PE y de $0,8 \pm 0,6$ días en el grupo SB ($p = 0,06$). Los efectos adversos graves fueron: neumonía aspirativa (2 vs 8 casos), paro cardíaco en el transcurso de la hemorragia y el tratamiento (1 en cada grupo), desgarro esofágico por migración del balón gástrico (1 paciente de SB) y síndrome hepatorenal tipo 2 (1 paciente de PE). La supervivencia a los 15 días resultó similar (61 vs 47%; $p = 0,4$). Por tratamiento recibido, el éxito terapéutico se observó en 50% de los pacientes que recibieron PE frente 13% de los que recibieron SB ($p = 0,03$); no se observaron diferencias en el control de la hemorragia (75 vs 50%; $p = 0,18$) pero sí en la incidencia de efectos adversos graves (25% en PE vs 69% en SB; $p = 0,02$).

Conclusiones: Las prótesis esofágicas autoexpandibles son más eficaces que el taponamiento en el control temporal de las HVE masivas o refractarias al tratamiento convencional. Esto se debe tanto a una mayor eficacia hemostática como a una menor incidencia de efectos adversos graves con la prótesis respecto al taponamiento. Estos resultados podrían resultar aún mejores tras superar la curva de aprendizaje en la colocación de la prótesis y en centros con pocas facilidades para la realización de un TIPS precoz.

CCR6 PARTICIPA EN LA REGULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN Y FIBROSIS HEPÁTICA ORQUESTANDO EL RECLUTAMIENTO DE MACRÓFAGOS M1/M2

S. Affò^a, D. Rodrigo-Torres^a, D. Blaya^a, O. Morales-Ibáñez^a, C. Millán^a, V. Arroyo^a, J. Caballería^a, P. Ginès^a, R. Bataller^b 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. ^bDivision of Gastroenterology and Hepatology, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, EEUU.

Introducción: La enfermedad hepática crónica y aguda-sobre-crónica se caracteriza por la presencia de inflamación y fibrosis hepática progresiva que puede llevar al desarrollo de cirrosis. Los macrófagos M1/M2 participan activamente en estos procesos secretando quimiocinas que orquestan el reclutamiento de fibroblastos y de células inflamatorias como consecuencia de la lesión hepática. El objetivo de este estudio fue investigar el papel del receptor de

quimiocinas CCR6 en la patogénesis de la enfermedad hepática crónica y aguda-sobre-crónica.

Métodos: La expresión génica hepática de CCR6 fue determinada por PCR cuantitativa en pacientes con hepatitis alcohólica (n = 36). Ratones de genotipo silvestre (wt) y deficientes de Ccr6 (Ccr6-/-) fueron utilizados para estudiar el papel del receptor CCR6 en modelos de daño hepático de tipo crónico (CCL4) y agudo-sobre-crónico (CCL4+LPS). La técnica de citometría de flujo fue utilizada para seleccionar diferentes poblaciones celulares hepáticas y la depleción de macrófagos en los animales se efectuó utilizando liposomas conteniendo clodronato. La presencia de daño hepático y fibrosis se confirmó mediante immunohistoquímica, PCR cuantitativa y tinción por Sirius Red.

Resultados: La expresión génica hepática de CCR6 se encontró aumentada en pacientes con HA y se asoció al grado de fibrosis ($p < 0,05$). Asimismo, la expresión génica hepática de Ccr6 se halló aumentada en ratones con daño hepático crónico y agudo-sobre-crónico ($p < 0,05$). Los animales Ccr6-/- expuestos a lesión de tipo crónico y aguda-sobre-crónica presentaron una expresión hepática significativamente aumentada de genes pro-inflamatorios (Mcp-1, Icam-1, Il-6) y pro-fibrogénicos (Col1a1, Tgf-beta, Pdfr) así como una aumentada deposición de colágeno (Sirius Red) comparado con los animales wt. Mediante citometría de flujo apreciamos un aumentado número de macrófagos (F4/80+CD11b+) en ausencia de daño hepático y, en presencia de daño, observamos una disminución de células Th17 y un aumento de células T reguladoras (Treg) en los animales Ccr6-/- respecto a los wt. Los ratones Ccr6-/- mostraron niveles génicos hepáticos aumentados de marcadores de macrófagos M1 (Il-6, Tnf-alfa, Il-1-beta) y niveles disminuidos de marcadores de macrófagos M2 (Il-10, Mgl-1, Arg-1) respecto a los ratones wt. La depleción de macrófagos determinó una disminución de los marcadores de macrófagos M1 y una disminución de los genes pro-fibrogénicos en animales Ccr6-/- con respecto a los wt en ausencia y presencia de daño hepático ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los animales Ccr6-/- presentan un aumento de la inflamación y de la fibrosis hepática debido a un desequilibrio en el balance de macrófagos M1/M2. Por lo tanto, CCR6 podría representar una molécula clave en la patogénesis de la enfermedad crónica y aguda-sobre-crónica participando en el reclutamiento de macrófagos M1/M2.

EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS ES UN FACTOR PREDICTIVO DE MORTALIDAD AL AÑO EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON SORAFENIB

A. Lué^a, F.J. Bustamante^b, M. Iñarrairaegui^c, J.I. Arenas^d, M.T. Serrano^a, M. Testillano^b, S. Lorente^a, A. Gómez^d y B. Sangro^c

^aHospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. ^bHospital Universitario de Cruces, Servicio de Digestivo, Vizcaya. ^cClinica Universitaria Navarra, Pamplona. ^dHospital de Donostia, Unidad de Hepatología.

Introducción: El índice neutrófilos linfocitos (INL) ha demostrado tener valor pronóstico en los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) sometidos a cirugía, trasplante hepático y TACE, pero no se conoce su papel en la supervivencia de los pacientes tratados con sorafenib.

Objetivos: Analizar, junto a otros factores, el papel pronóstico del INL en los pacientes con HCC tratados con sorafenib.

Métodos: Estudio multicéntrico que analiza los datos recogidos de forma prospectiva en un registro en el que participan cuatro centros hospitalarios. En el análisis se incluyen los pacientes con HCC tratados con sorafenib entre agosto 2005 y octubre 2013. Se han recogido datos relacionados con características clínicas, analíticas y tumorales. La supervivencia se ha calculado desde la fecha

de comienzo de sorafenib. Se ha realizado un análisis univariante de supervivencia y posteriormente se ha realizado un análisis multivariante, mediante regresión COX.

Resultados: Se incluyeron 186 pacientes (82,8% varones). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 7,2 (3,3-16) meses. La edad media al comienzo del tratamiento fue de 63 (± 10) años. El 83% presentaba un HCC sobre hígado cirrótico. La distribución de los pacientes en función del estadio de Child-Pugh fue la siguiente: A 64,6%, B 33,1%, C 2,3%. El 54% de los pacientes presentaba trombosis portal y/o metástasis a distancia. El 46,2% habían sido tratados previamente con TACE. La mediana de supervivencia fue de 8,48 meses (IC95%: 6,4-10,5). El 59,6% de los pacientes falleció en el primer año. En el análisis univariante, las variables asociadas con una mayor supervivencia al año fueron la ausencia de invasión vascular ($p < 0,01$), el estadio BCLC ($p < 0,05$), el tratamiento previo con TACE ($p < 0,01$), el estadio Child ($p < 0,05$) y un INL < 2,3 ($p < 0,01$). En el análisis multivariante el INL < 2,3 (HR 0,55; IC95%: 0,34-0,89; $p < 0,05$) y el tratamiento previo con TACE (HR 0,56; IC95%: 0,34-0,94; $p < 0,05$) fueron indicadores independientes de mayor supervivencia al año.

Conclusiones: Un INL < 2,3, junto con el tratamiento previo con TACE, es un indicador independiente de una mayor supervivencia al año en pacientes con HCC tratados con sorafenib.

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL GLP1-R EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA

R. Aller^a, O. Izaola^a, R. Conde^b, S. Gómez^a, G. González^a, E. Berroa^a, D.A. de Luis^a y J.M. González^a

^aHospital Clínico Universitario de Valladolid. ^bInstituto de Endocrinología de Valladolid.

Introducción: En la etiopatogenia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se barajan factores ambientales y genéticos. El péptido relacionado con el glucagón (GLP-1) es una incretina segregada por las células L intestinales que estimula la secreción de insulina e inhibe la de glucagón en los islotes pancreáticos. Además interviene en el control de la ingesta y en el vaciamiento gástrico, ejerciendo sus funciones al unirse a su receptor (GLP1-R). El polimorfismo genético de este receptor rs 6923761 resultante de la sustitución de G por A altera su función. El objetivo de nuestro trabajo fue analizar la influencia de este polimorfismo en una muestra de pacientes con EHGNA.

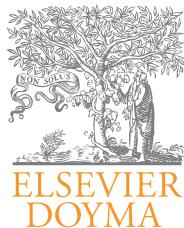
Métodos: Se incluyeron un total de 146 pacientes con EHGNA diagnosticado por biopsia hepática y tras excluirse otras causas de hepatopatía. Los hallazgos de la biopsia hepática se clasificaron según el NAS score considerándose diagnóstico de esteatohepatitis un valor ≥ 4 . Se determinaron variables analíticas: glucosa, insulina AST, ALT, GGT, FA, Col Total, TG, HDL colesterol, LDL-colesterol, variables antropométricas: peso, índice de masa corporal (IMC), pliegue tricipital, índice cintura cadera así como una encuesta de ingesta nutricional de tres días. Se determinó el polimorfismo del GLP1-R (rs6923761) mediante PCR en tiempo real.

Resultados: Un total de 77 pacientes (53%) eran portadores de la mutación, 70 heterocigotos y 7 en estado homocigoto. Setenta y siete pacientes presentaron un NAS score > 3 que fueron diagnosticados de esteatohepatitis no alcohólica, de los que 47 (57%) presentaban la mutación (vs 30 pacientes (20%) sin la mutación). En cambio, entre los pacientes con un NAS score < 3 (diagnosticados de esteatosis simple) sólo 30 de 69 (43%) presentaban la mutación ($p < 0,05$). No observamos diferencias en la presencia de fibrosis hepática en los pacientes portadores de este polimorfismo. Los paciente con la mutación presentaron con mayor frecuencia obesidad mórbida (IMC > 40) (57% vs 44% de los pacientes con la forma salvaje). No hubo diferencias en los parámetros analíticos ni antropométricos entre los dos grupos de pacientes. Los pacientes con el geno-

tipo mutante según datos de la encuesta nutricional ingerían al dia mayor cantidad de Kcal (2.549 ± 669 vs 2.023 ± 669 ; $p < 0,05$, y mayor cantidad de colesterol diario en la dieta ($445 \text{ mg} \pm 243$ vs $338 \text{ mg} \pm 124$; $p < 0,05$).

Conclusiones: Los pacientes con el polimorfismo del GLP1-R presentan un grado de actividad histológico más avanzado que los pa-

cientes sin esta mutación. Además su ingesta calórica es significativamente mayor así como mayor prevalencia de obesidad mórbida. Estos hallazgos podrían reflejar una alteración en la función del GLP1-R en pacientes portadores de la mutación que condiciona una mayor ingesta calórica, mayor sobrepeso y una peor evolución de la enfermedad lo que debería confirmarse en estudios prospectivos.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 19-21 de febrero de 2014

Sesión Oral 3

Moderadores: José Manuel González Navajas (Alicante) y Alejandro Forner (Barcelona)

CARACTERIZACIÓN DE BIOMARCADORES ANGIOGÉNICOS DE PROGRESIÓN DE HEPATITIS CRÓNICA C A CARCINOMA HEPATOCELULAR

R. López-Rodríguez^a, M.J. Borque^b, A. Hernández-Bartolomé^a, Y. Rodríguez-Muñoz^a, J.R. Vidal-Castiñeira^c, L. Rodrigo^d, J.M. Ladero^e, F. Abad-Santos^f, P. Muñoz de Rueda^g, J. Salmerón^g, L. García-Buey^a, Y. Real^a, L. González-Moreno^a, J. García-Samaniego^h, A. Martín-Algíbezⁱ, R. Moreno-Otero^a y P. Sanz-Cameno^j

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) & CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bUnidad de Biología Molecular, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid. ^cServicio de Inmunología; ^dServicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^eServicio de Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, IIS Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

^fServicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) & CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^gServicio de Digestivo, Hospital Universitario de San Cecilio & CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Granada. ^hUnidad de Hepatología, Hospital Carlos III & CIBERehd, ISCIII, Madrid. ⁱServicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^jUnidad de Hepatología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa; CIBERehd (ISCIII) & Fundación Científica AECC, Madrid.

Introducción: La hepatitis crónica C (HCC) es la principal causa de enfermedad hepática a nivel mundial y uno de los factores de riesgo de desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular más importantes. La evolución de la HCC es muy heterogénea entre los distintos pacientes como resultado de la combinación de factores ambientales, virales y genéticos. Entre estos últimos, las diferencias genéticas interindividuales de los mediadores de inflamación crónica, fibrosis y angiogénesis, principales mecanismos patogénicos

de progresión, pueden ser determinantes para el pronóstico y tratamiento de estos pacientes.

Objetivos: Estudiar la influencia de polimorfismos genéticos (SNPs) de distintos factores angiogénicos y de sus niveles plasmáticos en el curso y pronóstico de la HCC.

Métodos: Se genotiparon 384 SNPs de 44 genes candidatos (factores y receptores angiogénicos) en 381 pacientes, 268 con HCC en distinto estadio de fibrosis (F0-1 = 50, F2 = 80, F3 = 32 y F4 = 106) y 113 con CHC de etiología HCV (Golden Gate Genotyping Assay, Illumina, realizado en el CICbioGUNE). Se evaluaron las diferencias genéticas entre los distintos estadios de HCC (F0-1 vs F2-4, F0-1 vs CHC y F2-4 vs CHC) mediante el programa de análisis genético Plink. Por otra parte, se determinaron los niveles plasmáticos de los principales factores relacionados mediante ELISAs comerciales en los pacientes de CHC con plasma disponible (n = 31) y se completó el estudio con 53 pacientes con HCC (F0-1 = 17 y F2-4 = 36).

Resultados: Se identificaron diversos SNPs con un valor $p < 0,01$ localizados en 8 genes de factores/receptores angiogénicos: 4 asociados con la presencia de fibrosis significativa (F0-1 vs F2-4), 4 con la progresión a CHC (F2-4 vs CHC) y 7 relacionados con la evolución de F0-1 a CHC. De forma interesante, los niveles plasmáticos de los principales factores relacionados en el estudio genético (HGF, Ang2 y Tie2) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre distintos estadios de fibrosis y CHC.

Conclusiones: La influencia de las variantes genéticas caracterizadas en la progresión de la HCC a CHC y su posible implicación en los niveles de expresión periférica de los factores angiogénicos relacionados puede constituir una valiosa herramienta para la toma de decisiones clínicas en cuanto al tratamiento y prevención de los pacientes con HCC.

LA ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN CALIENTE PRODUCE DAÑO MICROCIRCULATORIO HEPÁTICO Y DESARROLLO DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL. SIMVASTATINA PREVIENE ESTOS EFECTOS DELETÉREOS

D. Hide, G. Marrone, S. Vila, J.C. García-Pagán, J. Bosch y J. Gracia-Sancho

Laboratorio de Hemodinámica Hepática, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBEREHD, Universidad de Barcelona.

Introducción: La isquemia y reperfusión en caliente (WIR), usual en intervenciones quirúrgicas como la hepatectomía parcial, lleva daño hepático y puede causar fallo hepático. Los mecanismos involucrados incluyen inflamación, hipoxia y producción de especies reactivas de oxígeno. El factor de transcripción Kruppel-like factor 2 (KLF2) se expresa en el endotelio vascular y activa diversos programas que preservan el fenotipo vasoprotector endotelial. Hemos demostrado que la simvastatina mantiene los niveles de expresión de KLF2 y previene el daño vascular hepático en modelos experimentales de cirrosis y preservación en frío para trasplante. El presente estudio tiene como objetivos la caracterización del estado microcirculatorio y fenotipo endotelial hepático en situaciones de WIR, así como evaluar la posible aplicabilidad del inductor de KLF2: simvastatina para la prevención/mejora del daño por WIR.

Métodos: Ratas sanas fueron tratadas con simvastatina (1 mg/kg i.v.), o su vehículo, 30 minutos antes de ser sometidas a 60 min de isquemia parcial caliente (pinzamiento de los lóbulos medio y lateral izquierdo, 70% del volumen hepático) y posterior reperfusión durante dos horas. Tras esto, el daño por WIR se caracterizó mediante evaluación hemodinámica hepática y sistémica (presión arterial media-PAM, presión portal-PP, flujo venoso portal-FVP y resistencia vascular hepática-RVH), evaluación de la función hepática (AST, ALT y LDH) y endotelial (respuesta a acetilcolina). La vía de KLF2-eNOS fue analizada mediante PCR cuantitativa y western blot. Se incluyó un grupo de ratas sham (sin WIR).

Resultados: Los hígados sometidos a WIR exhibieron una PP marcadamente superior (+14%) y un FVP inferior (-37%) que las ratas sham, indicando un marcado incremento en la RVH (+90%), sin observarse diferencias en PAM. Dicha disfunción microcirculatoria hepática se acompañó de daño hepático, marcado desarrollo de disfunción endotelial (-73% vasodilatación) y descenso en la expresión y actividad de la vía KLF2-eNOS (KLF2: -48%, eNOS: -20%, P-eNOS: -50%) (todo $p < 0,05$). Los animales pre-tratados con simvastatina mostraron una mejora significativa en el daño hepático (AST: -55%, ALT: -66%, LDH: -49%) y en el aumento de la RVH (-37%), lo que conllevó un aumento en el grado de perfusión hepática (FVP +34%). Además, la función endotelial hepática (+59%) y expresión/actividad de la vía KLF2-eNOS (KLF2: +100%, eNOS: +100%, P-eNOS: +98%) fueron marcadamente mejores, equiparable a las ratas sham.

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra por primera vez que un corto periodo de IR en caliente tiene efectos altamente perjudiciales sobre la microcirculación y la función endotelial hepática. El pre-tratamiento con simvastatina 30 minutos antes de la isquemia previene el daño y mantiene un correcto estado microcirculatorio. La preservación de la función endotelial y la microcirculación hepática debe considerarse como un factor clave para reducir el daño por isquemia-reperfusión en caliente.

EFECTIVIDAD DEL BOCEPREVIR (BOC) Y TELAPREVIR (TVR) EN PRÁCTICA CLÍNICA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C PREVIAMENTE TRATADOS: DATOS DE RVS A LAS 12 SEMANAS POSTRATAMIENTO Y LA IMPORTANCIA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

C. Fernández^a, P. Muñoz de Rueda^{b,c}, S. Alonso^a, M. Prieto^d, A.B. Martín Álvarez^c, J.A. Pons^e, J.M. Pascasio^f, M.A. Serra^g, M. Romerol^{h,i}, P. Conde^j, I. Carmona^k, M. Diago^l, M. Testillano^m, J.M. Navarroⁿ, J.J. Sánchez Ruanoⁿ, J.M. Sousa^f, F. Nogueras^o, R. Granados^p, G. Sánchez Antolín^q, R. Andrader^r, H. Hallal^s, M.I. Martín Arribas^t y J. Salmerón^{b,c}

^aFundación Hospital Alcorcón, Unidad de Hepatología, Madrid.

^bCIBERehd, Hospital Universitario de San Cecilio, Servicio de Digestivo, Granada. ^cUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^dHospital La Fe, Valencia. ^eUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. ^fHospital

Virgen de Arrixaca, Unidad de Hepatología, Murcia. ^gHospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^hHospital Clínico de Valencia. ⁱHospital Nuestra Señora de Valme, CIBERehd, Sevilla. ^jUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^kHospital Virgen de la Concha, Zamora. ^lHospital Universitario Virgen Macarena, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^mHospital General de Valencia. ⁿHospital Universitario de Cruces, Servicio de Digestivo, Vizcaya. ^oAgencia Sanitaria Costa del Sol, Unidad de Aparato Digestivo, Málaga. ^pComplejo Hospitalario de Toledo, Servicio de Aparato Digestivo. ^qHospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Digestivo, Granada. ^rHospital Universitario Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. ^sHospital Universitario Río Hortega, Unidad de Hepatología, Valladolid. ^tHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^bHospital Morales Meseguer, Murcia. ^cHospital Universitario de Salamanca.

Introducción: En la actualidad hay un número importante de pacientes que no han respondido al tratamiento con interferón solo o asociado a ribavirina (RBV) y que presenta una fibrosis avanzada.

Objetivos: Estudiar la efectividad de la triple terapia en pacientes previamente tratados.

Métodos: Se estudian 625 pacientes, no coinfetados y no respondedores a la terapia previa, que han sido tratados con triple terapia según ficha técnica: 224 (36%) con BOC y 401 (64%) con TVR. Los datos basales son muy parecidos en los dos grupos, solo la GGT (121 vs 100 UI/mL, $p = 0,016$) y la carga viral (3.451.363 vs 2.952.048 UI/L; $p = 0,048$) fueron superiores en el BOC. Los pacientes se dividen en recaedores, respondedores parciales y respondedores nulos. Se estudia el ARN-VHC negativo por intención de tratar (se incluyen como negativos a los que no cumplen el Lead-in) durante el tratamiento (4, 12 y 24 semanas), al final del mismo y 12 semanas postratamiento.

Resultados: Con respecto a la fibrosis hepática, los datos de RVS-12 postratamiento no-F4 ($n = 281$, 48%) frente a F4 ($n = 302$, 52%) fueron: recaedores (38/52, 73% vs 26/41, 63%. ns); respondedores parciales (14/19, 74% vs 10/24, 42%. ns); respondedores nulos (10/46, 22% vs 7/63, 11%. ns). A pesar de que hay una tendencia de una RVS-12s favorable en los pacientes no-F4, las diferencias no fueron significativas, es posible que esto cambie al aumentar el número de pacientes (v. tabla en página siguiente).

Conclusiones: La efectividad de la triple terapia en pacientes previamente tratados es alta en los recaedores y algo menor en los respondedores parciales. En cambio, los respondedores nulos tienen una baja tasa de RVS-12s, que sugiere que este grupo no se debería tratar en la práctica clínica y esperar a nuevas opciones de tratamiento. Hay una clara tendencia a una mejor respuesta en los pacientes no cirróticos.

MANEJO NO INVASIVO DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA HEPÁTICA

R. Gallego-Durán^a, P. Cerro-Salido^b, M.J. Pareja^c, I. Ranchal^a, M.C. Rico^a, L. Rojas^a, R. Aznar^d, E. Bugianesi^e, J. Crespo^f, M.T. Arias-Loste^f, J. Abad^g, S. Soto^h, R. Aparcero^a, I. Morenoⁱ, J.L. Calleja^g, O. Lo Iacono^h, R. Andrade^l, E. Gómez-González^b y M. Romero-Gómez^a

^aUGMQ Enfermedades Digestivas & CIBERehd, Hospital de Valme, Sevilla. ^bGrupo de Física Interdisciplinar, Universidad de Sevilla.

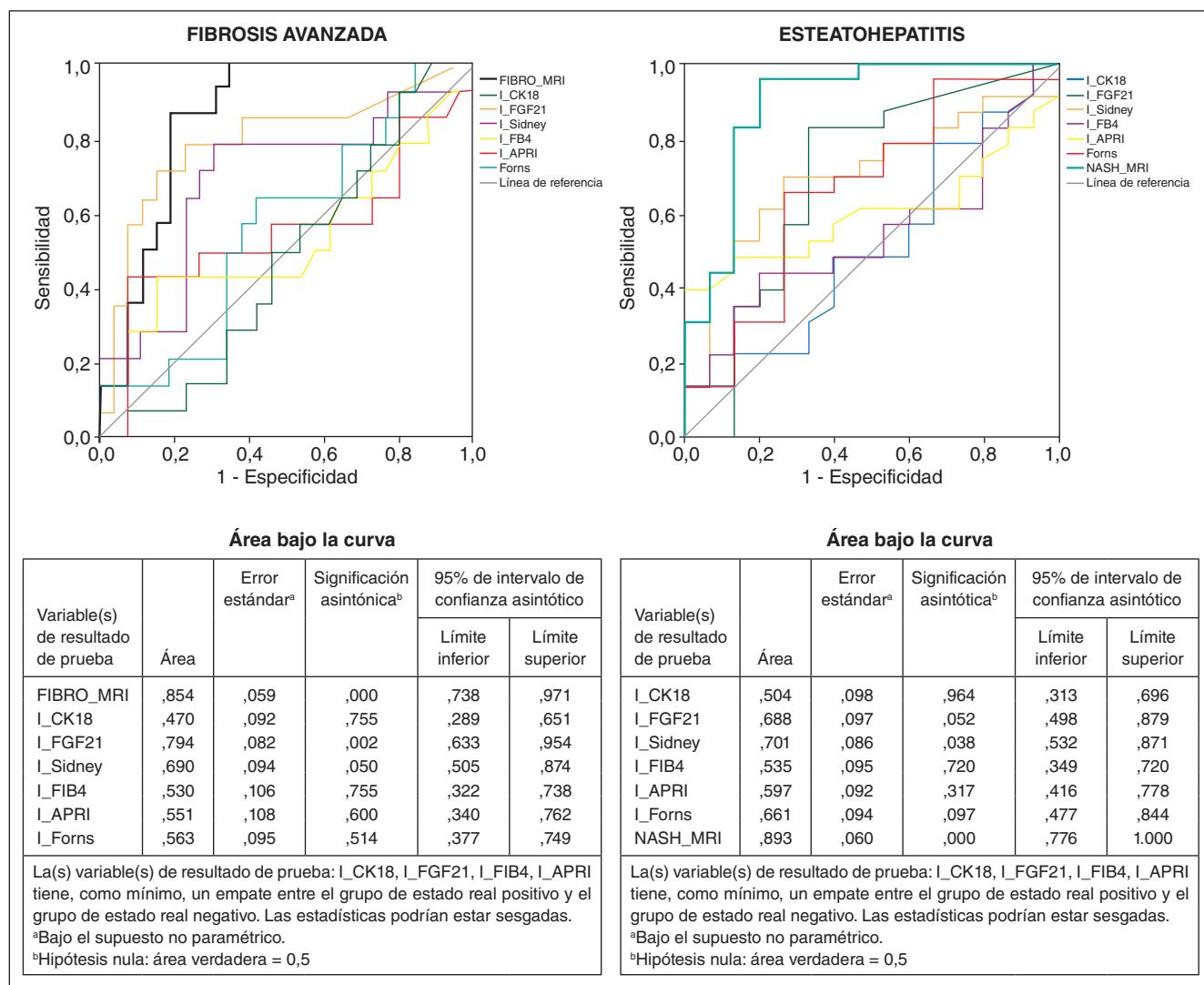
^cUnidad de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de Valme, Sevilla. ^dUnidad de Radiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^eUniversidad de Turín, Italia. ^fHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^gHospital Puerta de Hierro, Madrid. ^hHospital del Tajo, Madrid. ⁱUnidad de Gestión MQ Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

ARN-VHC negativo	Boceprevir (n = 224)					Telaprevir (n = 401)				
	4s	12s	24s	Fin tto	12s post	4s	12s	24s	Fin tto	12s post
Recaedores										
Boceprevir n = 67	7/64 (11%)	54/66 (81%)	55/62 (89%)	29/37 (78%)	16/26 (61%)	179/207 (86%)	189/206 (92%)	171/192 (89%)	96/125 (77%)	61/87 (70%)
Respondedores parciales										
Boceprevir n = 49	4/45 (9%)	31/45 (69%)	31/42 (74%)	16/26 (61%)	13/24 (54%)	41/59 (69%)	45/59 (76%)	37/52 (71%)	21/37 (57%)	13/27 (48%)
Respondedores nulos										
Boceprevir n = 108	0/104 (0%)	44/103 (43%)	40/95 (42%)	9/69 (13%)	6/64 (9%)	62/120 (52%)	80/115 (69%)	62/102 (61%)	28/75 (37%)	15/64 (23%)

Objetivos: Evaluación del manejo no invasivo de la enfermedad metabólica hepática (EGHNA) mediante técnicas serológicas y la herramienta DEMILI para la determinación del estadio de fibrosis y la presencia de esteatohepatitis.

Métodos: Se incluyeron 68 pacientes sometidos a resonancia magnética y biopsia hepática percutánea por sospecha clínica de EGHNA, edad media 51 + 12 años, 66,6% hombres. Las biopsias fue-

ron revisadas por una única patóloga que evaluó el NAS Score y fibrosis según Kleiner. El 37% de los pacientes sufría fibrosis significativa (F2F3F4) y el 49% esteatohepatitis, determinándose un 35% de solapamiento entre ambas. Se midieron los niveles de FGF-21 y CK-18 en suero de pacientes sometidos a ayuno de 12 horas utilizando kits ELISA, se calcularon índices de fibrosis APRI, FORNS, FIB-4, Sydney, y el genotipo de PNPLA3 mediante sonda Taqman.



Los hallazgos histopatológicos fueron correlacionados con estos parámetros utilizando SSPSv22 mediante estudios multivariantes.

Resultados: El software DEMILI obtuvo la mejor seguridad diagnóstica, con un AUROC de 0,854 (IC95%: 0,738-0,971) para fibrosis avanzada y de 0,893 (IC95%: 0,776-1,000) para esteatohepatitis. El siguiente método diagnóstico que mejor resultado ofreció fue el FGF21, con un AUROC de 0,794 (IC95%: 0,633-0,954) para fibrosis y 0,688 (IC95%: 0,498-0,879) para esteatohepatitis. Los demás métodos ofrecieron un AUROC inferior a 0,70. Los pacientes genotipo CC de PNPLA3 mostraron cifras más bajas de NASHMRI (0,47 + 0,27 genotipo CC vs 0,67+0,29 genotipo CG/GG; $p = 0,04$), mientras que no se encontraron diferencias en el resto de biomarcadores (v. figura en página anterior).

Conclusiones: DEMILI predice con elevada seguridad diagnóstica presencia de esteatohepatitis y fibrosis avanzada, de manera superior a otros métodos no invasivos comunes en la práctica clínica habitual.

Esta investigación ha recibido financiación por parte del 7.º Programa Marco de la UE (FP7/2007-2013;HEALTH-F2-2009-241762) destinado al Proyecto FLIP.

EL POLIMORFISMO DEL INTERFERÓN LAMBDA 4 (IFNL4) PREDICE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONTRA LA HEPATITIS C DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

C. Fernández-Carrillo, P. González, G. Crespo, M. Coto-Llerena, M. Navasa, X. Forns y S. Pérez del Pulgar

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Introducción y objetivos: Estudios recientes en pacientes con hepatitis crónica C han mostrado que el polimorfismo rs368234815, situado en la misma región que los polimorfismos de la IL28B (rs12979860 y rs8099917), está asociado estrechamente con rs12979860 y es mejor predictor de respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina que rs12979860 y rs8099917. Concretamente, uno de sus alelos (-G) produce un corrimiento en el marco de lectura, condicionando la aparición de un nuevo gen (IFNL4) que codificaría una proteína con efectos aún en discusión: el interferón-lambda4. El interferón-lambda4 sería una proteína con desventajas en la respuesta inmune contra el VHC, por lo que el alelo TT, que interrumpe el gen IFNL4, sería beneficioso para el paciente con respecto al alelo -G. Hasta la fecha no se ha evaluado qué papel tiene este polimorfismo en la respuesta al tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina después del trasplante hepático (TH), donde dicho tratamiento es especialmente subóptimo.

Métodos: Se seleccionaron 88 pacientes trasplantados por infección crónica por VHC con recurrencia post-TH, que habían recibido tratamiento antiviral post-TH. Se genotiparon los polimorfismos del IFNL4 e IL28B a partir de ADN genómico de los receptores y sus respectivos donantes. El genotipo TT/TT se definió como favorable, y los genotipos TT/-G o -G/-G como desfavorables. Se compararon los genotipos entre sí y con el tipo de respuesta al tratamiento, tanto en receptores como en donantes.

Resultados: Se logró genotipar a 82 receptores y 75 donantes. Los genotipos del IFNL4 se correlacionaron significativamente con los de la IL28B ($p < 0,001$), especialmente con rs12979860. La proporción de donantes con genotipo favorable fue mayor que la de receptores (58,7% donantes vs 22% receptores, $p < 0,05$). El genotipo TT/TT de los receptores se asoció a una mayor tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) después del TH ($p = 0,018$). No encon-

tramos una asociación estadísticamente significativa entre los genotipos de IFNL4 de los donantes y la RVS, paralelamente a lo obtenido con los polimorfismos de la IL28B. Si bien, al estudiar las combinaciones entre donantes y receptores, la frecuencia más alta de RVS se observó cuando coincidían genotipos favorables en donantes y receptores ($p = 0,002$).

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra que rs368234815 (IFNL4) es un importante predictor de respuesta al tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina, también en el contexto del TH. Los resultados sugieren un papel preponderante del receptor en dicha respuesta. Estos hallazgos, junto con el hecho de que IFNL4 aún no está bien caracterizado y su efecto parece paradójico, requieren más estudios encaminados a desentrañar su mecanismo y su verdadero papel en las diversas fases de la respuesta inmune frente al VHC.

EL USO DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD PARA BLOQUEAR EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA INHIBE EL CRECIMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

J. Medina-Echeverz^a, J. Fioravanti^a, N. Díaz-Valdés^{a,b}, K. Frank^b, F. Aranda^a, C. Gomar^a, N. Ardaiz^a, J. Dotor^c, V. Umansky^b, J. Prieto^{a,d} y P. Berraondo^a

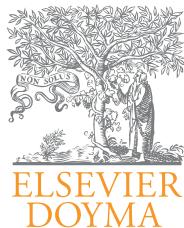
^aDivision of Hepatology and Gene Therapy, Center for Applied Medical Research, University of Navarra, Pamplona. ^bSkin Cancer Unit, German Cancer Research Center and University Hospital Mannheim, Heidelberg, Germany. ^cDIGNA Biotech, Madrid. ^dLiver Unit, University of Navarra Clinic, CIBER-EHD, Pamplona.

Introducción: El factor de crecimiento transformante beta (TGF β) es un potente promotor de la progresión del cáncer y una diana clave para la terapia antitumoral. Las lipoproteínas de alta densidad (HDLs) pueden servir como un sistema de liberación al tumor de moléculas inhibidoras de TGF β , ya que las células cancerosas mantienen el metabolismo del colesterol muy elevado.

Métodos: Se construyó un plásmido que codifica un péptido inhibidor del TGF β (P144) fusionado a la apolipoproteína AI (ApoA-I) a través de un enlazador flexible (pApoLinkerP144). La secuencia ApoLinkerP144 se incorporó a continuación en un vector adeno-asociado (AAVApoLinkerP144). El objetivo era inducir en los hepatocitos la producción de HDLs que contienen una versión modificada de ApoA-I capaz de bloquear el TGF β .

Resultados: Se observó que la transducción del hígado murino con pApoLinkerP144 induce la aparición de una fracción de HDLs que contiene la proteína de fusión ApoLinkerP144 circulante. Estas HDLs fueron capaces de atenuar la señalización de TGF β en el hígado y de aumentar la producción de IFN γ mediada por IL-12. El tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal MC38 con AAVApoLinkerP144 resultó en una reducción significativa del crecimiento tumoral y una mayor expresión de IFN γ y GM-CSF en el tejido canceroso. ApoLinkerP144 también retrasó metástasis hepáticas de MC38 en ratones inmunodeficientes Rag2 $^{-/-}$ IL2r γ $^{-/-}$. Este efecto se asoció con un descenso de la expresión de genes diana de TGF β esenciales para la generación del nicho metastásico. Por último, en un subgrupo de ratones transgénicos ret, un agresivo modelo de melanoma metastásico, AAVApoLinkerP144 redujo el crecimiento tumoral asociándose este efecto con el aumento del número de células T CD8+ en los ganglios linfáticos regionales.

Conclusiones: La modificación de las HDLs para el transporte de moléculas bloqueantes de TGF β es un enfoque novedoso y prometedor para inhibir el crecimiento de las metástasis hepáticas por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 19-21 de febrero de 2014

Sesión Oral 4

Moderadores: Elsa Solà (Barcelona) y Miguel García González (Madrid)

PREDICCIÓN DE RECHAZO AGUDO HISTOLÓGICO MODERADO-GRAVE TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: EL MODELO REJECTEST

M. Rodríguez Perálvarez^a, G. Germani^b, E. Moreno Rincón^a, B. Hogan^c, A. Poyato González^a, J.L. Montero Álvarez^a, M. Senzolo^b, J. O'Beirne^c, P. Barrera Baena^a, D. Patch^c, P. Burra^b, A. Burroughs^c y M. de la Mata^a

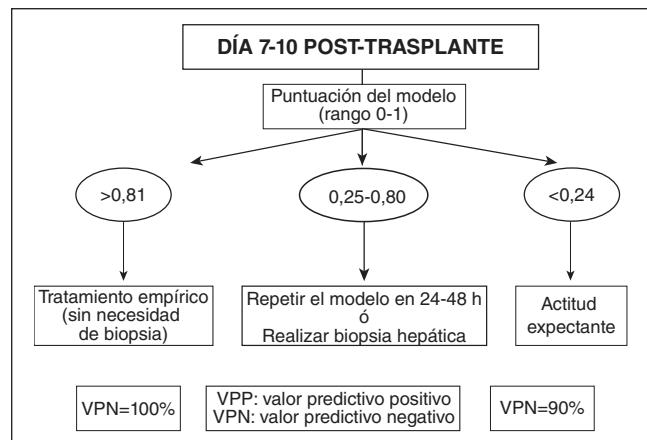
^aHospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC. CIBERehd-Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Córdoba. ^bHospital Universitario de Padua, Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Italia. ^cRoyal Free Hospital-The Royal Free Sheila Sherlock Liver Centre, Londres, Reino Unido.

Introducción: La heterogeneidad en la definición de sospecha clínica de rechazo tras el trasplante hepático tiene implicaciones en la práctica clínica e introduce un componente de subjetividad en los ensayos clínicos que evalúan inmunosupresores.

Objetivos: 1. Diseñar un modelo de regresión logística para predecir rechazo agudo histológico moderado-grave tras el trasplante hepático. 2. Construir un algoritmo basado en el modelo que permita homogeneizar la toma de decisiones.

Métodos: Se seleccionaron aleatoriamente 100 pacientes sometidos a trasplante hepático en el hospital Royal Free de Londres (1997-2007), periodo durante el cual se realizó biopsia de protocolo entre los días 7 y 10 post-trasplante para diagnóstico y gradación de rechazo. Se excluyeron los pacientes con complicaciones vasculares o biliares. Se construyó un modelo de regresión logística múltiple basado en parámetros clínicos, analíticos y de inmunosupresión, para predecir rechazo agudo histológico moderado-grave. La precisión del modelo y los puntos de corte se definieron mediante curvas ROC.

Resultados: En la biopsia de protocolo 42 pacientes fueron diagnosticados de rechazo agudo moderado-grave (42%). El modelo final incluyó las siguientes variables: 1. Producto edad × MELD pre-trasplante (OR = 0,81; p = 0,013); 2. Elevación del recuento de eosinófilos en los 4 días previos a la biopsia (OR = 1,50; p = 0,002);



3. Niveles de inmunosupresión muy reducidos, definidos como media de niveles de tacrolimus < 6 ng/mL en los 4 días previos a la biopsia, sin otros inmunosupresores excepto corticoides (OR = 11,4; p = 0,047). El área bajo la curva ROC fue de 0,83 y la precisión global fue de 79,1%. Basándose en la fórmula derivada se propone el algoritmo que se expone en la figura.

Conclusiones: El modelo propuesto permite guiar la toma de decisiones respecto al rechazo agudo en el post-trasplante hepático inmediato, lo cual beneficiaría tanto a la práctica asistencial como al diseño de ensayos clínicos.

LA QUERCETINA INHIBE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C, MODIFICA EL METABOLISMO LIPÍDICO, LA MORFOLOGÍA DE LOS LDS Y LA LOCALIZACIÓN DE CORE

A. Rojas^{a,b}, J.A. del Campo^{a,b}, M. García-Valdecasas^{a,b}, I. Ranchal^{a,b}, S. Clément^c, F. Negro^d y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aHospital de Valme, Sevilla. ^bUnidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. ^cDepartamento de Patología Clínica; ^dDepartamento de Patología Clínica, Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Ginebra, Suiza.

Objetivos: Estudiar como la quercetina modula el metabolismo lipídico, la replicación del VHC, el tamaño y morfología de las gotas lipídicas o "lipid droplets" (LDs) así como la co-localización de core con los LDs.

Métodos: La morfología de los LDs así como la localización de core fueron estudiados por técnicas de imagen por inmunofluorescencia, usando el microscopio confocal en células Huh7 transducidas con lentivectores que expresan la proteína core del VHC genotipo 3a, tratadas con quercetina (50 μ M y 100 μ M). El análisis de las imágenes fue realizado usando el software MetaMorph Microscopy Automation & Image Analysis. Para el estudio del efecto de la quercetina sobre la replicación viral, las células Huh7 fueron infectadas con el replicón subgenómico Jc1 (1 partícula/célula) y tratadas con quercetina a las mismas dosis. Los niveles de expresión de los genes implicados en el metabolismo lipídico fueron analizados por PCR. Por inmunoblot los niveles de expresión de las proteínas virales así como las relacionadas con el metabolismo lipídico fueron analizados.

Resultados: El área, radio y volumen de los LDs, así como su distribución fueron modulados por el tratamiento con quercetina. La quercetina evita el aumento del tamaño de los LDs inducido por la proteína core del genotipo 3a en las células Huh7 [LD área (μ m²): 3a: 109,8 \pm 33,72; 3aQ50 μ M: 79,90 \pm 36 ($p < 0,001$); 3aQ100 μ M: 72,6 \pm 35,4 ($p < 0,0003$); radio (μ m): 3a: 5,85 \pm 0,88; 3aQ50 μ M: 4,91 \pm 1,15 ($p < 0,001$); 3aQ100 μ M: 74,65 \pm 1,22 ($p < 0,0002$), volumen (μ m³): 3a: 894,7 \pm 418,5; 3aQ50 μ M: 577,03 \pm 379,26 ($p < 0,003$); 3aQ100 μ M: 505,4 \pm 355,2 ($p < 0,0006$)]. En estas células, core se localiza alrededor de los LDs, siendo ésta inhibida en presencia de quercetina: core aparece dispersa por el citoplasma. La quercetina inhibe la replicación de virus; 75% y 85% cuando las células son tratadas a dosis de 50 μ M y 100 μ M, respectivamente, comparadas con células no tratadas. La expresión de DGAT1 es modulada en presencia de quercetina después de 48h de tratamiento (Huh7: 1 \pm 0,07; Huh7+Q50 μ M: 0,5 \pm 0,2; Jc1: 0,99 \pm 0,05; Jc1+Q50 μ M: 0,55 \pm 0,1) y 72h (Huh7: 1 \pm 0,03; Huh7+Q50 μ M: 0,7 \pm 0,3; Jc1: 0,7 \pm 0,3; Jc1+Q50 μ M: 0,06 \pm 0,2). Las proteínas Core, NS3, MTP, FASN y DGAT1 están disminuidas en presencia de quercetina después de 72h de tratamiento.

Conclusiones: La quercetina modifica la morfología de los LDs y podría interferir en el desarrollo de esteatosis por parte del VHC. Además, la quercetina disminuye la replicación viral, la expresión de las proteínas NS3 y core y evita la co-localización entre core y los LDs. Este flavonoide podría ser considerado nuevo tratamiento para el tratamiento de la hepatitis C cuya diana es DGAT1.

ESTUDIO PROTEÓMICO DEL HEPATOBLASTOMA: IMPLICACIÓN DE LA VÍA MYC EN LA AGRESIVIDAD TUMORAL

M. Simón^{a,b}, M. Azkargorta^c, S. Ragulla^{a,b}, L. Nonell^d, I. Serra^{b,e}, M.A. Buendía^e, R. Bartolí^{a,f}, R. Planas^{a,g}, M. Sala^{a,b,g} y C. Armengol^{a,b}

^aCIBERehd. ^bGrupo de Oncología Hepática, Fundació Institut en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona. ^cCIC bioGUNE, Plataforma de Proteómica, ProteoRed-ISCII, Derio. ^dServicio de Análisis de Microarrays, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. ^eCentre Hepatobiliaire Paul Brousse, Villejuif, Francia. ^fGrupo de Cirrosis Experimental. IGTP, Badalona. ^gHospital Germans Trias i Pujol, Servicio de Digestivo, Badalona.

Introducción: El hepatoblastoma (HB) es el principal tumor hepático en niños. Aun así es un tumor raro, con una incidencia anual de 1.5 casos por millón de niños. A diferencia del carcinoma hepatocelular, es un tumor que responde a la quimioterapia y la cura-

ción se consigue combinando este tratamiento con la cirugía. Sin embargo, una cuarta parte de los pacientes no sobrevive a la enfermedad y los que sobreviven pueden presentar secuelas graves de por vida. Mediante un estudio transcriptómico previo, se identificó una subclase de tumores -llamada C2- con una presentación clínica agresiva que se caracterizaba por presentar principalmente un fenotipo más inmaduro, la activación de la vía MYC y la ganancia cromosómica de 2p y 8q.

Objetivos: Estudiar el perfil proteómico de las dos subclases moleculares de HB e integrar los hallazgos proteómicos con datos transcriptómicos y genómicos previos para identificar nuevos biomarcadores pronóstico así como nuevas dianas terapéuticas.

Métodos: Se estudiaron los extractos proteicos de 16 HBs, incluidos 5 del subtipo C2 (edad media: 3 años, niveles AFP: 448-1.708.400 ng/ml, seguimiento medio: 33 meses, 6 decesos) así como hígado adyacente no tumoral (n = 8) y fetal (n = 4). El estudio proteómico cuantitativo se realizó mediante electroforesis bidimensional (DIGE) y Label-Free nLC MS/MS en Orbitrap mediante Progenesis. Para el análisis bioinformático se utilizaron los programas IPA, DAVID, DR-Integrator.

Resultados: Mediante el análisis de clustering, se observó que el perfil proteómico de la subclase C2 presentaba un patrón similar al observado en estadios tempranos del desarrollo embrionario del hígado. Además, se identificó una firma de 35 proteínas específica de la subclase C2 ($p < 0,001$, ratio +1.5). El análisis funcional comparativo mostró que la vía de señalización MYC está activada en la subclase C2 y reprimida en la C1, menos agresiva.

Conclusiones: El presente estudio proteómico nos ha permitido identificar una firma pronóstica del HB y comprobar que el grado de activación de la vía MYC juega un papel clave en la agresividad tumoral.

EFEKTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ENOXAPARINA EN RATAS CIRRÓTICAS CON HIPERTENSIÓN PORTAL

F. Cerini^a, J. Gracia-Sancho^a, S. Guixé-Muntet^a, M. Vilaseca^a, F. Turón^b, V. Hernández-Gea^a, J. Bosch^a y J.C. García-Pagán^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, CIBEREHD. ^bBarcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory. Liver Unit. Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS y CIBEREhd.

Introducción: El incremento en la resistencia vascular hepática (RVH) consecuencia de la fibrosis y del elevado tono vascular es el factor primario en el desarrollo de hipertensión portal. La heparina podría mejorar la fibrosis al inhibir la activación de las células hepáticas estrelladas (HSC) mediada por la trombina, así como reducir el tono vascular hepático al incrementar la biodisponibilidad de NO. El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la administración aguda y semi-crónica de enoxaparina sobre la hemodinámica hepática y sistémica, la fibrosis hepática y la biodisponibilidad de NO en ratas con cirrosis por CCl4.

Métodos: Estudio agudo: se administró enoxaparina 1,8 mg/kg sc, o su vehículo, (n = 10 por grupo) 24h y 1h antes de evaluar sus efectos sobre el tono vascular hepático. Estudio semi-crónico: se administró enoxaparina 1,8 mg/kg/día, o su vehículo (n = 13 por grupo) durante una semana para evaluar sus efectos sobre la fibrosis y el tono vascular hepático. Determinaciones in vivo: presión arterial media-PAM, presión portal-PP, flujo venoso portal-FVP y frecuencia cardíaca-FC; En tejido hepático: biodisponibilidad de NO (GMPC), grado de fibrosis (tinción rojo sirio) y grado de activación/apoptosis de las HSC (alfa-SMA y desmina).

Resultados: No se observaron diferencias en parámetros hemodinámicos ni en GMPC hepático tras la administración aguda de

enoxaparina. Sin embargo, las ratas con cirrosis tratadas durante 1 semana con enoxaparina tuvieron una PP significativamente menor ($12,2 \pm 1,8$ vs $13,9 \pm 1,9$ mmHg; -12%; $p = 0,02$), sin cambios significativos en FVP, PAM y FC, que las tratadas con vehículo sugiriendo una reducción de la resistencia vascular intrahepática. La reducción en PP se asoció a un descenso en la fibrosis hepática (-26%), expresión de alpha-SMA (-44% western blot; -76% inmunohistoquímica), y contenido hepático de desmina (-67% inmunohistoquímica), sugiriendo la desactivación y/o apoptosis de HSC. Todo ello se asoció a un aumento en los niveles hepáticos de GPMc (3 veces superior en las ratas tratadas con enoxaparina vs las que recibieron vehículo).

Conclusiones: La administración continuada de enoxaparina a ratas con cirrosis e hipertensión portal reduce la presión portal disminuyendo la resistencia vascular intrahepática al mejorar la fibrosis hepática. No se observaron efectos tras su administración aguda lo que sugiere la ausencia de un efecto directo sobre el tono vascular hepático. Estos hallazgos sugieren un potencial efecto beneficioso de la heparina en la cirrosis más allá del tratamiento/prevención de la trombosis portal.

CAMBIO EN LA ESTRUCTURA DE LAS QUASIESPECIES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B TRAS LA INTERRUPCIÓN DE TENOFOVIR EN PACIENTES HBEAG NEGATIVOS CON 7 AÑOS DE SUPRESIÓN COMPLETA DE LA REPLICACIÓN VIRAL

M. Buti^{a,b}, D. Tabernero^{a,c}, F. Rodríguez-Frías^{a,c}, R. Casillas^b, J. Gregori^{b,d}, C. González^c, I. Belmonte^c, M. Homs^{a,c}, M. Blas^{a,c}, J. Quer^{a,b}, L. Nieto^e, S. Camós^c, A. Caballero^c y R. Esteban^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bDepartamento de Hepatología; ^cDepartamento de Bioquímica; ^dDepartamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^eDepartamento de Estadística, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona.

Introducción: El tratamiento con tenofovir (TDF) a largo plazo es eficaz en la supresión de la replicación viral en pacientes con hepatitis B crónica (HBC) pero la pérdida de HBsAg es rara. En este estudio se analiza el efecto de la interrupción de TDF (IDT) en pacientes con supresión persistente de la replicación viral.

Métodos: En una cohorte de 25 pacientes con HBC se interrumpió el tratamiento con TDF en 8 casos HBeAg- sin cirrosis hepática, 6 genotipo D y 2 A, ADN-VHB indetectable durante una media de 7,5 ($\pm 0,3$) años, mediana de niveles de HBsAg (qHBsAg) 2,7 (0,5-3,7). Estos pacientes fueron seguidos prospectivamente durante 6 meses, en aquellos con niveles suficientes de ADN-VHB se estudió la quasiespecies (QS) basal y de 1 y 2 meses después de IDT (postIDT) por secuenciación masiva (GS-FLX, Roche, posiciones rtV/I163-rtV278).

Resultados: Ningún paciente perdió HBsAg tras IDT y en 4/8 pacientes se observó un aumento rápido de los niveles de ADN-VHB durante los 2 primeros meses postIDT (2,3-4,6 logUI/ml al cabo de 1 mes) y disminución de qHBsAg a los 2 meses (0,6-1,0 logUI/ml) coincidiendo con un aumento de ALT (20-204 UI/ml). A los 3 meses se observó un incremento en qHBsAg y un descenso ALT reestableciéndose los mismos niveles que 1 mes postIDT y estabilizándose hasta los 6 meses, ADN-VHB se mantiene fluctuante a partir de 3 meses postIDT. El análisis de QS en las posiciones rtA181, rtA194 y rtG210-rtN238, con posible asociación a baja sensibilidad a adefovir (ADV) y TDF, se muestra en la tabla (v. página siguiente).

Conclusiones: Tras la interrupción de TDF, en la mayoría de los pacientes los niveles de HBsAg, ADN-VHB y ALT siguen un perfil que sugiere una respuesta inmune limitada. Entre las muestras basales y tras IDT se seleccionan variantes de baja sensibilidad a ADV y TDF,

este cambio en la estructura de la QS sugiere una actividad replicativa intrahepática a pesar de la viremia indetectable.

Estudio financiado por el proyecto FIS PI11/01973.

INFLUENCIA DEL GENOTIPO GG Y LOS NIVELES SÉRICOS DE ADIPONUTRINA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHÓLICA

R. Gallego Durán^a, M.T. Arias Loste^b, I. Ranchal^a, P. Iruzubieta Coz^b, L. Rojas^b, M.J. Pareja^b, C. García Monzón^c, R. Andrade^d, J.L. Calleja^e, J.L. Olcoz^f, M. Romero Gómez y J. Crespo García^b

^aHospital Universitario de Valme, Sevilla. ^bServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Fundación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander. ^cHospital Universitario Santa Cristina, Madrid. ^dHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^eHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^fComplejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: El gen PNPLA3 codifica una enzima denominada adiponutrina, que juega un papel clave en la hidrólisis de los triglicéridos en los adipocitos. Se ha descrito un polimorfismo en el gen PNPLA3 que se asocia con el depósito de grasa intrahepatocitario (rs738409).

Objetivos: Analizar la relación entre los genotipos de la PNPLA3, los niveles séricos de adiponutrina y la histología hepática en pacientes con una enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG).

Métodos: Se efectuó un estudio multicéntrico que incluyó 146 pacientes (55 varones; edad media 47 ± 11 años; IMC $35,96 \pm 10,59$) diagnosticados mediante biopsia hepática de EHDG (78,2% esteatosis simple; 21,8% esteatohepatitis no alcohólica) y 10 sujetos sanos (6 varones; edad media 36 ± 10 , IMC $22,7 \pm 2,4$). Se determinaron los genotipos del gen PNPLA3 (rs738409) mediante una sonda Taqman (Applied Biosystems, Barcelona, España) y los niveles séricos de adiponutrina mediante un ELISA (Uscn, Life science Inc., Wuhan, China). Adicionalmente, se determinaron los niveles séricos de resistina, adiponectina y leptina. Se efectuó un análisis estadístico utilizando como herramientas el ANOVA y la U-Mann Whitney (SPSS v20.0).

Resultados: En los pacientes con EHDG existe una mayor representación del genotipo GG del PNPLA3 con respecto a la población general (16,5% vs 3,3%; $p < 0,0001$). Este genotipo se observa con más frecuencia en los pacientes con esteatosis grave que en los pacientes con esteatosis leve (genotipo GG 13/35 vs 9/94; $p < 0,001$) y, del mismo modo, fue más frecuente en los pacientes con esteatohepatitis hepatitis que en aquellos con esteatosis simple ($p < 0,01$). Los niveles séricos de adiponutrina fueron más altos en los pacientes con EHDG que en los controles ($p = 0,007$); estos niveles plasmáticos se correlacionan de forma directa con el IMC ($r = 0,382$; $p < 0,005$) y los niveles séricos de leptina ($r = 0,681$; $p < 0,0005$) y de forma indirecta con la resistina ($r = -0,278$; $p < 0,05$) y las cifras de GPT ($r = -0,168$; $p < 0,05$). No observamos relación con la adiponectina. Los niveles séricos de adiponutrina fueron más elevados en los pacientes con una esteatosis simple que en aquellos con esteatohepatitis (9,20 ng/ml vs 4,38 ng/ml; $p = 0,006$). No observamos relación entre el genotipo GG o los niveles séricos de adiponutrina con el ballooning (3/15 vs 12/50; ns), la inflamación lobulillar (genotipo GG 14/55 vs 1/10; ns) o el estadio de fibrosis (6/26 vs 17/107; ns).

Conclusiones: El genotipo GG del PNPLA3 y los niveles séricos de adiponutrina se relacionan de forma directa con el grado de esteatosis pero no con inflamación lobulillar, el ballooning o el grado de fibrosis. La variante I148M juega un papel crítico en el depósito de grasa en el hepatocito, aunque se precisan nuevos estudios que demuestren de forma definitiva el vínculo (a la ausencia del mismo) en la progresión de la esteatohepatitis.

		Frecuencia de las variantes (%)																	
Paciente	Geno-tipo	Muestra	rtA181	rtA194	rtG210	rtA211	rtK212	rtV214	rtQ215	rtL217	rtE218	rtS219	rtL220	rtF221	rtA223	rtL228	rtL231	rtP327	rtN238
1	D	Basal					rtK212T (0,96)		rtQ215S (100)					rtF221Y (100)				rtN238T (0,95)	
	D	1 mes post						rtV214G (0,95)	rtQ215S (100)					rtF221Y (100)				rtN238T (0,33), rtN238H (0,32)	
	D	2 meses post	rtA181T (0,3)	rtA194T (0,42)			rtA211T (0,41)		rtV214G (1,61)	rtQ215S (100)				rtF221Y (100)	rtA223T (0,35)				
	D	Basal																	
3	D	Basal							rtQ215H (24,16)		rtE218D (49,06)								
	D	2 meses post			rtA194T (0,5)		rtA211T (0,28)		rtQ215H (100)			rtL220P (0,32)							rtA223T (0,41)
	D	Basal							rtA211T (0,51)										
4	A	2 meses post			rtA194T (0,5)		rtA211T (0,72)				rtQ215E (0,53)								
	A	Basal										rtS19A (99,28), rtS219T (0,42)							
	A	1 mes post										rtS219A (93,98)							
8	D	Basal										rtS219A (43,42)	rtL220I (0,27)	rtF221S (0,34)		rtL228P (0,81)			
	D	2 meses post										rtL217R (90,33)		rtF221Y (100)		rtL231V (9,75)	rtP327T (9,75)	rtN238S (9,75)	

REBOTE VIROLÓGICO EN PACIENTES TRATADOS CON TRIPLE TERAPIA: ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA

J.L. Calleja^a, J. Crespo^b, R. Rodríguez^a, M.A. Serra^c, J.M. Pascasio^d, R. Sola^e, R. Morillas^f, M. Romero^g, S. Lens^h, J. García Samaniegoⁱ, B. Ruiz Antoran^j y J. Turnes^k

^aHospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Madrid. ^bHospital Marqués de Valdecilla, Servicio de Digestivo, Santander. ^cHospital Clínico de Valencia. ^dHospital Virgen del Rocío, Unidad de Hepatología, Sevilla. ^eHospital del Mar, Unidad de Hepatología, Barcelona.

^fHospital Germans Trias i Pujol, Unitat d'Hepatologia, Badalona. ^gHospital de Valme, Sevilla. ^hHospital Clínic de Barcelona, Servicio de Hepatología. ⁱHospital Carlos III, Unidad de Hepatología. CIBERehd. Madrid. ^jHospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ^kServicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

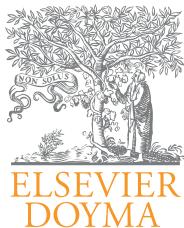
Introducción: A pesar de la eficacia en términos de respuesta viral sostenida con los inhibidores de proteasa: telaprevir (TPV) y boceprevir (BOC), un porcentaje de pacientes experimenta durante el tratamiento un rebote virológico o breakthrough (BT).

Objetivos: 1) Determinar el porcentaje de BT en pacientes tratados con triple terapia y describir el patrón de aparición temporal. 2) Analizar los factores basales y durante el tratamiento relacionados con la aparición de BT. 3) Estudiar otras diferentes causas de discontinuación de tratamiento (fallo virológico en las primeras 12 semanas y efectos adversos).

Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de la recogida de pacientes de forma prospectiva, desde la aprobación de uso comercial de TPV y BOC en 10 hospitales de España.

Resultados: Se reclutaron 684 pacientes, de los cuales el 67% eran varones con edad media de 55 años (DE + 9). El 50% de los pacientes tenían fibrosis grado 4. El 33,6% eran naïves, 31,1% recidiva al tratamiento previo, 21,8% respondedores nulos y 13,5% respondedores parciales. El 64% de los pacientes recibió TPV (N = 438). Se dispone de datos de RVS en 450 pacientes (284 con TPV y 166 con BOC). Del total de los pacientes con datos de RVS 12 (n = 450) 44 pacientes (9,8%) presentaron un BT durante el tratamiento. De los pacientes que no lograron una RVS12 (N = 205), el 21,5% presentaron BT siendo significativamente más frecuente con TPV (TPV 28,8% vs BOC 13,9% (p < 0,001). La mayoría de los eventos de BT se identifican entre la semana 12 y 24 de tratamiento (57,1% para BOC y 53,3% para TVR). En el análisis multivariado el BT fue más frecuente en pacientes con fibrosis grado 4 (p = 0,004) y en pacientes con carga viral detectable en semana 12 (p = 0,02). En el análisis univariado también se observó significativo el genotipo TT de IL28b (13,7% TT vs 6,9% CT vs% para CC) p < 0,003. No hay diferencias en sexo, edad, tipo de respuesta a tratamiento previo y subtipo del genotipo. Durante las 12 primeras semanas discontinuaron tratamiento por fallo virológico (incluyendo lead-in) 62 /450 (13,8%), siendo más frecuente con BOC (BOC 21,7% vs TPV 9,2% p < 0,001). Globalmente 54/450 (12%) pacientes abandonaron el tratamiento de forma precoz por efectos adversos. La recidiva ocurrió en 36/450 (8%) no existiendo diferencias significativas entre BOC y TPV.

Conclusiones: El BT es una causa frecuente de fracaso al tratamiento antiviral. Este rebote virológico ocurre especialmente en pacientes con fibrosis avanzada, con carga detectable en semana 12 y en pacientes tratados con TPV. Por el contrario la suspensión en las primeras 12 semanas es más frecuente en pacientes tratados con BOC. No existieron diferencias significativas en la recidiva.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 19-21 de febrero de 2014

Sesión Oral 5

Moderadores: Jordi Gracia (Barcelona) y Ángela Puente (Santander)

EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL CONTRA EL COLANGIOPAPILOMA DE CISPLATINO VECTORIZADO MEDIANTE SU CONJUGACIÓN CON ÁCIDO URSODESÓXICO

E. Lozano^a, L. Sánchez-Vicente^a, E. Herráez^a, O. Briz^{a,b}, A.G. Blázquez^{a,b}, R. Al-Abdulla^a, A. Hernández-Hernández^c, M.J. Monte^{a,b}, R.I.R. Macías^{a,b} y J.J.G. Marín^{a,b}

^aLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, IBSAL, Universidad de Salamanca.

Introducción: El colangiocarcinoma (CCA) es un tumor muy refractario a la quimioterapia antitumoral. Los colangiocitos expresan transportadores de compuestos orgánicos colefílicos, como el transportador de ácidos biliares ASBT y el transportador de cationes orgánicos OCT1. Los fármacos sintetizados en nuestro laboratorio por conjugación de cisplatino con ácidos biliares (Bamets) son sustratos de estos transportadores, lo que les confiere un marcado hepatotropismo.

Objetivos: Realizar una evaluación preclínica de la potencial utilidad frente a células tumorales colangiolares que expresen los transportadores ASBT y OCT1 de un compuesto citostático vectorizado sintetizado por unión de dos moléculas de ácido ursodesoxicólico a una de cisplatino (Bamet-UD2).

Métodos: Para los ensayos *in vitro* se utilizaron líneas hepáticas que expresaban de forma estable OCT1 o ASBT, que se obtuvieron usando lentivirus que contenían la ORF de dichos transportadores. La viabilidad celular se determinó mediante el test de formazán tras 72h desde la exposición a los fármacos. Los ensayos *in vivo* se realizaron en ratas a las que se les indujo colangiocarcinogénesis por administración crónica de tioacetamida. Los animales recibieron Bamet-UD2 o cisplatino (10 nmol/g p.c.) y tras mineralizar los

tejidos el contenido de platino se determinó por espectrofotometría de absorción atómica. La eficacia de vectorización se analizó por microscopía de fluorescencia tras administrar el derivado fluorescente de ácidos biliares coliglicilamido-4-oxo-17-β-estradiol.

Resultados: La determinación de mRNA mediante RT-QPCR reveló que la expresión de OCT1 disminuye tanto en CCA humano como de rata, mientras que ambos mantienen la expresión de ASBT. El efecto citostático del Bamet-UD2 en las líneas celulares hepáticas Alexander o TFK1 que presentan una baja expresión de estos transportadores fue similar al del cisplatino. Sin embargo, la expresión de OCT1 o ASBT en estas células produjo un marcado aumento de su sensibilidad al Bamet-UD2 frente a la del cisplatino. En ensayos *in vivo* se comprobó que los CCAs de rata mantienen la capacidad de captar derivados de ácidos biliares. Así se comprobó mediante inmunofluorescencia que la coliglicilamido-4-oxo-17-β-estradiol co-localizaba con células CK-7-positivas. Esto concuerda con el hecho de que la acumulación de Bamet-UD2 en los tumores colangiolares fue mayor que la del cisplatino. Además, el agente vectorizado no causó la nefrotoxicidad que se observó en los animales que recibieron el cisplatino no vectorizado.

Conclusiones: En comparación con las células colangiolares sanas, en tumores del árbol biliar la expresión de OCT1 se reduce, mientras que la de ASBT se mantiene, por lo que los derivados citostáticos de ácidos biliares podrían ser útiles para conseguir niveles intracelulares elevados del principio activo en las células tumorales y reducir los efectos secundarios en otros tejidos.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON QUERCETINA SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO Y LA INFLAMACIÓN EN MODELOS NUTRICIONALES *IN VIVO* E *IN VITRO* DE ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD)

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

^aInstituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cUnidad Mixta en Hepatología Experimental, UVEG-Hospital Universitario La Fe, Valencia. ^dDepartamento de Gastroenterología, Complejo Universitario Asistencial de León.

Introducción: Tanto el factor de transcripción LXRalfa, que está involucrado en el metabolismo lipídico hepático, como la proteína de unión a ácidos grasos (FABP1) que previene la lipotoxicidad, podrían ser considerados como una posible diana terapéutica para NAFLD. Compuestos naturales con capacidad antioxidante y antiinflamatoria, como los flavonoides, parecen ser capaces de reducir el acúmulo hepático de lípidos, confiriéndoles un gran potencial terapéutico.

Objetivos: Estudiar los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con quercetina sobre los mecanismos de establecimiento y evolución de la esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica en modelos nutricionales *in vitro* e *in vivo* de NAFLD.

Métodos: Hepatocitos de ratón AML-12 se incubaron con medio deficiente en metionina y colina (MCD) suplementado o no con quercetina (5 μ M). Ratones macho C57BL6/J fueron alimentados con dieta MCD y tratados con quercetina (50 mg/kg, intragástricamente) durante 5 semanas (1S-5S). La producción de EROs/ERNs, la peroxidación lipídica y el acúmulo lipídico se cuantificó por cromatografía de flujo. La expresión de los genes relacionados con el metabolismo lipídico (LXRalfa, SREBP-1c, FAS, FABP1, FOXA1, FAT/CD36) y con la inflamación (iNOS, TNFalfa, OPN) se cuantificó por RT-qPCR.

Resultados: En nuestro modelo *in vitro*, el tratamiento con quercetina redujo el acúmulo intracitoplasmático de lípidos (-43%), la peroxidación lipídica (-42%), la producción de EROs/ERNs (DCF: -20%; DHE: -27%), y la expresión de genes lipogénicos (LXRalfa: -51%, SREBP-1c: -21%, FAS: -20%) inducidos en las células MCD. La dieta MCD indujo daño hepático grave con las características típicas de EHNA en suero e hígado. El estudio histopatológico reveló que el tratamiento con quercetina redujo el índice de actividad de la enfermedad. En cuanto al transporte de ácidos grasos, tanto la expresión de FABP1 como de FOXA1 resultó inhibida en los ratones MCD (2S: FABP1: -51%, FOXA1: -35%, vs control), lo que resultó parcialmente revertido con la quercetina (2S: FABP1: +16%, FOXA1: +30%, vs MCD). Además, la sobreexpresión de FAT/CD36 observada en los ratones MCD (5S: +5799%, vs control), se redujo parcialmente por la quercetina (5S: -37%, vs MCD). Por último, la dieta MCD cursó con el incremento de la expresión de LXRalfa (1S: +15%, vs control), iNOS (5S: +223%, vs control), OPN (5S: +152%, vs control) y TNFalfa (5S: +344%, vs control). Esta inducción se vio atenuada tras el tratamiento con quercetina (1S: LXRalfa: -15%, 5S: iNOS: -52%, 5S: OPN: -63%, 5S: TNFalfa: -34%).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los efectos beneficiosos de la quercetina se deben principalmente a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras de la lipogénesis. Por todo ello, el uso de la quercetina podría desempeñar un papel importante como terapia alternativa en el tratamiento de la NAFLD.

Financiado por BFU2010-15784. CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA ESPLÉNICA: POSIBILIDAD DE SU PRÁCTICA EN CLÍNICA HABITUAL Y RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE VARICES ESOFÁGICAS

J. Aguilar Reina

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).

Objetivos: Conocer la posibilidad de estudiar la elastografía transitoria de bazo (FSe) en la práctica clínica y su relación con la hepática (FSh), y el valor de ambas para predecir la presencia de varices esofágicas (VE).

Métodos: Se intentó FSe en pacientes consecutivos en los que se había conseguido FSh indicado por alguna causa de hepatopatía crónica. Si se obtuvo medición directa adecuada (con los mismos

criterios que para FSh) se comprobó con ecografía que ésta correspondía a bazo; cuando no, se identificó ecográficamente el órgano y se procedió a medir. Se excluyeron pacientes con patologías que pudieran modificar los valores de FSh y/o FSe. Se valoró a) Relación FSh/FSe, b) presencia de VE en los que tenían endoscopia dentro de 3 meses antes o después del estudio y su relación con los valores de FSh y FSe, c) Influencia de sobrepeso y espesor del bazo en el punto de medición en la posibilidad de obtener FSe, d) Relación de los valores de FSh y FSe con irregularidad del contorno hepático, aumento de calibre portal y del tamaño del bazo (ecografía) y con parámetros analíticos. En el subgrupo de infectados por VHC (142, 72,1%), además, con los índices APRI, FIB4 y Forns.

Resultados: Se incluyeron 233 pacientes; FSe fue posible en 197 (84,5%), de manera directa en 173 (87,8%) y sólo mediante ecografía en el resto. No se encontró diferencia para la posibilidad de realizar FSe entre los sujetos con sobrepeso, sí con el espesor del bazo en el punto de medición. (43,1 \pm 18,1 vs 26,5 \pm 8,7 mm). Los valores de la cohorte fueron: FSh: 19,7 kpa \pm 15,7 (3-75); FSe: 37,8 kpa \pm 20,4 (6,1-75). Se comprobó correlación entre ambos ($p < 0,01$) pero para valores de FSh > 12 kpa hay dispersión notable de valores de FSe. Endoscopia: realizada en 107 pacientes, VE en 42 y sin varices el resto (FSh: 35,7 \pm 16,6 [11,8-75] vs 20,3 \pm 12,5 kpa [4,4-70,6], $p < 0,001$; FSe: 63,3 \pm 17,7 [36,3-75] vs 35,7 \pm 16,7 kpa [10-75], $p < 0,001$). En relación con la presencia de VE: AUROC FSh: 0,79, valor de corte 16,8 kpa: S = 91,3%, E = 55,5%, VPP = 56%, VPN = 91%. AUROC FSe: 0,89, valor de corte 44 kpa: S = 90,4%, E = 75,4%, VVP 70,4%, VPN 92,5%. Los valores de FSh y FSe no se relacionan con el grado VE, sí con irregularidad del contorno hepático (0,02 y 0,02) y aumento del calibre de la porta (0,0001 y 0,0001) y del bazo (0,002 y 0,002) en ecografía. Estudio multivariante: la presencia de VE se relaciona con los valores de FSe, INR y plaqueas. En el subgrupo de portadores de VHC sólo con valores de FSe.

Conclusiones: La medición de FSe es posible en la mayoría de los pacientes consecutivos con enfermedad hepática crónica en la práctica habitual y la posibilidad de descartar presencia de varices esofágicas es superior a FSh. Los valores obtenidos permiten confeccionar un algoritmo de uso secuencial de FSh, FSe y endoscopia para evitar el comienzo prematuro del screening de VE mediante endoscopia.

EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON RIBAVIRINA REDUCE LA PRESIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VIRUS C: UN ENSAYO ALEATORIZADO, ABIERTO, COMPARANDO RIBAVIRINA Y COLCHICINA

B. Peñas ^{a-d}, J. de la Revilla ^{a,e,f}, M. Lario ^{a,c,d}, E. Llop ^{a,e,f}, O. Pastor ^{a,b,d}, C. Martín ^{a,b,d}, B. Ruiz-Antorán ^{a,e,f}, J. Martínez ^{a,b,d}, J.L. Calleja ^{a,e,f} y A. Albillor ^{a,d}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^cIRYCIS, Madrid. ^dUniversidad de Alcalá, Madrid.

^eHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^fUniversidad Autónoma de Madrid.

Introducción: La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina con efecto leve y transitorio sobre la replicación del virus de la hepatitis C (VHC), que mejora la hipertransaminasemia y la histología hepática en pacientes infectados no respondedores al tratamiento estándar con interferón alfa y ribavirina (Hepatology. 2003;38:66). Diseñamos un ensayo de prueba de concepto para evaluar si el tratamiento de mantenimiento con ribavirina en pacientes con cirrosis por VHC reduce la presión portal.

Métodos: Se aleatorizaron 42 pacientes con cirrosis VHC e hipertensión portal (gradiente de presión venosa hepática, GPVH > 6 mmHg) para recibir durante 6 meses ribavirina (1.000-1.200 mg/d) o colchicina (0,5 mg/12 h) de forma abierta (NCT00840489). Antes

	Ribavirina		Colchicina	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses
GPVH (mmHg)	15,4 ± 5,6	14,5 ± 5,5**	15,8 ± 4,5	16,7 ± 6,3
Resistencia hepática (AU)	2,14 ± 0,8	1,69 ± 0,8**	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,5
Inflamación hepática (puntos)	1,6 ± 0,8	1,0 ± 0,6*	1,5 ± 1,0	1,3 ± 0,7
Fibrosis hepática (puntos)	2,6 ± 0,4	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,5
Elastografía hepática (kPa)	25 ± 12	21 ± 12	24 ± 11	23 ± 10

*p < 0,05; ** p < 0,01 vs basal.

y 6 meses después se determinaron: hemodinámica sistémica y esplácnica, aminotransferasas, RNA-VHC en suero, malonildialdehído (MDA) y ADMDA en vena hepática y producción de citoquinas por linfocitos CD4 circulantes.

Resultados: La ribavirina redujo significativamente el GPVH y la resistencia vascular hepática calculada (tabla). El GPVH disminuyó -7,8 ± 12% en el grupo ribavirina, y aumentó +6,4 ± 13% en el grupo colchicina (p < 0,01). La hemodinámica sistémica no se modificó en ninguno. Ribavirina redujo (p < 0,05) la hemoglobina, la ALT y el RNA-VHC. Ribavirina redujo MDA, pero no ADMDA, en vena hepática, disminuyó la inflamación hepática, pero no modificó la fibrosis, evaluada histológicamente o por elastografía. En linfocitos CD4 circulantes, estimuló (p < 0,05) la producción de interferón-γ y de IL-2 y redujo la de IL-4. No se observaron cambios significativos en ninguno de estos parámetros en pacientes tratados con colchicina. No se retiró ningún paciente por efectos adversos, aunque se redujo dosis de ribavirina en un paciente por anemia (tabla).

Conclusiones: La monoterapia de mantenimiento con ribavirina atenúa la hipertensión portal en pacientes con cirrosis por VHC. Este efecto pudiera ser mediado por una reducción de la inflamación hepática.

PAPEL DE INTERLEUCINA-10 EN LA PREVENCIÓN DE ENDOTOXEMIA POR NORFLOXACINO EN RATONES CON CIRROSIS INDUCIDA POR CCL4

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

^aCIBER enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bUnidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante. ^cEcología Microbiana y Nutrición, Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC).

^dServicio de Anatomía Patológica; ^eServicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante.

^fDepartamento de Medicina Clínica-UMH-San Juan, Alicante.

Introducción y objetivos: La endotoxina es un producto bacteriano que puede encontrarse en el suero de pacientes cirróticos no infectados y que es capaz de inducir una potente respuesta inmunitaria. El norfloxacino es un antibiótico con capacidad bactericida frente a especies gram-negativas, que mantiene bajos niveles de endotoxina libre en suero y estimula la producción de IL-10. Nuestro objetivo fue averiguar el papel de IL-10 en el descenso de

absorción de endotoxina luminal en ratones cirróticos tratados con norfloxacino.

Métodos: Se indujo cirrosis mediante administración de CCl4 en ratones wild-type (WT) e IL10-knock out (KO), tratados o no con norfloxacino antes de una administración intragástrica de *E. coli*. Se evaluó la tasa de traslocación bacteriana espontánea e inducida en ganglios linfáticos mesentéricos, los niveles de endotoxina libre y de citocinas en suero. La permeabilidad intestinal fue estimada mediante fluorimetría, y la integridad de la barrera se midió mediante marcadores en muestras disgregadas de pared intestinal. Se caracterizó el mecanismo de modulación inflamatorio mediante el cultivo de monocitos purificados de sangre.

Resultados: El norfloxacino redujo la tasa de traslocación bacteriana espontánea e inducida en ratones WT e IL10-KO. Sin embargo, la reducción de los niveles de endotoxina libre en suero se asoció con el norfloxacino en ratones WT, pero no en ratones IL10-KO. Del mismo modo, los ratones WT pero no los ratones IL10-KO tratados con norfloxacino normalizaron significativamente la permeabilidad intestinal y mejoraron sus marcadores de integridad de la barrera intestinal. La expresión de TollLikeReceptor-4 resultó dependiente de la concentración de norfloxacino en los cultivos de monocitos de ratones WT, pero no de ratones IL10-KO. La restauración de los niveles de IL-10 en los ratones IL10-KO reactivó el efecto del norfloxacino en la modulación de la inflamación, la permeabilidad intestinal y la absorción de endotoxina luminal. Los monocitos de ratones WT mostraron un incremento significativo en la expresión génica del receptor IL10-R y la quimiocina CCL18 frente a las quimiocinas CCR7 y CXCL11, sugiriendo su transición a un fenotipo M2 en presencia de norfloxacino.

Conclusiones: El norfloxacino no sólo reduce la flora intestinal gram-negativa, sino que también participa en la modulación de la permeabilidad de la barrera intestinal llevada a cabo por IL-10, reduciendo la absorción de endotoxina libre en la cirrosis experimental.

LOS NIVELES URINARIOS DE NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN SON ÚTILES PARA PREDECIR LA EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS E INFECCIONES BACTERIANAS

R. Barreto^a, C. Elia^a, E. Solà^a, X. Ariza^a, E. Rodríguez^a, I. Graupera^a, I. Alfaro^a, M. Morales-Ruiz^b, E. Poch^c, M. Guevara^a, J. Fernández^a, W. Jiménez^b, V. Arroyo^a y P. Ginès^a

^aHospital Clínic de Barcelona, Unidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN), Universidad de Barcelona. ^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular; ^cUnidad de Nefrología, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: Las infecciones bacterianas en la cirrosis se complican con frecuencia con insuficiencia renal que implica un mal pronóstico. Los biomarcadores renales pueden ser potencialmente útiles en este contexto. Sin embargo, no existe información al respecto.

Objetivos: Investigar la utilidad de la neutrophil gelatinase-associated lipocalin urinaria (uNGAL), un biomarcador que se expresa en los túbulos renales en respuesta a la lesión renal, en la predicción de eventos clínicos relevantes en pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas. **Pacientes:** Estudio prospectivo de 132 pacientes con cirrosis consecutivos hospitalizados en quienes se diagnosticó una infección bacteriana. La insuficiencia renal aguda (acute kidney injury-AKI-) se definió según los criterios AKIN. La uNGAL se determinó en el momento del diagnóstico de la infección (ELISA, BioPorto, DK).

Resultados: Los pacientes con AKI (n = 65) tuvieron niveles de uNGAL significativamente más elevados que los pacientes sin AKI

(203 ± 390 vs 79 ± 126 $\mu\text{g}/\text{gr}$ creatinina, $p < 0,001$). Por otro lado, los niveles de uNGAL al diagnóstico de la infección fueron notablemente superiores en los pacientes que desarrollaron AKI persistente ($n = 40$), en comparación con aquellos en los que el AKI fue transitorio ($n = 25$) (281 ± 477 vs 85 ± 79 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinina, $p < 0,001$). Entre los pacientes con AKI persistente la uNGAL permitió distinguir el síndrome hepatorenal (SHR) tipo-1 del resto de causas de insuficiencia renal (59 ± 46 vs 429 ± 572 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinina, respectivamente, $p < 0,001$). Valores de uNGAL menores de $86 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinina predicen correctamente el SHR tipo-1 en el 88% de los pacientes. Además, la evolución de los valores de uNGAL a los 3 y 7 días fue marcadamente distinta entre los dos grupos de pacientes. Por otra parte, los niveles basales de NGAL también fueron capaces de predecir el desarrollo de una segunda infección durante la hospitalización. En el conjunto de la serie la mortalidad a 3 meses fue de 34%. Los factores predictivos independientes de mortalidad fueron la puntuación de MELD, el sodio sérico y los niveles urinarios de NGAL al diagnóstico de la infección, pero no la presencia ni el grado de AKI.

Conclusiones: En los pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas los niveles urinarios de NGAL al diagnóstico de la infección predicen eventos clínicos importantes, en particular la persistencia y el tipo de insuficiencia renal aguda, el desarrollo de una segunda infección y la mortalidad a los 3 meses. De confirmarse estos resultados, la determinación de uNGAL debería incorporarse a la práctica clínica en la evaluación de los pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas.

LA HIPOXIA CRÓNICA INTERMITENTE EXACERBA LA DISFUCIÓN ENDOTELIAL INTRAHEPÁTICA DE RATAS CON ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA

M. Hernández-Guerra^a, J. González-Paredes^a, B. Abrante^a, F. Díaz-Flores^b, R. Marcelino^a, A. Hernández-Camba^a, Y. González-Méndez^a y E. Quintero^a

^aUnidad de Hígado (Servicio de Aparato Digestivo); ^bLaboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias

Introducción: En la enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) y en la cirrosis existe disfunción endotelial intrahepática, que se manifiesta por una menor respuesta intrahepática a vasodi-

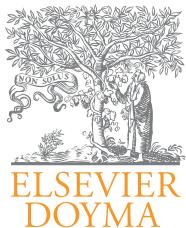
latadores. La hipoxia crónica intermitente (HCl) es característica del síndrome de apnea obstructiva del sueño y recientemente se ha demostrado que agrava la disfunción endotelial en un modelo experimental de cirrosis, al aumentar el estrés oxidativo y disminuir la actividad de la p-eNOS. La HCl se ha involucrado en la progresión de esteatosis a esteatohepatitis, aunque se desconoce exactamente el mecanismo a través del cual actúa. Nuestro objetivo fue evaluar si la HCl es capaz de incrementar la disfunción endotelial en un modelo experimental de EHDG, que pueda explicar un posterior mayor daño histológico.

Métodos: Ratas Sprague-Dawley macho inducidas a EHDG mediante pienso enriquecido en grasa (Harlan TD.06414; 60% grasa, $n = 12$) o con pienso estándar (ratas controles, $n = 11$) fueron expuestas a ciclos repetitivos de HCl (> 20 episodios/hora, un minuto alternando 8-10% y 21% de FiO₂) durante 12 horas en grupos de 14 y 30 días, según modelo experimental bien establecido de HCl. Otro grupo adicional de animales con EHDG ($n = 11$) y ratas controles ($n = 14$) fueron expuestos a similares condiciones con normoxia (Grupo Nx). Posteriormente se efectuaron estudios de perfusión en hígado aislado con curvas dosis-respuesta a acetilcolina (ACh, 10-7, 10-6, 10-5M) tras precontraer con metoxamina (Mtx, 10-4M). Se obtuvieron muestras de sangre para hematocrito, GOT/GPT, y determinación de lípidos. En tejido hepático se determinó eNOS, p-eNOS y GMPc (biodisponibilidad de óxido nítrico); proteínas nitro-rosinadas (estrés oxidativo); a-TNF y actividad mieloperoxidasa (inflamación); a-SMA (activación de células estrelladas); hidroxiprolina y evaluación histológica (fibrosis).

Resultados: Las ratas con EHDE presentaron una respuesta atenuada a ACh comparada con ratas controles. Esta respuesta anómala se exacerbó cuando las ratas eran sometidas a HCl después de un periodo de más de 30 días (max. ACh 10-5 mol/L, $16 \pm 5\%$ vs $-20 \pm 11\%$ en ratas Nx, $p = 0,03$). Esta disfunción del endotelio se asoció a un incremento en estrés oxidativo junto con una menor actividad de p-eNOS y GMPc. A pesar de la presencia de disfunción del endotelio, las ratas con EHDG sometidas a HCl no mostraron más inflamación o fibrosis.

Conclusiones: La HCl en ratas con EHDG provoca un agravamiento de la disfunción endotelial intrahepática de estos animales. Este fenómeno se asocia a un incremento del estrés oxidativo y menor actividad de p-eNOS.

Financiación fondos FEDER, FIS (10/1914).



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 19-21 de febrero de 2014

Sesión Oral 6

Moderadores: Virginia Hernández-Gea (Barcelona) y Manuel Rodríguez Perálvarez (Córdoba)

LA INHIBICIÓN DE LA EPÓXIDO HIDROLASA SOLUBLE MODULA LA INFLAMACIÓN Y AUTOFAGIA EN LA ESTEATOHEPATITIS ASOCIADA A OBESIDAD. PAPEL DE LOS METABOLITOS EPÓXIDO DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

C. López-Vicario^a, V. García-Alonso^a, J. Alcaraz^a, B. Rius^a, E. Titos^b, A. Lopategui^a, B. Hammock^c, V. Arroyo^d y J. Clària^a

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cUniversidad de California, Davis, California, EEUU. ^dUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

Introducción: La enzima epóxido hidrolasa soluble (sEH) es una diana terapéutica emergente para el tratamiento de la inflamación. La sEH limita los niveles tisulares y la biodisponibilidad de los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) generados por el citocromo P450 a partir del ácido araquidónico. Los EETs se caracterizan por su actividad anti-inflamatoria y la inhibición de la sEH ejerce efectos beneficiosos al estabilizar los EETs e impedir su conversión a dioles biológicamente inactivos.

Métodos: En el presente estudio, se investigaron los efectos metabólicos y hepáticos del inhibidor de la sEH (sEH_i) t-TUCB en un contexto en el cual los tejidos se hallan enriquecidos con ácidos grasos omega-3. El estudio se realizó en ratones transgénicos fat-1, los cuales expresan la enzima omega-3 desaturasa procedente del nemátodo *Caenorhabditis elegans* capaz de enriquecer endógenamente los tejidos con ácidos grasos omega-3.

Resultados: Los ratones fat-1 tratados con el sEH_i presentaron una resistencia al aumento del peso corporal y del peso del tejido hepático al ser sometidos a obesidad por dieta grasa. En estos ratones, estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) revelaron una reducción del volumen de grasa corporal total y un aumento del volumen de tejido adiposo marrón interescapular, mientras que el análisis de espectroscopia por RMN identificó una marcada re-

ducción del contenido lipídico intrahepático. Además el tratamiento con sEH_i redujo el infiltrado inflamatorio, la expresión génica del marcador de macrófagos F4/80 y la peroxidación lipídica en tejido adiposo de ratones obesos fat-1. Estos efectos coincidieron con un aumento de la expresión génica de CYP2U1, una isoforma del citocromo P450 con marcada actividad epoxigenasa, en el tejido adiposo y hepático. De hecho, el análisis por LC/ESI-MS/MS del perfil de mediadores lipídicos en ratones fat-1 reveló un aumento de los niveles tisulares de ácido 17,18-epoxieicosatetraenoico (17,18-EEQ) y ácido 19,20-epoxidocapentaenoico (19,20-EDP) producidos por el citocromo P450 a partir de los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA, respectivamente. Por último, el tratamiento con sEH_i produjo efectos duales sobre la autofagia al aumentar los niveles proteicos de LC3-II en el hígado y disminuir los niveles de este marcador de autofagia en el tejido adiposo, lo que se interpreta como una mejoría a nivel global de la homeostasis lipídica y el control metabólico.

Conclusiones: En conjunto, estos resultados indican que la inhibición de la sEH ejerce efectos metabólicos favorables en la esteatohepatitis asociada a obesidad, y postulan a esta enzima como una nueva diana terapéutica en la enfermedad hepática de origen metabólico.

INFECCIONES EN EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DEL PACIENTE CIRRÓTICO POR VHC (CH-VHC): TERAPIA DOBLE VS TERAPIA TRIPLE

M.C. Londoño^a, C. Perelló^b, J. Cabezas^c, J.A. Carrión^d, S. Lens^a, Z. Mariño^a, R. Rodríguez^b, S. Menéndez^c, J. Crespo^c, J.L. Calleja^b y X. Forns^a

^aHospital Clínic de Barcelona, Servicio de Hepatología. ^bHospital Puerta de Hierro, Unidad de Hepatología, Madrid. ^cHospital Marqués de Valdecilla, Servicio de Digestivo, Santander. ^dHospital del Mar, Unidad de Hepatología, Barcelona.

Introducción: Los pacientes con CH-VHC tienen un riesgo elevado de desarrollar infecciones bacterianas durante el tratamiento antiviral doble (TD) con interferón y ribavirina. El tratamiento triple (TT) con telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC) parece incrementar este riesgo pero no existe ningún estudio que compare los 2 tratamientos.

Objetivos: 1) Comparar el riesgo de desarrollar infecciones en pacientes con CH-VHC tratados con TD y TT, 2) caracterizar el tipo de infecciones en cada grupo y 3) determinar los factores predictivos de desarrollar infecciones.

Métodos: Análisis retrospectivo con datos recogidos de forma prospectiva en pacientes con CH-VHC tratados con TD en lista de espera para trasplante hepático y pacientes con CH-VHC tratados con TT pareados por Child y MELD.

Resultados: Se incluyeron 225 pacientes, 85 con TD y 140 con TT (81 con TVR y 59 con BOC). La mediana de edad fue de 59 años; el MELD de 8 puntos (el 96% de los pacientes eran Child A). A pesar que los grupos fueron pareados por Child y MELD, los pacientes en TD presentaban valores más elevados de bilirrubina (BT; 1 vs 1,2 p = 0,001) y más bajos de hemoglobina (14 vs 15; p = 0,000), albúmina (ALB; 38 vs 41; p = 0,000) y plaquetas (116.000 vs 137.000, p = 0,003) al inicio del tratamiento en comparación con los pacientes con TD. El 21% de los pacientes presentaron infecciones, 8% en TD y 29% en TT (p = 0,000; no diferencias entre TVR y BOC). El 12% de los pacientes presentaron infecciones graves (grado 3/4), 8% en TD y 14% en TT (p = 0,15). La mediana de tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición de la infección fue de 10 semanas en TD y 14 semanas en TT (p = 0,15). El 42% de las infecciones en TD eran PBE, mientras que el 40% de las infecciones en TT eran respiratorias. Los factores predictivos del desarrollo de infecciones fueron la BT basal (p = 0,05), el nadir de neutrófilos durante el tratamiento (p = 0,022) y el TT (p = 0,000). En el análisis multivariado la BT (OR 2,7; IC95% 1,4-5; p = 0,002) y el TT (OR 6,5; IC95% 2,5-16,9; p = 0,000) fueron predictores independientes del desarrollo de infecciones. Los factores asociados de forma independiente a infecciones graves fueron el MELD (p = 0,02) y la ALB < 35 (p = 0,012), aunque el TT reemplazaba al MELD si esta variable se forzaba en el análisis multivariado [ALB < 35 (OR 5,7; IC95% 1,8-17,4; p = 0,002) y TT (OR 3,7; IC95% 1,2-11,5; p = 0,022)].

Conclusiones: Las infecciones son significativamente más frecuentes en pacientes en TT que en TD. La introducción de un inhibidor de la proteasa cambia el patrón de infecciones, con un incremento significativo de las de predominio respiratorio.

LAS ALTERACIONES EN EL GEN DE LA GLUTAMINASA DETERMINAN LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA DE LA MEDICIÓN DE LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO Y DE LA SOBRECARGA ORAL DE GLUTAMINA

J. Ampuero, P. Ferrero, R. Llorca, R. Calle, I. Camacho, M. Millán, A. Martínez-Alcalá y M. Romero Gómez

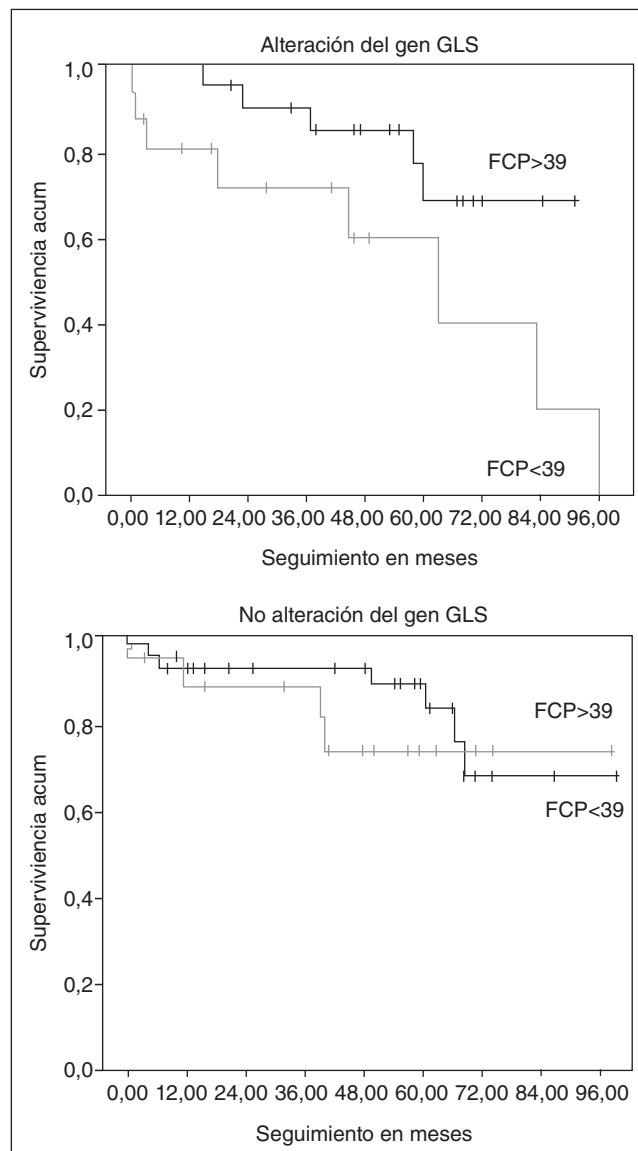
Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción: El haplotipo no-TACC y un microsatélite en el promotor del gen de la glutaminasa predicen el riesgo de encefalopatía hepática (EH), así como la alteración de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) y la sobrecarga oral de glutamina (SOG) (Romero-Gómez, Hepatology 2007).

Objetivos: Evaluar la influencia de las alteraciones en el gen de la glutaminasa en la predicción de EH mediante distintas pruebas para la detección de EH mínima (EHM).

Métodos: Estudio prospectivo con 149 pacientes con cirrosis hepática. Se obtuvo analítica con perfil metabólico, hepático y renal. Se analizó el haplotipo TACC y el promotor del gen de la glutaminasa (GLS). Definimos alteración del gen glutaminasa, como la presencia del haplotipo no-TACC y/o el microsatélite de riesgo. Evaluamos EHM mediante: a) FCP (< 39 Hz); b) SOG (> 128 mg/dl); c) tests psicométricos (PHES) (< 4 puntos).

Resultados: El 29,5% (44/149) presentaron EH durante el seguimiento (45 + 27 meses). Hallamos alteraciones genéticas en GLS en el 43,6% (65/149) de pacientes, con 43,1% (28/65) de episodios de



EH, mientras que en aquellos sin alteraciones hubo 19% (16/84) (p = 0,001). La utilidad clínica de la medición de FCP no se detectó en pacientes sin alteraciones en gen GLS (logRank 0,31; p = 0,579); mientras que discriminó el riesgo en pacientes con alteraciones genéticas (logRank 3,7; p < 0,05). De igual forma, SOG no fue capaz de predecir el desarrollo de EH en pacientes sin alteraciones en gen GLS (logRank 0,99; p = 0,319) pero sí en el grupo con alteraciones genéticas (logRank 4,57; p < 0,03). Sin embargo, PHES no predijo EH en ninguno de los dos grupos (logRank 0,86; p = 0,355 vs logRank 0,36; p = 0,55) (figura).

Conclusiones: El estudio genético del gen de la glutaminasa podría ser clave en el manejo de la EH. La normalidad del gen de la glutaminasa indica bajo riesgo de EH mientras que su alteración indica la necesidad de realizar la medición de la frecuencia crítica de parpadeo y la sobrecarga oral de la glutamina para conocer el riesgo de desarrollar EH.

PAPEL PROTECTOR DE PHB1 EN HÍGADO CONTRA LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

P. Fernández-Tussy^a, L. Barbier-Torres^a, V. Gutiérrez de Juan^a, N. Beraza^a, A. Pares^b, S.C. Lu^c, J.M. Mato^a y M.L. Martínez-Chantar^{a,d}

^aCIC Biogune, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio. ^bBarcelona Clínic Liver Cancer Group, Liver Unit, CIBERehd, Institut d'Investigacions Biomèdiques, Hospital Clínic, Barcelona. ^cDivision of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, US. ^dDepartamento de Biología Molecular, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa.

Introducción: Prohibitina 1 (PHB1) es una proteína que se expresa de manera ubícuo y participa en diversos procesos celulares como la protección de nuevas proteínas mitocondriales, algunas muy importantes para su funcionamiento como OPA1, implicada en el crecimiento y muerte celular. La mayoría de estudios sobre la función de PHB1 se han realizado en levaduras y cultivos celulares, quedando limitado en animales por la letalidad que conlleva su eliminación en el embrión. Nuestro grupo ha desarrollado un modelo de ratón con la delección específica de PHB1 en el hígado (PHB1 KO), demostrando que su deficiencia provoca alto daño en hígado, inflamación, fibrosis y el desarrollo de tumores. Con este modelo nos proponemos profundizar en el papel PHB1 en el hígado.

Métodos: Ratones PHB1 KO y WT se emplearon para el análisis in vivo e in vitro de PHB1. El aislamiento de hepatocitos primarios se realizó por perfusión con colagenasa. Los hepatocitos primarios fueron tratados con el ácido biliar (ácido deoxicólico). Los silenciamientos in vivo de PHB1 y OPA1 por inyección intravenosa en la cola y los tratamientos con inhibidores de HDACs se realizaron tras someter los ratones a ligadura del conducto biliar. La expresión de proteínas y genes se analizó por Western blotting y qPCR, respectivamente. Las interacciones proteicas se estudiaron por ensayos de inmunoprecipitación. Las medidas de daño hepático fueron evaluadas por H&E y IHC y los análisis estadísticos por test t-Student.

Resultados: La ausencia de PHB1 sensibiliza al daño hepático. Tras la ligadura del conducto biliar tanto los ratones PHB1KO como en los que se ha silenciado el gen PHB1 presentan mayor fibrosis e inflamación que los controles. Sorprendentemente, el silenciamiento de OPA1 rinde un efecto opuesto mostrando incluso un ligero beneficio. Estos datos apuntan a que la reacción asociada al déficit de PHB1 está mediada por mecanismos parcialmente independientes del balance oxidativo. Notablemente, el estado epigenético del hígado es diferente en ratones KO, donde la acetilación global se ve reducida, correspondiéndose con un aumento en los niveles de la histona deacetilasa HDAC4 y resultando en una expresión diferencial tanto de genes proinflamatorios como relacionados con el metabolismo de ácidos biliares. El daño asociado a la falta de PHB1 se ve atenuado tras tratar con inhibidores de HDACs, recuperando niveles normales de acetilación del hígado y de los genes cuya expresión se veía afectada. Es remarcable la disminución de PHB1 en pacientes con cirrosis biliar primaria.

Conclusiones: PHB1 tiene un papel importante en el correcto funcionamiento del hígado. El mecanismo de acción de PHB1 además de su papel como proteína mitocondrial está asociado a su interacción con HDACs y su implicación en la modulación epigenética. El tratamiento con inhibidores específicos de histonas deacetilasas en pacientes cirróticos con bajos niveles de PHB1 amplía el abanico de las terapias actuales disponibles.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PREVIO SOBRE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO RETROSPETIVO MULTICÉNTRICO CASO-CONTROL

F. Cerini^{a,b}, J. Martínez González^{c,e}, A. Puente^f, M. Casas^g, O. Pavel^{c,h}, C. Vinaixa^{c,i}, S. Augustín^{c,j}, M. Senosiain^{c,k}, E. Llop^l, F. Turón^{a,m}, R. Bañares^k, J. Genescá^{c,j}, M. Berenguer^{c,n}, C. Villanueva^{c,h}, A. Albillos^{c,n}, J. Bosch^{a,c,m}, V. Hernández-Gea^{a,c,o} y J.C. García-Pagán^{a,c,m}

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory. ^bHospital Clínic, IDIBAPS, Servicio de Hepatología, Barcelona. ^cCIBERehd. ^dHospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Madrid. ^eUniversidad de Alcalá, Madrid. ^fHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Aparato Digestivo. Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander. ^gServicio de Gastroenterología, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. ^hSección de Hepatología, Departamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁱHospital La Fe, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Valencia. ^jServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^kHospital General Universitario Gregorio Marañón, Sección de Hepatología, CIBERehd, Madrid. ^lHospital Puerta de Hierro, Unidad de Hepatología, Madrid. ^mHospital Clínic, IDIBAPS, Servicio de Hepatología, Barcelona. ⁿHospital La Fe, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Valencia. ^oHospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Madrid. ^pHospital Clínic de Barcelona, Servicio de Hepatología.

Introducción y objetivos: El dogma del estado de hipocoagulabilidad con diátesis hemorrágica en la cirrosis hepática (CH) se ha rebatido recientemente al demostrarse que estos pacientes presentan un estado de hipercoagulabilidad adquirido con mayor riesgo de trombosis. Ello ha llevado a un uso cada vez más frecuente de tratamiento anticoagulante (TA) en estos pacientes. La hemorragia digestiva alta (HDA) es una complicación grave de los pacientes con CH, y se desconoce si el uso previo de TA pudo influenciar su morbi/mortalidad. El objetivo del presente estudio fue evaluar este hecho en una cohorte de pacientes con CH que presentaron HDA bajo TA.

Métodos: En 9 centros españoles se identificaron 52 pacientes con CH y HDA de cualquier origen que recibían tratamiento anticoagulante en el momento del ingreso, por presentar trombosis portal ($n = 14$) o por otras causas ($n = 38$). Para cada uno de ellos se seleccionaron dos controles ($n = 104$) que no recibían anticoagulantes apareados por origen HDA, grado de insuficiencia hepática, edad, sexo y grado de disfunción multiorgánico (SOFA score). Se incluyeron 156 pacientes con CH y HDA.

Resultados: No existieron diferencias significativas en las características basales entre pacientes que recibían o no anticoagulación, excepto en INR y parámetros derivados como MELD. En 63% de los pacientes la HDA fue atribuida a HTP (56% por varices gastroesofágicas) y en 37% a lesiones pépticas/vasculares. El seguimiento medio fue de 20 m (0-96 m). El 17% de los pacientes ($n = 26$) presentaron fracaso a los 5 días (fallo control, recidiva o muerte). Los factores predictivos independientes fueron la edad y la presencia de TP en el momento de la HDA, pero no el uso de TA. Tampoco existieron diferencias en la necesidad de tratamientos de rescate, ingreso en UCI, requerimientos transfusionales y días de estancia hospitalaria. Los resultados fueron semejantes cuando sólo se consideraron los pacientes con HDA por HTP. 17 pacientes (11%) fallecieron a las 6 semanas. Los pacientes que fallecieron presentaron un peor Child, MELD y MELD-XI (independiente del INR) y un mayor SOFA que los supervivientes. Asimismo, los pacientes en tratamiento anticoagulante por un motivo diferente a TP tuvieron una mayor mortalidad tras la HDA (21% vs 7% en con TP y 8% en no anticoagulados; $p = 0,03$). En el análisis multivariado los factores predictivos independientes de muerte fueron la indicación de TA diferente de TP y el SOFA.

Conclusiones: La edad y la presencia de TP son factores predictivos de fallo a los 5 días. El grado de disfunción multiorgánico (evaluado por SOFA) y el uso de anticoagulación por una razón diferente a la existencia de TP son factores predictivos de muerte a las 6 semanas. Estos datos sugieren que los factores asociados a un mayor riesgo de muerte en los pacientes con cirrosis y HDA son el grado de fallo hepático y la patología asociada, y no el tratamiento anticoagulante.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y ANÁLISIS GENÓMICO DEL HEPATOCARCINOMA FIBROLAMELAR

H. Cornellà^a, C. Alsinet^a, S. Sayols^b, Z. Zhongyang^c, H. Ke^c, L. Cabellos^c, A. Quaglia^d, A. Villanueva^a, Y. Hoshida^c, N. Giama^e, D.M. Nagorney^e, S. Thung^c, S. Ward^c, L. Rodríguez-Caruncho^f, A. Lachenmayer^c, B. Mínguez^g, L. Roberts^e, V. Mazzaferro^h, M. Schwartz^c, N. Heaton^d, M. Esteller^{b,i} y J.M. Llovet^{a,c,j}

^aLaboratori de Recerca Translacional d'Oncologia Hepàtica, BCCLC, IDIBAPS, Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona.

^bPrograma de Biología y Epigenética del Cáncer, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona.

^cPrograma de Cáncer de Hígado del Mount Sinai, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EEUU. ^dInstituto de estudios del Hígado, King's College Hospital, Londres, Reino Unido.

^eUnidad de Gastroenterología y Cirugía general, Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Mayo Clinic, Rochester, MN, EEUU. ^fBCCLC, Departamento de Patología, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona. ^gUnidad de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^hUnidad de Cirugía Gastrointestinal y Trasplante Hepático, Istituto Nazionale dei Tumori, Milán, Italia. ⁱInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción: El hepatocarcinoma fibrolamellar (FLC) es un tumor infrecuente que aparece en hígados no cirróticos de niños y adultos jóvenes, cuya etiología es desconocida. El principal tratamiento para el FLC es la resección quirúrgica y actualmente no existen terapias sistémicas disponibles. El conocimiento de las alteraciones moleculares y potenciales dianas terapéuticas del FLC es limitado.

Objetivos: 1) Generar una clasificación molecular del FLC mediante análisis genómicos y 2) Identificar nuevas dianas terapéuticas.

Métodos: 40 FLCs parafinados (6 hospitales de referencia: EEUU, Europa) fueron incluidos y los resultados comparados con datos genómicos de 164 carcinomas hepatocelulares (CHC) y 149 colangiocarcinomas intrahepáticos (CCI). La expresión génica se estudió por array DASL, y los algoritmos NMF y CMS se utilizaron como método de agrupamiento no supervisado para la generación de clases moleculares, y descubrimiento de expresión diferencial, respectivamente. GSEA e IPA se aplicaron para la anotación funcional. El perfil de SNPs se exploró mediante la plataforma HumanOmniExpress y el software GISTIC. El estudio mutacional de 4 parejas FLC-hígado sano se realizó por secuenciación exómica (HiSeq2000-Illumina; 50X) y las mutaciones se anotaron con los software GATK, SIFT y PolyPhen2.

Resultados: La cohorte de pacientes presenta una mediana de 25 años, 58% mujeres, no cirrótica (98%), tumores grandes (media 11 cm) y tratada con cirugía (100%). La mediana de supervivencia fue de 58 m, con una recurrencia tumoral del 54% (24% metástasis extrahepáticas). Se identificaron 3 clases moleculares: 1) FLC-proliferación (FLC-P) (18/35; 51%) enriquecida con firmas génicas de proliferación hepática (CHC-G2, FDR = 0,04; CCI-P, FDR < 0,07) y activación de la vía de señalización mTOR (pRPS6-IHC, p = 0,03); 2) FLC-inflamación (FLC-I) (9/35; 26%) caracterizada por firmas génicas de citoquinas pro-inflamatorias (AcutePhaseResponse, p < 0,01; CCI-I, FDR < 0,01) y fenotipo menos agresivo (sin invasión vascular, p = 0,015) y 3) FLC-Unannotated (8/35; 23%) enriquecida con firmas génicas de cáncer no hepático (MolecularMechanismsCancer, p < 0,006). Esta asociación fue confirmada por análisis no supervisado de 348 muestras de cáncer hepático donde las muestras FLC-P se agruparon con las de patrón molecular CCI-P y CHC-P, y las FLC-I con CCI-I. FLC muestra un perfil de aberraciones cromosómicas menos alterado que CHC y CCI. FLC presenta 4 mutaciones somáticas no-sinónimas de media por tumor y ausencia de las mutaciones más prevalentes en CHC (TP53, CTNNB1, ARID1A). Se generó

una firma pronóstica de 5 genes que divide la cohorte en mal-pronóstico y buen-pronóstico [$p = 9,98^{-5}$; HR (IC95%) = 0,144 (0,047-0,44)].

Conclusiones: Las principales clases moleculares del FLC son FLC-proliferación y FLC-inflamación. FLC presenta pocas alteraciones cromosómicas, y un perfil mutacional distinto de otros tumores hepáticos (CHC y CCI). El pronóstico del FLC se define mediante una firma genética de 5-genes.

COMPARACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN DE “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” Y LA CLASIFICACIÓN AKIN EN LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR UNA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE LA CIRROSIS

E. Rodríguez^{a,d}, P. Angelie^{e,f}, S. Piano^{e,f}, X. Ariza^{a,d}, F. Morando^{e,f}, E. Solà^{a,d}, A. Romano^{e,f}, E. García^g, M. Pavesi^{a,g}, C. Alessandria^h, A. Gerbesⁱ, C. Willards^j, M. Bernardi^k, V. Arroyo^{a,b,d} y P. Ginès^{a,d}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bInstitut d'Investigacions Biomediques Agust Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^cInstituto Reina Sofia de Investigación en Nefrología (IRSN), Madrid. ^dLiver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona.

^eDepartment of Medicine (DIMED), University of Padova, Italia.

^fUnit of Hepatic Emergencies and Liver Transplantation, Padova, Italia. ^gData Management Centre, CLIF Consortium, Barcelona.

^hHospital San Giovanni Battista Hospital, University of Torino, Italia. ⁱLiver Unit, Klinikum Munich, Ludwig Maximilian University of Munich, Alemania. ^jInstitute of Liver Studies, Kings College Hospital, Londres, Reino Unido. ^kSemeiotica Medica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, University of Bologna, Italia.

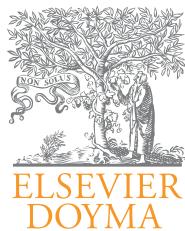
Introducción y objetivos: La estratificación de la insuficiencia renal según la clasificación AKIN (Acute Kidney Injury Network) tiene valor pronóstico en los pacientes con cirrosis. No obstante, no existen estudios que hayan comparado su capacidad predictiva con la de otras clasificaciones pronósticas. En este sentido, un estudio reciente ha demostrado que la clasificación ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure), que evalúa la función de distintos órganos en pacientes con cirrosis tiene una gran relevancia pronóstica (Gastroenterology. 2013;144:1426-17). Por tanto, el objetivo de este estudio fue comparar la capacidad pronóstica de la clasificación AKIN con la clasificación ACLF en pacientes hospitalizados por complicaciones agudas de la cirrosis.

Métodos: Este estudio fue realizado en pacientes incluidos en el estudio CANONIC (EASL-CLIF Consortium), un estudio multicéntrico europeo cuyo objetivo fue definir las características y la historia natural del ACLF en pacientes hospitalizados con una complicación aguda de la cirrosis. Se incluyó en el presente estudio un total de 510 pacientes. La clasificación de ACLF (No ACLF, ACLF grado 1, 2 y 3) se evaluó en todos los pacientes en el momento de la inclusión y a las 48 horas, mientras que la clasificación AKIN (No AKI, AKI estadios 1, 2 y 3) se evaluó sólo a las 48 horas puesto que se basa en los cambios en la concentración sérica de creatinina en dos determinaciones distintas obtenidas con una diferencia de 48 horas.

Resultados: En el momento de la inclusión, 240 pacientes (47%) cumplían criterios de ACLF y 98 (19%) de AKI. La presencia y el grado de ACLF y AKI se correlacionó de forma marcada con la mortalidad. En los pacientes con ACLF en la inclusión la mortalidad libre de trasplante a los 28 días fue significativamente más alta que en los pacientes sin ACLF (32% vs 6%, respectivamente; $p < 0,001$). En los pacientes con y sin AKI, los valores correspondientes fueron 47% y 12%, respectivamente ($p < 0,0001$). La clasificación ACLF tuvo una capacidad predictiva de mortalidad superior a la clasificación AKIN (área bajo la curva ROC = 0,77 vs 0,68; $p < 0,0001$). Por

otro lado, la evaluación de la presencia y el grado de ACLF a las 48 horas tuvo una capacidad pronóstica superior que la del ACLF a la inclusión y la clasificación AKIN (área bajo la curva ROC = 0,84, $p < 0,01$). Se observaron resultados similares respecto a la supervivencia a los 90 días.

Conclusiones: La clasificación ACLF en los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por una descompensación aguda de la enfermedad tiene una mejor capacidad predictiva de mortalidad que la clasificación AKIN, en especial cuando se evalúa a las 48 horas del ingreso.



PÓSTERS

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

Madrid, 19-21 de febrero de 2014

Moderadores: José Antonio Carrión (Barcelona), Juan Turnes (Pontevedra) y Manuel Morales (Barcelona)

Básica

P-1. EL EDEMA CEREBRAL NO ES RESPONSABLE DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS Y MOTORES EN RATAS CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

O. Cauli^a, M. Llansola^a, A. Agustí^a, R. Rodrigo^a, V. Hernández Rabaza^a, T. Rodrigues^b, P. López Larrubia^b, S. Cerdán^b y V. Felipo^a

^aCentro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. ^bLISMAR, CSIC, Madrid.

Introducción: El edema de bajo grado se considera un contribuyente importante a las alteraciones neurológicas (cognitivas y motoras) en pacientes con encefalopatía hepática (EH). Esto se asume en base a estudios en astrocitos en cultivo tratados con concentraciones de amonio muy elevadas o en modelos animales de fallo hepático agudo con EH grave. Sin embargo, la posible contribución del edema cerebral (citotóxico o vasogénico) a las alteraciones cognitivas y motoras en EH crónica leve no está demostrado. El objetivo de este estudio era evaluar si el edema contribuye a las alteraciones cognitivas y/o motoras en ratas con EH crónica leve.

Métodos: Analizamos la actividad y coordinación motora y diferentes tipos de memoria y aprendizaje en ratas con anastomosis portacava (PCS). Analizamos el edema cerebral por gravimetría en cerebro y corteza y mediante resonancia magnética (coeficiente aparente de difusión, ADC) en 16 áreas cerebrales.

Resultados: Cuatro semanas después de la cirugía, las ratas PCS presentan actividad y coordinación motoras reducidas y una disminución en la capacidad de aprender una tarea de discriminación condicionada en un laberinto en Y y en la memoria espacial en el test acuático de Morris. Las ratas PCS no presentan edema (aumento del contenido de agua) a las 4 o 10 semanas de la cirugía. Tampoco presentan alteraciones en el ADC a las 4 semanas. A las 10 semanas el ADC aumenta en algunas áreas, lo que es compatible

con edema vasogénico (acumulación de agua extracelular), pero no con edema citotóxico (hinchazón de los astrocitos).

Conclusiones: El edema cerebral no está implicado en las alteraciones cognitivas o motoras en ratas (ni probablemente en pacientes) con EH leve. Es necesario conocer bien los mecanismos responsables de las alteraciones neurológicas en EH para diseñar tratamientos eficaces.

Aceptado en Liver International.

P-2. ROL DE LOS POLIMORFISMOS EN EL RECEPTOR NKG2D Y SU LIGANDO MICA EN EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD POR AMOXICILINA-CLAVULÁNICO (AC DILI)

A.F. González^{a,b}, C. Stephens^{a,b}, A. Moreno Casares^c, M.A. López Nevot^c, E. Uzurrun^{a,b}, M. García Cortés^{a,b}, H. Hallal^d, G. Soriano^{b,e}, F. Ruiz Cabello^c, M.I. Lucena^{a,b} y R.J. Andrade^{a,b}

^aServicio de Farmacología Clínica y Unidad de Hepatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular III/Inmunología, IMIBIG, Universidad de Granada, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Morales Meseguer, Murcia. ^eServicio de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: MICA-A es una molécula inducida por estrés que actúa como ligando natural del receptor activador NKG2D modulando las respuestas citotóxicas mediadas por células NK. En ambos genes se han descrito polimorfismos relacionados con la regulación de la actividad citotóxica. Un polimorfismo consistente en repeticiones de un trinucleótido en la región transmembrana de MICA conduce a la inserción de 4 a 9 alaninas. Sin embargo, en uno de los

alelos (MICA 5.1) se produce una inserción de un nucleótido adicional que da origen a una proteína truncada, a la producción de formas solubles de MICA y al mismo tiempo a una forma anclada vía GPI.

Objetivos: Establecer la participación potencial de las células NK en el desarrollo de AC DILI, analizando la posible influencia de variantes polimórficas en los receptores que regulan la actividad de estas células sobre el riesgo de aparición y/o su expresión fenotípica.

Métodos: Se genotiparon 5 polimorfismos de NKG2D (NKC3: rs1049174, NKC4: rs2255336, NKC7: rs2617160, NKC9: rs2246809, NKC11: rs2617170) y 5 alelos de microsatélites MICA (A4, A5, A5.1, A6, A9) en 104 pacientes españoles con AC DILI y en 142 controles pareados por edad, sexo y exposición a fármacos.

Resultados: No hubo diferencias en la distribución de genotipos, frecuencias alélicas y haplotipos en los polimorfismos de NKG2D entre pacientes y controles. El haplotipo más frecuente fue CGTGC (NKC3/4/7/9/11) (60% controles, 61% pacientes). Conforme a lo descrito, observamos dos grupos de bloques haplotípicos con gran desequilibrio de ligamiento (NKC3, NKC7, NKC11 [R2: 0.72-0.87] y NKC4, NKC9 [R2: 0.63]). Los haplotipos CTC (NKC3/7/11) y GG (NKC4/9), que forman parte de haplotipos que tienen una baja actividad citotóxica, predominaron en ambos grupos. MICA-A5.1 se observó con más frecuencia con el haplotipo CGTGC de NKG2D en pacientes (21,6% vs 13,1%), particularmente en mujeres AC DILI (30,2%). Este alelo predominó en mujeres con AC DILI (42%), observándose una diferencia significativa frente a los controles ($P_c = 0,026$; IC95% = 1,2-3,4; OR = 2,1). El alelo MICA A5.1, da lugar a una forma soluble y otra anclada en la membrana vía GPI que podría condicionar un cambio en la polaridad en la expresión a nivel de membrana. Se ha demostrado en algunos modelos, que este cambio de polaridad influye en el reconocimiento de las células NK y determina una mayor afinidad de la interacción a NKG2D. En este sentido es llamativo que otro potente activador de NKG2D sea ULBP3 otra proteína anclada vía GPI.

Conclusiones: La presencia del alelo MICA A5.1, podría resultar en una mayor actividad citotóxica de las células NK, y favorecer el riesgo de desarrollar AC DILI en mujeres.

Financiación: PI-0239-2012 SAS, FIS PI12-00378, P10-CTS-6470, CIBERehd por ISCIII

P-3. LA MELATONINA REDUCE LA MOTILIDAD Y LA INVASIÓN DE CÉLULAS HEP G2 DE HEPATOCARCINOMA HUMANO INHIBIENDO LA METALOPROTEINASA DE MATRIZ 9 Y DEL FACTOR NUCLEAR KAPPA B

R. Ordóñez^a, S. Carbajo Pescador^a, N. Preto-Domínguez^a, A. García-Palomo^b, J.L. Mauriz^{a,c} y J. González-Gallego^{a,c}

^aInstituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^bServicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: La alta incidencia y su gran capacidad metastásica, convierten al hepatocarcinoma (HCC) en uno de los cánceres con mayor índice de mortalidad. El proceso invasivo por parte de las células tumorales requiere de degradación de la matriz extracelular (EC), llevado a cabo por metaloproteinasas de matriz (MMPs). La inhibición de estas proteínas puede ser de gran importancia en la terapia frente al HCC. La melatonina, una hormona natural sintetizada en la glándula pineal, ha mostrado efectos anti-proliferativos, pro-apoptóticos y anti-angiogénicos en células HepG2 de HCC humano, y parece ser capaz de reducir la migración e invasión en distintos tipos tumorales. Por otro lado, la IL-1beta, citoquina pro-inflamatoria involucrada en procesos cancerígenos, es capaz de incrementar la motilidad de células tumorales.

Objetivos: Determinar el efecto de la IL-1beta sobre la migración e invasión en un modelo in vitro de HCC, y la posible reversión de los mismos por parte de la melatonina, así como conocer el mecanismo molecular implicado en dichos procesos.

Métodos: Mediante Wound-healing y Transwell assay, se evaluó la migración e invasión de células HepG2. Se emplearon RT-qPCR y Western blot para determinar los niveles de mRNA y proteína de las principales MMPs y sus inhibidores, así como los diferentes componentes de la vía de señalización de NF-kappa B. La evaluación de la actividad de las MMPs se realizó mediante zimografía.

Resultados: La administración de una dosis 1mM de melatonina redujo la invasión y migración de las células inducida por la IL-1beta, así como la actividad gelatinolítica de la MMP-9 y su expresión génica, mientras que indujo un incremento en los niveles de su inhibidor TIMP-1. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en la expresión de MMP-2 ni de su inhibidor TIMP-2. Además, la melatonina disminuyó la translocación nuclear y actividad transcripcional de NF- kappa B inducidas por la IL-1beta.

Conclusiones: La melatonina modula la migración e invasión de células HepG2, derivadas de HCC, mediante una atenuación en la expresión de MMP-9 y un incremento en los niveles de su inhibidor TIMP-1, así como la reducción en la activación de NF- kappa B.

P-4. ESTUDIO DE LA RESPUESTA AUTOFÁGICA EN LA ENFERMEDAD HEMORRÁGICA DEL CONEJO, UN MODELO ANIMAL DE FALLO HEPÁTICO FULMINANTE

B. San Miguel de Vega^{a,b}, D. Vallejo^b, I. Crespo Gómez^{a,b}, M. Álvarez Martínez^c, J. Prieto Valtueña^{a,d}, M.J. Tuñón González^{a,b} y J. González-Gallego^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bInstituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^cUniversidad de León. Departamento de Sanidad Animal, León. ^dDivisión de Hepatología y Terapia Génica. CIMA. Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: El virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHDV) induce una alteración hepática que es un excelente modelo de fallo hepático fulminante. Ahora bien, se desconoce si el RHDV induce autofagia en el hígado de los conejos infectados y su relación con el estrés de retículo endoplasmático (RE) y la apoptosis, mecanismos todos ellos involucrados en diversa medida en las hepatitis víricas agudas del hombre. El objetivo de este estudio ha sido conocer los mecanismos implicados en la respuesta autofágica inducida por el RHDV y caracterizar su papel en el contexto de su patogenia.

Métodos: Se infectaron 25 conejos macho Nueva Zelanda blancos con 2×10^4 unidades hemoaglutinantes del RHDV. Los animales se sacrificaron a las 12, 18, 24, 30 y 36 horas posinfección (hpi). La respuesta autofágica se puso de manifiesto mediante la observación por microscopía electrónica (ME) de vacuolas autofágicas, la expresión por inmunohistoquímica de LC3, la conversión de LC3I en LC3II, la fosforilación de mTOR y los cambios en la expresión de beclina-1, UVAG, Atg5, Atg12, Atg161L y p62/SQSTM1. También se determinó la actividad caspasa 3 y la expresión de PARP, como indicadores de apoptosis, así como la expresión de diversas chaperonas marcadoras de estrés del RE (BiP/GRP78, CHOP y GRP94).

Resultados: Los resultados obtenidos indican que la infección por el RHDV induce una respuesta autofágica rápida e incompleta (determinada por la presencia de vesículas autofágicas, la inmunohexpresión de LC3, la conversión de LC3-I en LC3-II y el aumento de expresión de beclina-1, UVAG, Atg5, Atg12, Atg161L y p62/SQSTM1), probablemente como un mecanismo de protección hepática, que parece estar asociado con el desarrollo del estrés de RE (determinado mediante la expresión de BiP/GRP78, CHOP y GRP94)

y es independiente de mTOR, el factor supresor de la autofagia. A medida que avanza la infección y la respuesta autofágica disminuye, la apoptosis (determinada mediante la actividad caspasa 3 y la expresión de PARP-1) se incrementa significativamente a las 30 y 36 hpi en paralelo con la máxima expresión de la principal proteína del virus, la VP60.

Conclusiones: La infección por RHDV, en las primeras fases, induce una respuesta autofágica rápida e incompleta que se asocia a estrés del RE. En las etapas más avanzadas de la infección, la autofagia disminuye y domina el mecanismo de apoptosis. El conocimiento en mayor profundidad de la progresión de la infección en este modelo animal de hepatitis aguda, podría contribuir a la búsqueda de nuevas estrategias farmacológicas para proteger al hígado del daño por FHF y para inhibir la replicación vírica.

P-5. EFECTO DE LA OBESIDAD EN LA RESPUESTA TRANSCRIPTÓMICA DEL HÍGADO FRENTE A UN ESTÍMULO INFLAMATORIO EMPLEANDO EL PEZ CEBRA (DANIO RERIO) COMO MODELO DE OBESIDAD POR SOBREALIMENTACIÓN

B. Novoa^a, G. Forn-Cuní^a, M. Varela^a, S. Dios^a, C. Fernández Rodríguez^b y A. Figueras^a

^aInstituto de Investigaciones Marinas, Vigo, CSIC. ^bUnidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

Introducción: La prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) está aumentando. Recientemente, el pez cebra (*Danio rerio*) ha mostrado ser un modelo útil para el estudio de enfermedades hepáticas adquiridas (Wilkins, 2013).

Objetivos: Analizar la respuesta transcriptómica del hígado para determinar como la obesidad afecta a la respuesta inmune frente a un estímulo inflamatorio como el lipopolisacárido (LPS). Se utilizó un modelo de obesidad por sobrealimentación en el pez cebra.

Métodos: Tras de 8 meses de dieta diferencial, los peces (controles y obesos) fueron tratados con PBS o LPS y sus hígados se muestearon a las 3h para extracción de ARN, análisis histológico y transcriptómico. Se empleó el microarray de Agilent 4 × 44K de pez cebra (AMADID 026437) con 43.803 sondas/23.207 genes). Despues de examinar la calidad del RNA, las hibridaciones se realizaron cumpliendo los estándares MIAME y los resultados se analizaron con la versión 12.6 de GeneSpring GX (Agilent). La normalización se realizó por el percentil 75th y los ratios logarítmicos de intensidad se analizaron mediante T-test y corrección múltiple de Benjamini-Hochberg FDR. Los resultados fueron validados mediante PCR cuantitativa.

Resultados: Los peces sobrealimentados pesaron 2,6 veces más que los controles y mostraron signos de esteatosis hepática. El perfil de modulación génica fue muy parecido al observado en humanos con EHGNA como la sobreexpresión de TAC4 ($p < 0,00001$) (que codifica para la hemokinina 1, expresada con la sustancia P en áreas de inflamación crónica); la sobreexpresión de COL4A2, COL4A5 y lysyl-oxydases ($p < 0,0002$) (involucradas en la fibrosis y polimerización de colágeno), o la modulación de genes del metabolismo del ácido retinoico. Despues del estímulo inflamatorio, hubo una respuesta inmune diferente entre ambos grupos. En los sanos, la respuesta al LPS demostró una intensa modulación génica descrita en humanos (citoquinas proinflamatorias: IL-1 β , IL-8; quimioquinas: CXCL-C1C, CXCL11L, proteínas de fase aguda: SAA) o regulación del ciclo celular y apoptosis: DIABLOa). Por el contrario, en el hígado de obesos, no hubo ningún gen modulado significativamente en respuesta al LPS cuando se comparó su transcriptoma con los peces obesos sin estimular. Una comparación de la activación génica entre el hígado de peces sanos y el de peces obesos-estimulados reveló una señalización anómala de PPAR, metabolismo de ácido retinoico y esfingolípidos, y de genes relacionados con el metabo-

lismo de hierro (ej. la hepcidina, sobreexpresada 14 veces más) o genes de respuesta de fase aguda o inflamación.

Conclusiones: El pez cebra es un modelo excelente para ensayos "high-throughput" de enfermedades humanas. Estos resultados confirman la similar respuesta transcriptómica del hígado frente a la obesidad y la inflamación. Los genes sobreexpresados en los hígados dañados merecen un estudio más detallado para confirmar su implicación en clínica humana

P-6. ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DIFERENCIAL IN VITRO DEL GEN PNPLA3 EN FUNCIÓN DEL GENOTIPO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C. INTERACCIÓN CON EL POLIMORFISMO DE LA IL28B

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

UGMQ Enfermedades Digestivas & CIBERehd, Hospital de Valme, Sevilla.

Introducción y objetivos: El desarrollo de esteatosis en individuos infectados por el virus de la hepatitis C con genotipo distinto de 3, se ha relacionado con variaciones (polimorfismos) en la secuencia del gen PNPLA3. Determinados genotipos de PNPLA3 (GG) poseen una actividad lipasa menor. En este trabajo hemos analizado los niveles de expresión de PNPLA3 in vitro empleando distintos genotipos virales (1 y 3) así como la interacción con el polimorfismo de la IL28B.

Métodos: Las células Huh7.5 (IL28B genotipo CT) y Huh7 (IL28B genotipo CC) se infectaron con suero de pacientes con alta carga viral ($> 6 \log \text{UI/ml}$) de los genotipos 1b y 3a. Estas células se cultivaron con medio DMEM suplementado y se incubaron a 37 °C, 5% CO₂. Cuando se indica, las células fueron infectadas a las 24 horas después de la siembra con 2,5 ul de suero de los pacientes y con partículas virales de JFH1 (1 partícula/célula). Despues de 96 horas, se aisló el RNA total y se analizó la expresión de PNPLA3 y GAPDH. La expresión génica se cuantificó usando el kit de QRT-PCR Quantace (Bioline).

Resultados: Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) no expresan el gen PNPLA3, independientemente de que exista infección por virus C, con lo que los estudios de expresión se han realizado en líneas celulares humanas. Las células Huh7.5, portadoras del genotipo CT de la IL28B e infectadas con suero de pacientes presentaron una disminución de la expresión génica de PNPLA3, tanto con VHC genotipo 1 y 3 ($2,0 \pm 0,3$ y $3,1 \pm 0,4$ veces de inhibición respectivamente). Cuando estas células se infectaron con el replicón JFH1 (genotipo 2a), la expresión de PNPLA3 también estaba disminuida ($3,2 \pm 0,2$ veces). Las células Huh7 (portadoras del genotipo CC de la IL28B y del genotipo GG del polimorfismo rs738409 de PNPLA3), mostraron un incremento moderado de la expresión génica ($1,5 \pm 0,2$ veces de inducción).

Conclusiones: La infección por el virus de la hepatitis C disminuye la expresión génica de PNPLA3 in vitro en células portadoras del alelo T de la IL28B. Por contra, los niveles de expresión aumentan en células con el genotipo favorable (CC) de la IL28B, indicando una interacción génica que podría condicionar el desarrollo de esteatosis y la probabilidad de obtener una respuesta viral sostenida.

P-7. NUEVOS MECANISMOS DE RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN EL TEJIDO ADIPOSO DE PACIENTES OBESOS Y SU INFLUENCIA SOBRE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA

E. Titos^{a,b}, B. Rius^b, C. López-Vicario^b, V. García-Alonso^b, A. Lopategi^b, J. Alcaraz^b, S. Delgado^c, V. Arroyo^{a,d} y J. Clària^{a,b,e}

^aCIBERehd. ^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular; ^cServicio de Cirugía Gastrointestinal; ^dServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona. ^eUniversidad de Barcelona, Departamento de Ciencias Fisiológicas I.

Introducción: La incapacidad para resolver la inflamación crónica de bajo grado existente en el tejido adiposo obeso es un factor determinante para el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad tales como la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática. De los escasos mecanismos de resolución de la inflamación descritos hasta el momento, destacan las resolvinas, unos mediadores lipídicos endógenos derivados de los ácidos grasos omega-3, que señalan la finalización del proceso inflamatorio y promueven su resolución. Recientemente nuestro laboratorio ha demostrado que la administración exógena de resolvina D1 (RvD1) reduce la inflamación del tejido adiposo y atenúa la resistencia a la insulina secundaria a la obesidad (Clària, et al. J Immunol, 2012). En un estudio más reciente, hemos demostrado que la RvD1 prima la resolución del componente inflamatorio de la esteatohepatitis, el cual se muestra generalmente reticente a ser modulado por la restricción calórica (Rius et al. FASEB J, 2013). Los mecanismos involucrados en estos efectos beneficiosos de las resolvinas se focalizan en el tejido adiposo donde modulan la expresión de adiponectinas e inducen un fenotipo anti-inflamatorio y pro-resolutivo tipo M2 en los macrófagos (Titos et al. J Immunol, 2011). Sin embargo, en el momento actual se desconocen las vías de señalización intracelular que median los efectos beneficiosos de estos mediadores lipídicos.

Objetivos: Investigar los mecanismos de señalización de la RvD1 en el tejido adiposo visceral de individuos obesos.

Métodos: Se recogieron muestras de tejido adiposo visceral de 25 individuos obesos (IMC > 29,9) y 25 individuos control (IMC < 29,9) sometidos a cirugía laparoscópica. Se examinó el grado de inflamación del tejido adiposo y vías de señalización de respuesta inflamatoria mediante immunohistoquímica, PCR cuantitativa a tiempo real y Western blot.

Resultados: Los resultados obtenidos indican que la RvD1 modula la vía de la molécula supresora de la señalización de citoquinas (SOCS3) y la activación del factor de transcripción STAT3 en tejido adiposo obeso. De hecho, SOCS3 se halló patológicamente y crónicamente aumentada en el tejido adiposo de los individuos obesos. Este aumento se asoció a un incremento significativo de los marcadores de inflamación interleucina-6 (IL-6) e IL-1beta cuya expresión se correlacionó positivamente con la expresión de SOCS3 (IL-6: $r = 0,8$, $p < 0,001$, $n = 31$; IL1-beta: $r = 0,82$, $p < 0,001$, $n = 31$). Importante destacar que el tratamiento con RvD1 previno el aumento de SOCS3 en respuesta a IL-1beta en explantes de tejido adiposo humano. Además, RvD1 reguló al alza la fosforilación de STAT3, efecto relacionado con la preservación de los mecanismos de resolución de la inflamación.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el eje SOCS3/STAT3 constituye una nueva diana para la resolución de la inflamación del tejido adiposo al ser susceptible a su modulación por mediadores antiinflamatorios endógenos, como por ejemplo la RvD1.

P-8. MECANISMOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE TROMBOCITOPENIA EN RATAS CON CIRROSIS Y ASCITIS

J.I. Fortea^{a,b}, C. Ripoll^{a,c}, C. Fernández-Mena^a, M. Puerto^a, J.A. Rodríguez-Feo^a, E. Álvarez^d, R. Bañares^a y J. Vaquero^a

^aMedicina-Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón-1iSGM, CIBERehd. ^bMedicina-Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor. ^cInternal Medicine I, Martin-Luther-Universität Halle, Halle/Saale, Germany.

^dDepartamento de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Introducción: La trombocitopenia es un hallazgo frecuente en la cirrosis hepática que se ha atribuido tradicionalmente al desarrollo de hipersplenismo secundario a hipertensión portal. Sin embargo, otros factores como una posible producción anómala de trombopoyetina están siendo cada vez más investigados. Nuestro objetivo fue investigar los mecanismos implicados en el desarrollo de trombocitopenia en un modelo experimental de cirrosis y ascitis en ratas, prestando especial atención a la detección de cambios en la producción de trombopoyetina.

Métodos: Ratas macho Sprague-Dawley con cirrosis hepática y ascitis inducida por sondaje gástrico bisemanal con tetracloruro de carbono (CCl₄) fueron comparadas con ratas control a las que se administró agua ($n = 9-10$ /grupo). A las 2-3 semanas de la última dosis de CCl₄, se realizó un estudio hemodinámico con medición de la presión portal, toma de muestras sanguíneas, y extracción de muestras tisulares del hígado, riñón, bazo, intestino proximal, pulmón y médula ósea. El hemograma se analizó con un contador automático y se confirmó mediante frotis sanguíneo. La megacariocitopoyesis se evaluó mediante examen histológico de la médula ósea con tinción de hematoxilina y eosina. La expresión génica de trombopoyetina en las muestras tisulares se evaluó mediante PCR de tiempo real con sondas Taqman.

Resultados: En comparación con las ratas control, las ratas cirróticas mostraron una cifra de plaquetas inferior (906 ± 31 vs $455 \pm 55 \times 10^3$ plaquetas/ μL , $p < 0,0001$), mayor recuento de leucocitos ($2,9 \pm 0,85$ vs $16,1 \pm 4,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0,01$) y mayor presión portal ($6,9 \pm 0,5$ vs $15,9 \pm 0,5$ mmHg, $p < 0,0001$). Las ratas cirróticas desarrollaron esplenomegalia (relación peso del bazo/peso corporal (PC): $0,16 \pm 0,01$ vs $0,40 \pm 0,02%$, $p < 0,0001$) y disminución de masa hepática (relación peso hígado/PC: $3,48 \pm 0,12$ vs $2,23 \pm 0,11%$, $p < 0,0001$). Este último parámetro fue el único que se correlacionó con la cifra de plaquetas ($r^2 = 0,768$, $p = 0,002$), mientras que la cifra de leucocitos mostró una tendencia no significativa ($r^2 = 0,373$, $p = 0,081$). El número de megacariocitos en médula ósea fue similar en los dos grupos. En las ratas cirróticas, la expresión génica de trombopoyetina aumentó un 66% en hígado y un 120% en intestino (ambos $p < 0,05$), y disminuyó un 44% en bazo ($p < 0,05$) y un 42% en riñón ($p < 0,01$); no se observaron cambios en pulmón ni en músculo.

Conclusiones: La existencia de una menor masa funcional hepática, y posiblemente la presencia de infección y/o respuesta inflamatoria, contribuyen al desarrollo de la trombocitopenia en la cirrosis. A excepción del intestino, no observamos una inducción de la expresión génica de trombopoyetina en ninguno de los órganos extrahepáticos estudiados.

P-9. NOS-3 INDUCE ESTRÉS OXIDATIVO Y APOPTOSIS EN LA LÍNEA CELULAR HEPG2 EN UN PROCESO MEDIADO POR FDXR Y CATEPSINA D

C.I. Linares Luna^{a,b}, G. Ferrín Sánchez^{a,c}, P. Aguilar Melero^{a,b}, S. González Rubio^{a,b}, M. Rodríguez Perálvarez^{a,d}, J. Jurado García^{a,b,d}, J.L. Montero Álvarez^{a,d}, J. Muntané Relat^{a,e} y M. de la Mata García^{a,d}

^aHospital Reina Sofía, Córdoba. ^bInstituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Departamento de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^dUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^eInstituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

Introducción: En estudios previos, hemos demostrado que la sobreexpresión estable de la óxido nítrico sintasa endotelial o de tipo-3 (eNOS o NOS-3) en la línea celular de hepatocarcinoma humano HepG2 (línea celular HepG2/NOS-3), se relaciona con incre-

mentos de la actividad respiratoria, la producción celular de ATP, y la muerte celular. Asimismo, la sobreexpresión de eNOS induce la expresión de p53 y CD95 en la línea celular HepG2, haciéndola más susceptible a la muerte celular inducida por anti-Fas.

Objetivos: En el presente trabajo, hemos estudiado el perfil proteico de la línea celular HepG2/NOS-3 en condiciones basales y de muerte celular inducida por anti-Fas, con el objeto de identificar aquellas proteínas expresadas de manera diferencial, relacionadas con la sobreexpresión de eNOS y con los procesos descritos anteriormente.

Métodos: El estudio se desarrolló a partir de la línea celular HepG2/NOS-3. La muerte celular se indujo con agonista anti-Fas (0,5 mg/ml; MBL) durante 2 horas, y fue evaluada mediante la determinación de la actividad caspasa-9 y -3. Del mismo modo, la producción de estrés oxidativo y el potencial de membrana mitocondrial fueron determinados por espectrofotometría, usando las sondas fluorescentes dihidroetidio, dicloro-dihidro-fluoresceína diacetato y tetrametilrodamina. El análisis proteómico se realizó a partir de 2D-PAGE y el programa PDQuest 8.0.1. Aquellos spots de proteínas con expresión diferencial ($= 1,4$) estadísticamente significativa entre los grupos establecidos, fueron identificados mediante espectrometría de masas MALDI/TOF-TOF y validados mediante western-blot.

Resultados: La sobreexpresión de NOS-3 se relacionó con el incremento de estrés oxidativo y del potencial de membrana mitocondrial, así como con una mayor actividad caspasa-9 y -3 en presencia y ausencia de anti-Fas. El estudio proteómico identificó diferentes proteínas, relacionadas principalmente con el sistema antioxidante, así como con el metabolismo o la arquitectura celulares. Además, fueron identificadas la oxidoreductasa NADPH:adrenodoxin mitocondrial (FDXR), que contribuye a la muerte celular por apoptosis mediada por p53 a través de la generación de radicales libres, y la catepsina D, una proteasa que participa en el proceso de apoptosis inducido por óxido nítrico.

Conclusiones: NOS-3 promueve estrés oxidativo y apoptosis en la línea celular HepG2 en un proceso caracterizado por el incremento de las enzimas FDXR y catepsina D. Estos resultados demuestran que la sobreexpresión de NOS-3 puede ser una estrategia potencialmente útil para el tratamiento de la hepatocarcinogénesis experimental.

P-10. UN MODELO ANIMAL DE COLESTASIS IN VIVO REPRODUCE LAS OBSERVACIONES REALIZADAS EN LA LÍNEA CELULAR HEPG2

S. González Rubio^{a,b}, L.M. López-Sánchez^{a,c}, C.I. Linares Luna^{a,b}, J.R. Muñoz-Castañeda^{a,c}, P. Aguilera Melero^{a,b}, J.L. Montero Álvarez^{a,b,d}, A. Rodríguez-Arizaga^{a,c}, J. Muntané Relat^{a,c}, M. de la Mata García^{a,b,d} y G. Ferrín Sánchez^{a,b,d}

^aHospital Reina Sofía, Córdoba. ^bInstituto Maimónides de Investigación Biomédica en Córdoba (IMIBIC), Departamento de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. ^cInstituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: La retención de ácidos biliares hidrofóbicos durante la enfermedad colestática contribuye al desarrollo de daño hepático. La reducción en la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial o de tipo-3 (NOS-3) actúa como un factor clave en la progresión de la lesión hepática crónica *in vivo*. Estudios previos realizados en nuestro laboratorio demuestran que la muerte celular inducida por ácido glicoquenodesoxicólico (GCDCA) en la línea de hepatocarcinoma humano HepG2 se asocia a una disminución de la expresión/actividad de NOS-3, mediada por estrés oxidativo. Este hecho fue relacionado con la activación de JNK y ERK1/2, así

como con una mayor unión de los factores de transcripción cJun/cFos y SP1 al promotor de Nos-3.

Objetivos: El objetivo del estudio fue determinar si el daño hepatocelular inducido en un modelo de colestasis *in vivo* se asocia a estrés oxidativo y transcurrió a través de la activación de los factores de transcripción cJun, cFos y SP1, y la inhibición de la expresión de Nos-3.

Métodos: Se utilizaron ratas macho de la raza Wistar (200-250 gramos), mantenidas bajo condiciones controladas de temperatura y humedad, y con ciclos de 12 horas de luz/oscuridad. Los procedimientos quirúrgicos se realizaron en condiciones de esterilidad, bajo anestesia inhalatoria de sevoflurano 3%. Los animales fueron asignados al azar a cada grupo, en tres experimentos independientes: 1) grupo control de animales con operación simulada (grupo SO, $n = 13$); 2) grupo de animales con ligadura del conducto biliar (grupo BDL grupo, $n = 13$). Los animales se sacrificaron 7 días después de la cirugía por exanguinación, mediante punción en la aorta abdominal. El daño hepático se determinó a través de la cuantificación de los niveles enzimáticos en suero de Y-glutamiltransferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y bilirrubina total y directa, y mediante examen de secciones histológicas de tejido hepático teñidas con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. El estrés oxidativo se evaluó en el tejido hepático por RT-qPCR, estudiando la expresión de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (Cu-Zn-SOD y Mn-SOD), glutatión peroxidasa (GPX1 y GPX3) y catalasa. La valoración de la muerte celular se realizó en el lisado hepático mediante la cuantificación de la actividad caspasa-3 por espectrofotometría. La expresión de Nos-3 y de los factores de transcripción en el tejido hepático se determinó por RT-qPCR y western-blot.

Resultados: La retención de ácidos biliares en ratas BDL incrementó la actividad caspasa-3 en hígado, así como los niveles circulantes de GGT, AST, ALT y bilirrubina total y directa. Este hecho se asoció a la presencia de fibrosis y a la pérdida de la arquitectura normal del tejido, junto a la proliferación de los díctulos biliares en las áreas portales. Además, la obstrucción biliar se relacionó con la disminución de la expresión de enzimas antioxidantes, la activación de los factores de transcripción cJun, cFos y SP1 y la reducción de la expresión de Nos-3.

Conclusiones: El modelo de colestasis *in vivo* reproduce las observaciones previas realizadas en la línea celular HepG2, donde el estrés oxidativo generado por la adición de GCDCA provoca la activación de los factores de transcripción AP-1 y SP1, su unión al promotor de NOS-3 y la inhibición de su expresión.

P-11. UN NUEVO PROTOCOLO DE TETRACLORURO DE CARBONO ORAL AUMENTA LA REPRODUCIBILIDAD Y ACELERA LA INDUCCIÓN DE CIRROSIS HEPÁTICA, HIPERTENSIÓN PORTAL Y ASCITIS EN RATAS

J.I. Fortea^{a,b}, C. Fernández-Mena^a, M. Puerto^a, J.A. Rodríguez-Feo^a, C. Ripoll^{a,c}, R. Bañares^a y J. Vaquero^a

^aMedicina-Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ^bISGM, CIBERehd, Madrid. ^cMedicina-Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. ^dInternal Medicine I, Martin-Luther-University Halle, Halle/Saale, Alemania.

Introducción: La administración repetida (oral o inhalada) de tetracloruro de carbono (CCL4) en ratas es el modelo experimental que mejor reproduce la histología de la cirrosis hepática no colestásica observada en humanos. Desgraciadamente, los protocolos actuales de administración oral de CCL4 presentan inconvenientes importantes, como su larga duración, baja reproducibilidad y alta mortalidad. Nuestro objetivo fue comparar el protocolo más utilizado de inducción de cirrosis hepática por administración intragás-

trica semanal de CCL4 con un nuevo protocolo de administración bisemanal de CCL4.

Métodos: Tres grupos de ratas macho Sprague-Dawley (150-200 g) recibieron por sondaje gástrico las siguientes sustancias durante 12 semanas o hasta la aparición de ascitis severa: el grupo VEH (n = 11) recibió agua una vez por semana, el grupo CCL4-Sem (n = 12) recibió CCL4 una vez por semana, y el grupo CCL4-Bisem (n = 15) recibió CCL4 dos veces por semana (lunes, viernes). Las dosis de CCL4 fueron ajustadas a los cambios en el peso corporal (PC). En la 3.ª semana tras recibir la última dosis de CCL4, se realizó un estudio hemodinámico con medición de la presión portal (PP) y se tomaron muestras sanguíneas y tisulares.

Resultados: La dosis total de CCL4 fue similar en los grupos CCL4-Sem y CCL4-Bisem (3,59 [2,80-3,98] vs 3,10 [2,39-3,81] mL, NS). Comparado con los grupos VEH y CCL4-Sem, el grupo de ratas CCL4-Bisem desarrolló más frecuentemente ascitis (0% vs 10% vs 80%, p < 0,01), y presentó mayor hipertensión portal (6,8 ± 1,5 vs 9,9 ± 2,2 vs 14,5 ± 2,7 mmHg, p < 0,001), esplenomegalia (relación peso bazo/peso corporal: 0,16 ± 0,02% vs 0,26 ± 0,11% vs 0,34 ± 0,09%, p < 0,001) y trombocitopenia (905 ± 93 vs 865 ± 97 vs 542 ± 246 × 10³ plaquetas/uL, p < 0,001). Las ratas del grupo CCL4-Bisem también presentaron un mayor grado de atrofia hepática (relación peso hígado/peso corporal: 3,48 ± 0,36% vs 3,58 ± 0,55% vs 2,38 ± 0,89%, p < 0,001) y de disfunción hepática evaluada por las concentraciones sanguíneas de glucosa (220 ± 74 vs 173 ± 30 vs 130 ± 34 mg/dL, p < 0,01), albúmina (3,5 ± 0,3 vs 3,2 ± 0,3 vs 2,4 ± 0,4 g/dL, p < 0,0001), fibrinógeno (225 ± 36 vs 235 ± 25 vs 152 ± 56 mg/dL, p = 0,001), bilirrubina total (0,07 ± 0,05 vs 0,13 ± 0,10 vs 0,60 ± 0,53 mg/dL, p < 0,01) y por el valor del INR (1,0 ± 0,12 vs 1,08 ± 0,04 vs 1,4 ± 0,2, p < 0,0001). No existieron diferencias en la mortalidad entre los grupos CCL4-Sem y CCL4-Bisem (17% vs 33%, NS).

Conclusiones: El nuevo protocolo modificado de administración de CCL4 en ratas representa un método acelerado, eficaz y altamente reproducible de inducción de cirrosis hepática, hipertensión portal y ascitis en el animal experimental.

P-12. LA INACTIVACIÓN DE GATA4 EN LAS CÉLULAS HEPÁTICAS ESTRELLADAS INDUCE FIBROSIS HEPÁTICA

A. Rojas^a, I. Delgado^a, M. Carrasco^a, J.A. del Campo^b, R. Gallego-Durán^b, M.J. Pareja-Mejía^c, M. Romero-Gómez^b, F. Martín^a y B. Soria^a

^aCentro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).

^bServicio de Aparato Digestivo; ^cUnidad de Patología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción: La fibrosis hepática es una respuesta fisiopatológica que implica la transformación de células estrelladas (Hepatic Stellate Cells, HSCs) quiescente a un estado activo. Actualmente una de las terapias emergentes para la fibrosis hepática es la inhibición de la proliferación y activación de las HSCs. Los estímulos que produce la activación de las HSCs se conocen bien (infección vírica, consumo de alcohol, etc.), sin embargo los factores transcripcionales implicados en dicha activación no se conocen bien. Nuestro objetivo es determinar el papel que juega el factor de transcripción GATA4 en la inducción y progresión de la fibrosis hepática.

Métodos: En nuestros estudios hemos usado modelos de ratón knockout condicional, líneas de células hepáticas estrellada humanas (Lx2) y biopsias de hígado de pacientes con fibrosis hepática de diferentes etiologías y grado. Mediante análisis inmunohistoquímico e inmunocitológicos, técnicas de PCR cuantitativa y transfecciones transitorias hemos analizado la expresión y contribución de GATA4 en fibrosis hepática.

Resultados: Los ratones knockout condicionales para el gen Gata4 en las células estrelladas del hígado presenta hipoplasia del hígado, activación de células HSCs asociado a acumulación excesiva de colágeno y laminina. Estos resultados indican que en ausencia de GATA4 se induce un proceso fibrótico. Al igual que en modelos animales, nuestros análisis en biopsias de hígado de humanos, confirma la expresión de GATA4 en las HSCs. Sin embargo, la expresión de GATA4 disminuye dramáticamente en las HSCs de muestras biopsiadas de pacientes en estadios avanzados de fibrosis y cirrosis. Tanto los resultados obtenidos en ratón como en humanos indican que la presencia GATA4 se correlaciona con una estado quiescente de las HSCs mientras que la ausencia de GATA4 está asociada con un estado activado y por lo tanto fibrogénico. ¿Se puede revertir el proceso fibrótico forzando la expresión de GATA4 en HSCs activadas? Nuestros resultados usando la línea celular Lx2 indican que GATA4 podría ser un buen efecto para la inhibición de la activación de las HSCs. La célula Lx2 presenta un fenotipo activado con expresión de marcadores asociados a dicho estado, como la actina del músculo liso y la laminina. Sin embargo, la sobreexpresión de GATA4 en células Lx2 promueve la regresión de estas células a un estado quiescente mediante la disminución de la expresión de dichos marcadores.

Conclusiones: Todos estos resultados demuestran que GATA4 juega un papel fundamental en el mantenimiento de la quiescencia de las HSCs y sugiere que la activación de GATA4 pudiera representar una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de la fibrosis hepática en humanos.

P-13. OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE HEPATECTOMÍA PARCIAL PARA EL ESTUDIO DE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA EN RATONES

C. Fernández-Mena^a, J.I. Fortea^{a,b}, M. Puerto^a, J.A. Rodríguez-Feo^a, E. Álvarez^c, R. Bañares^a y J. Vaquero^a

^aMedicina-Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERehd. ^bMedicina-Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. ^cDepartamento de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La resección de los lóbulos medio y lateral izquierdo del hígado [hepatectomía parcial (HP) de 2/3] en ratones es el modelo experimental más utilizado para estudiar la regeneración hepática. Las técnicas quirúrgicas de HP tradicionalmente utilizadas presentan varios problemas (variabilidad de tejido resecado, desarrollo de necrosis hepatocitaria) que pueden afectar los parámetros en estudio. Nuestro objetivo fue comparar en detalle la reproducibilidad y las complicaciones de la HP tradicional (HP-trad) frente a una técnica de HP modificada (HP-modif) dirigida a conseguir una resección más consistente del lóbulo medio y una mejor preservación del árbol biliar.

Métodos: Realizamos una HP-trad o una HP-modif en ratones C57Bl6/J macho de 8-14 semanas de edad, siendo sacrificados a varios tiempos tras la cirugía. La HP-trad y la HP-modif difirieron en el número y localización de las suturas empleadas para la resección del lóbulo medio. Evaluamos la cantidad de hígado resecado y remanente, el grado de regeneración hepática (relación peso hígado/peso corporal, inmunohistoquímica de BrdU), parámetros de daño hepático en sangre, los niveles de interleucina (IL)-6 a las 4 h en sangre retro-orbitaria (ELISA), el desarrollo de necrosis hepática (tinción de H&E), y la mortalidad intra-operatoria.

Resultados: Las modificaciones introducidas en la técnica de HP resultaron en una resección mayor y más reproducible de masa hepática, evaluada mediante la relación de masa hepática reseada/peso corporal (HP-trad vs HP-modif: 1,84 ± 0,07% vs 2,13 ± 0,04%, p < 0,01), el porcentaje de hepatectomía (46,0 ± 1,8% vs

53,9 ± 1,1%, $p < 0,001$), y el porcentaje de tejido viable en el muñón del lóbulo medio (12,5 ± 1,6% vs 3,1 ± 0,7%, $p < 0,001$, F-test para varianzas $p = 0,008$). La cantidad de tejido necrótico en el muñón de los lóbulos resecados fue similar. La técnica de HP-modif indujo una mayor elevación de IL-6 en plasma tras la cirugía (595 ± 60 vs 1064 ± 112 pg/mL, $p < 0,001$), y se acompañó de una tendencia a una mayor y más temprana síntesis de ADN en hepatocitos que alcanzó un claro pico a las 40 tras la cirugía. Los ratones operados con la técnica de HP-modif presentaron menores elevaciones de transaminasas (ALT: 740 ± 45 vs 459 ± 88 U/L, AST: 1.240 ± 128 vs 706 ± 134, ambas $p < 0,05$), y una menor dispersión de los valores de FAL en plasma (F-test para varianzas $p < 0,05$). La mortalidad intra-operatoria (0/17 vs 3/30, $p = 0,29$) y la proporción de ratones con necrosis hepatocitaria en los lóbulos remanentes (1/17 vs 5/27, $p = 0,38$) fueron similares en ambos grupos.

Conclusiones: Las modificaciones introducidas en la técnica de HP mejoraron la reproducibilidad de la cirugía y parecieron resultar en un mayor estímulo para la regeneración hepática en ratones.

P-14. EL TIPO DE DAÑO HEPÁTICO DETERMINA EL PATRÓN DE EXPRESIÓN GÉNICA DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEPÁTICAS Y SU CONTRIBUCIÓN DURANTE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

D. Rodrigo-Torres^a, S. Affò^a, M. Coll^a, O. Morales-Ibáñez^a, C. Millán^a, D. Blaya^a, J.J. Lozano^a, J. Caballería^a, V. Arroyo^a, P. Ginès^a, R. Bataller^b 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. ^bDivision of Gastroenterology and Hepatology, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, Estados Unidos.

Introducción: Las células progenitoras hepáticas (CPH) se activan y proliferan después de daño hepático crónico dando lugar a la reacción ductular. Una vez activadas, pueden diferenciarse a hepatocitos y colangiocitos. No obstante, en la hepatitis alcohólica, la expansión de CPH correlaciona con gravedad de la enfermedad y mortalidad. Estos datos sugieren que bajo ciertas circunstancias, las CPH podrían no contribuir en la regeneración y hasta tener un efecto negativo en la función hepática. El objetivo de este estudio es evaluar si la contribución de las CPH a la regeneración hepática se asocia a un perfil específico de daño e identificar las principales vías reguladoras implicadas en su diferenciación.

Métodos: Se evaluaron dos modelos experimentales que muestran una importante reacción ductular: la dieta DDC, que presenta daño colangiocitario, colestasis y fibrosis, y la CDE, caracterizada por daño hepatocitario. La capacidad de las CPH para generar hepatocitos se evaluó en ratones transgénicos Hnf1βCreER/Rosa26RYFP. Los ratones recibieron tamoxifeno para la inducción permanente del gen marcador YFP en células HNF1β+ y su progenie. Las células YFP+ fueron sorteadas de ratones con dieta CDE o DDC durante 3 semanas. El perfil de expresión fue analizado mediante microarray.

Resultados: Mediante doble tinción con HNF4a y YFP se observó que el 0,22% de hepatocitos provenían de células HNF1β+ en ratones con dieta CDE. Este porcentaje aumentó hasta 1,86% en ratones en los que se favoreció la recuperación del hígado con 2 semanas de dieta normal después del tratamiento con CDE. No obstante, en ratones con DDC no observamos hepatocitos HNF4a+/YFP+. El análisis mediante microarray demostró que las células YFP+ sorteadas de ratones DDC o CDE tenían una expresión parecida de marcadores de CPH (Cd133, EpCam, CD24) así como de colangiocitos (Muc1, Sox9) y hepatocitos (Hnf4a, Krt18), confirmando que ambas dietas inducen la expansión de CPH. El análisis transcriptómico

mostró que 709 genes estaban significativamente sobreexpresados en células YFP+ de ratones CDE comparados con DDC, y 445 genes infraexpresados. El estudio funcional demostró que las células YFP+ de ratones CDE expresaban vías relacionadas con la señalización por PPARy y metabolismo de aminoácidos y lípidos. Interesantemente, las células YFP+ de ratones DDC mostraban upregulación de vías de inflamación y de señalización de integrinas, y expresaban quimiocinas y factores implicados en la progresión del daño hepático.

Conclusiones: Las características del daño hepático determinan el patrón de expresión génica de las CPH y su contribución en la generación de nuevos hepatocitos durante la regeneración hepática. Un perfil de expresión inmaduro e inflamatorio de las CPH se asocia a una pobre contribución de éstas a la regeneración. Estos resultados sugieren que promover la maduración de las CPH puede ser una interesante estrategia terapéutica para favorecer la regeneración en enfermedades hepáticas.

P-15. LA INTEGRACIÓN DEL TRANSCRIPTOMA CON EL PERFIL DE MICRORNA IDENTIFICA EL MIR-21 Y MIR-155 COMO POTENCIALES REGULADORES DE LA FISIOPATOLOGÍA EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA

D. Blaya^a, S. Affò^a, D. Rodrigo-Torres^a, O. Morales-Ibáñez^a, M. Coll^a, M. Vila^a, J.J. Lozano^a, V. Arroyo^a, J. Caballería^a, R. Bataller^b, P. Ginès^a 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. ^bDivision of Gastroenterology and Hepatology, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, Estados Unidos.

Introducción: La hepatitis alcohólica (HA) se caracteriza por insuficiencia hepática, daño hepatocelular, inflamación y fibrosis, pero se desconocen muchos de los mecanismos de su patogenia. Los microRNA (miRNA) son moléculas de ARN no codificante, que actúan como reguladores de la expresión génica. No obstante, se desconoce el papel de los miRNA en la HA y su potencial como dianas terapéuticas. El presente estudio pretende investigar el perfil de expresión de miRNA característico de la HA e identificar miRNA desregulados en esta patología.

Métodos: La expresión hepática de los miRNA se analizó mediante array en 27 pacientes: 13 HA, 6 controles sanos (correspondientes a muestras utilizadas en un estudio transcriptómico previo), 3 cirrosis por hepatitis C y 5 NASH. El perfil de miRNA se integró con el transcriptoma, por correlación de la expresión y por complementariedad de secuencia utilizando microCosm. Se validó la expresión de los miRNA por PCR cuantitativa en una mayor cohorte de pacientes HA ($n = 35$) respecto a sujetos control ($n = 12$). Las correlaciones clínicas se realizaron con SPSS. El estudio funcional de las vías canónicas se hizo con Ingenuity Pathway Analysis.

Resultados: En un estudio previo del grupo se realizó un array de expresión génica en pacientes con HA. Las mismas muestras se analizaron por array de miRNA demostrando la desregulación de 130 miRNA en la HA respecto a controles sanos ($p < 0,05$): 52 sobreexpresados y 78 infraexpresados. La integración del transcriptoma y de la expresión de miRNA determinó una lista de parejas miRNA-diana significativas ($p < 0,01$), identificando los miRNA desregulados en HA que presentan genes diana también desregulados. El estudio funcional desveló la relación de los miRNA desregulados con diferentes afectaciones hepáticas como carcinoma, hepatitis y cirrosis ($p < 0,001$), y el estudio integrativo determinó que los genes diana identificados estaban involucrados en vías canónicas de inflamación, fibrosis, metabolismo de ácidos grasos y proliferación.

10 miRNA fueron validados en una cohorte externa de pacientes con HA (n = 35) contra controles sanos (n = 12). Entre ellos, la expresión de miR-21 y miR-155 correlacionó con parámetros clínicos de gravedad de la enfermedad hepática como MELD y ABIC (p < 0,05). La inclusión de muestras de pacientes con cirrosis por hepatitis C y NASH permitió obtener una huella de miRNA desregulados únicamente en la HA (p < 0,05). Dicho perfil consta de 39 miRNA: 8 sobreexpresados, como miR-127-3p y miR-214; además de 31 miRNA infraexpresados como miR-148a, miR-30e.

Conclusiones: La HA presenta un perfil de miRNA desregulados característico y diferenciado de otras enfermedades hepáticas. Estos miRNA están implicados en importantes aspectos fisiopatológicos de la enfermedad y se asocian a parámetros clínicos de severidad y fallo hepático. Estos resultados sugieren que los miRNA pueden llegar a ser interesantes dianas terapéuticas en la HA.

P-16. LA AUSENCIA DE OSTEOPONTINA RESULTA EN ALTERACIONES DEL METABOLISMO BILIAR Y CAMBIOS EN EL LIPIDOMA DEL HÍGADO DE RATÓN

M. Núñez-García, B. Gómez-Santos, O. Fresnedo y P. Aspichueta

Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Departamento de Fisiología.

Introducción: La osteopontina (OPN), glicoproteína implicada en numerosos procesos patológicos, está involucrada en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) y en el desarrollo de hepatocarcinoma. Su expresión hepática está incrementada en obesidad y se correlaciona con la resistencia a insulina y la hepatosteatosis. Además, los animales deficientes en OPN son más resistentes al desarrollo de fibrosis e inflamación hepática.

Objetivos: Dada la base metabólica en el origen y evolución de EHGNA, el objetivo de este trabajo fue analizar si la carencia de OPN provoca cambios en el lipidoma hepático, y en tal caso analizar vías metabólicas implicadas.

Métodos: Se utilizaron animales deficientes en osteopontina (OPN-KO) y sus controles. El estudio del metaboloma se realizó mediante cromatografía líquida de fase reversa acoplada a MS de extractos de homogenado hepático. Los valores de lípidos totales como triacilglicéridos (TAG), diacilglicéridos (DAG), fosfatidilcolina (PC) y fosfatidiletanolamina (PE) se analizaron por TLC y análisis de imagen. La expresión génica de los genes relevantes se analizó por rt-qPCR y las actividades enzimáticas por radioinmunoensayos.

Resultados: El estudio lipidómico reveló que la carencia de OPN resulta en un importante remodelado lipídico hepático. En concreto, está asociada a cambios en las cantidades relativas de las especies de TAG, aumentando así las de mayor grado de insaturación; sin inducir variación en su concentración hepática. Además, la concentración de DAG, lípido necesario para la síntesis de TAG y fosfolípidos, desciende. Los niveles de expresión génica de DGAT1, implicada en la síntesis de TAG a partir de DAG, están incrementados en OPN-KO en comparación al ratón WT mientras que la actividad triglicérido lipasa no se modifica. La ausencia de OPN provoca un descenso generalizado en las diferentes especies de fosfolípidos, en concreto provoca un descenso en PC, componente lipídico biliar, principalmente en especies que poseen ácido palmítico, ácido estearíco o ácido eicosatetraenoico, lo cual se refleja en su concentración hepática. A su vez, la concentración relativa de ácidos biliares desciende en los animales OPN-KO en comparación con los WT afectando tanto a los conjugados con glicina como con taurina. La expresión génica de CYP7A1, implicada en la síntesis de novo de ácidos biliares, y de LRH-1, factor de transcripción que regula su expresión, están disminuidas en los animales carentes en OPN con respecto a sus WT.

Conclusiones: La OPN está involucrada en la regulación del metabolismo biliar y en el mantenimiento de la homeostasis lipídica hepática.

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

P-17. LA REGULACIÓN DEL SPLICING ALTERNATIVO POR SLU7 ES ESENCIAL PARA LA SUPERVIVENCIA DE LAS CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA (HCC)

M. Elizalde^a, R. Urtasun^a, M.U. Latasa^a, M. Azkona^a, O. García-Irigoyen^a, I. Uriarte^b, M. Di Scala^a, J. Muntané^{c,d}, J. Prieto^{a,b}, M.A. Ávila^{a,b} y C. Berasain^{a,b}

^aDivisión de Hepatología, CIMA-Universidad de Navarra, Pamplona. ^bCIBERehd-Clinica Universidad de Navarra, Pamplona.

^cInstituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS Campus del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^dCIBERehd-Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: En las células eucariotas la maquinaria de splicing es esencial para el correcto corte de intrones y empalme de exones para generar los mRNAs maduros y un amplio repertorio de isoformas. Alteraciones de este proceso se asocian con un creciente número de patologías incluido el hepatocarcinoma (HCC). SLU7 es un factor de splicing implicado en la correcta selección de los sitios 3' durante el segundo paso de la reacción de splicing. En un trabajo previo demostramos que el factor de crecimiento anfíregulina promueve la generación mediante splicing alternativo de una isoforma aberrante oncogénica de p73 en las células de HCC, a través de la inhibición de la expresión de SLU7. También demostramos que la expresión de SLU7 está reducida de forma significativa en los hígados cirróticos y en los HCCs. En el presente trabajo aportamos más datos sobre el papel de SLU7 en las células de HCC.

Métodos: Las líneas de HCC humano HepG2, PLC/PRF/5 y Hep3B, la línea hepática bien diferenciada HepaRG y hepatocitos humanos normales recién aislados. Silenciamiento de la expresión de SLU7, BCL2L12A y SIRT1a mediante siRNAs. Análisis de la muerte celular: fragmentación de DNA, detección de nucleosomas (ELISA) y fragmentación de PARP (western blot). Análisis del ciclo celular (FACS). Análisis de la expresión génica (PCR a tiempo real, western blot y microarrays).

Resultados: La expresión de SLU7 es significativamente inferior en las células de HCC que en los hepatocitos normales. El silenciamiento de la expresión de SLU7 induce la apoptosis de las líneas de HCC pero no afecta a los hepatocitos normales, lo cual sugiere que la expresión remanente de SLU7 en las células de HCC es esencial para su supervivencia y/o que los hepatocitos normales poseen mecanismos compensatorios. La muerte de las células de HCC está precedida de una parada en la fase G2/M del ciclo celular. El análisis del transcriptoma mediante microarray de exones demuestra que el silenciamiento de SLU7 en las células de HCC induce el splicing aberrante de la proteína anti-apoptótica BCL2L12, induciendo la isoforma defectiva en el exón 3, BCL2L12A que ha sido implicada en la parada del ciclo celular. El silenciamiento de SLU7 también induce la expresión de una isoforma de la desacetilasa SIRT1a defectiva en el exón 8. Nuestros datos muestran que tras el silenciamiento de SLU7 las isoformas BCL2L12A y SIRT1-DeltaExón8 no se inducen en los hepatocitos normales, pero ambas isoformas participan en la apoptosis inducida en las células de HCC.

Conclusiones: La regulación de los niveles de expresión de SLU7 en los hepatocitos es determinante en su destino. La reducción de SLU7 en los hepatocitos favorece su transformación mediante la inducción de isoformas oncogénicas, por ejemplo de p73. Sin embargo, la expresión remanente de SLU7 es esencial para las células de HCC al permitir el correcto splicing de genes implicados en su supervivencia como BCL2L12A y SIRT1a. Estos datos muestran a SLU7 como una posible diana terapéutica para el HCC.

P-18. UN MODELO ANIMAL DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA DE UTILIDAD PARA EL ESTUDIO DE MECANISMOS PATOGÉNICOS Y DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS

L. Suárez, M. Di Scala, A. Vales, C. Olagüe, J. Prieto y G. González Aseguinolaza

^aDivision of Hepatology and Gene Therapy, Center for Applied Medical Research, University of Navarra, Pamplona. ^bLiver Unit, University of Navarra Clinic, CIBER-EHD, Pamplona.

Introducción: El virus de la hepatitis D (VHD) es tal vez el más singular de todos los virus de hepatitis y también el más virulento. El VHD necesita el recubrimiento externo del virus de la hepatitis B, el antígeno de superficie, para poder encapsidarse e infectar. Como ocurre en el caso de la VHB el único modelo animal para el estudio de VHD son los primates no-humanos. Los intentos realizados hasta el momento para desarrollar un modelo de HDV en ratón inmunocompetente han fracasado. El objetivo de este trabajo ha sido el desarrollo de un modelo de ratón que permita estudiar la infección por VHD y que permita el desarrollo de nuevos tratamientos.

Métodos: Hemos construido de vectores de transferencia génica basados en el virus adenoasociados (AAV) portadores de los genomas de los virus HBV (AAV-HBV) y HDV (AAV-HDV). Los ratones recibieron los virus por vía intravenosa. A distintos tiempos tras la inyección analizamos la viremia por PCR, la expresión de antígenos virales, y los niveles de transaminasa en suero.

Resultados: La inyección del AAV-HBV en ratones resulta en la producción sostenida en el tiempo de partículas virales de HBV. La sobreinfección de estos ratones con el AAV-HDV, pero no con un AAV control, resulta en una dramática reducción de la viremia por HBV asociado a un aumento de transaminasas y a viremia por HDV.

Conclusiones: Hemos desarrollado un modelo de ratón para la infección por virus de hepatitis delta con características similares a la infección en pacientes.

P-20. ENSAYO CLÍNICO EN FASE I DE TERAPIA GÉNICA PARA LA PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: DATOS PRELIMINARES DE SEGURIDAD

D. D'Avola^a, E. López-Franco^b, P. Harper^c, A. Fontanellas^b, N. Grossios^d, B. Sangro^a, A. Henrichson^c, F. Salmon^d, S. Abecia^e, A. Pañeda^f, M. Paz^f, M.E. Cornet^f, M.M. Municio^f, I. Troconiz^a, C. Kaeppler^g, J. Ruiz^f, C. von Kalle^g, M. Schmidt^g, H. Petry^d, G. González-Aseguinolaza^b, R. Enríquez de Salamanca y J. Prieto^{a,b}

^aLiver Unit, University of Navarra Clinic, CIBER-EHD, Pamplona.

^bDivision of Hepatology and Gene Therapy. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pontevedra.

^cPorfyrincentrum Sverige. Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, Suecia. ^dUniQure, Amsterdam, Holanda. ^eHospital 12 de Octubre. Servicio Madrileño de Salud, Madrid. ^fDIGNA Biotech, Madrid.

^gNational Center for Tumor Diseases (NCT) and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Alemania.

Introducción: La porfiria intermitente aguda (PIA) es una enfermedad genética rara, debido a mutaciones en el gen que codifica la porfobilinógeno deaminasa (PBGD). El objetivo de este ensayo es explorar la seguridad de la terapia génica dirigida al hígado en pacientes con PIA grave.

Métodos: En este ensayo clínico en fase I en humanos, se administraron a 8 pacientes con AIP grave por infusión intravenosa única 4 dosis crecientes de un vector adeno-asociado recombinante (AAV) serotipo 2/5 que expresa el gen de PBGD bajo el control de un promotor específico de hígado (rAAV2/5-PBGD). Además de la segu-

ridad, se analizó la respuesta humoral y celular contra las proteínas de la cápside y la proteína recombinante, así como la diseminación viral.

Resultados: rAAV2/5-PBGD fue bien tolerado. No se observaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. No se observaron cambios en el recuento de células sanguíneas, ni en la pruebas de función hepática y renal, los pacientes se han observado con una mediana de seguimiento de 8 meses (rango 3-11). Un paciente a la dosis más alta experimentó un ataque PIA 3 días después de la inyección. En este paciente se detectó un aumento transitorio y ligero de las transaminasas probablemente relacionado con el ataque y no a la administración del virus. Todos los pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra la cápside de AAV. No se detectó ninguna respuesta de células T. El virus desapareció de todos los fluidos biológicos después de 2 semanas en los pacientes de las dosis más baja y tras 4 semanas en los pacientes de dosis más altas.

Conclusiones: El tratamiento con rAAV2/5-PBGD es seguro en pacientes con AIP. No se detectó respuesta inmune celular contra el vector o el transgén.

P-21. IMPLICACIÓN DEL FGF19/FGF15 DE ORIGEN INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA CARCINOGENÉSIS HEPÁTICA

I. Uriarte^{a,b}, M.U. Latasa^a, O. García-Irigoyen^a, M. Elizalde^a, R. Urtasun^a, M. García Fernández-Barrena^{a,b}, J. Prieto^{a,b}, C. Berasain^{a,b} y M. Ávila^{a,b}

^aÁrea de Hepatología y Terapia Génica. CIMA. Universidad de Navarra. ^bCIBERehd.

Introducción: El “Fibroblast Growth Factor 19” (FGF19, Fgf15 en ratones) es una hormona endocrina que se libera en el ileón a la circulación enterohepática en respuesta a sales biliares que se liberan al intestino tras la ingesta. Su capacidad de regular los niveles de sales biliares intrahepáticos y de promover la proliferación de hepatocitos y colangiocitos es esencial en la regeneración hepática. Además, tiene importantes funciones en el metabolismo glucídico y lipídico. Por otro lado, en humanos, donde el FGF19 también se expresa en el hígado sano a diferencia de los roedores, el FGF19 se encuentra inducido en el carcinoma hepático donde, de forma autocrina, podría participar en su aparición y/o progresión, siendo un marcador de peor pronóstico en pacientes con esta enfermedad.

Objetivos: Estudiar la posible implicación del FGF19/Fgf15 de origen ileal en la hepatocarcinogénesis.

Métodos: Ratones salvajes (FGF15-WT) y deficientes en FGF15 (FGF15-KO) fueron tratados con dietilnitrosamina (DEN; 25 mg/Kg i.p. a las 2 semanas de vida) y tetracloruro de carbono (CCl4; 0,5 mL/Kg i.p. bisemanalmente).

Resultados: Tras 27 semanas de vida, los ratones FGF15-WT presentaron una mayor incidencia en la aparición de tumores (91,3% vs 71,4% de los ratones) siendo el número de tumores mayor (26,3 vs 6,4; p < 0,001) y de mayor tamaño (0,23 cm vs 0,18 cm; p < 0,001) en los ratones FGF15-WT. Estos ratones presentaron además unos niveles significativamente elevados de transaminasas hepáticas y de expresión del marcador tumoral alfafetoproteína (AFP) así como un número mayor de hepatocitos en proliferación en el tejido peritumoral. La expresión del FGF15 hepático en los ratones FGF15-WT se mantuvo ausente en los tejidos tumoral y peritumoral.

Conclusiones: Estos datos sugieren por primera vez, que no sólo de forma autocrina, sino también de forma endocrina, el FGF19 procedente del ileón pudiera tener un papel en el desarrollo del carcinoma hepático.

P-22. TERAPIA GÉNICA DE LA HEPATITIS B CRÓNICA CON UN INTERFERÓN MODIFICADO PARA DISMINUIR SU TOXICIDAD MANTENIENDO SU EFECTO ANTIVIRAL

I. Otano^a, J. Fioravanti^a, L. Suárez^a, N. Ardaiza^a, C. Olagüe^a, J. Medina-Echeverz^a, A. Vales^a, C. Gomar^a, S. Menne^b, J. Prieto^{a,c}, P. Berraondo^a y G. González-Aseguinolaza^a

^aDivision of Hepatology and Gene Therapy, Center for Applied Medical Research, University of Navarra, Pamplona. ^bDepartment of Microbiology and Immunology, Georgetown University Medical Center, Washington DC, EEUU. ^cLiver Unit, University of Navarra Clinic, CIBER-EHD, Pamplona.

Introducción: El tratamiento de la hepatitis B crónica es un reto ya que análogos de nucleósidos/nucleótidos deben mantenerse indefinidamente para el control de la infección y el tratamiento con interferón alfa (IFN α) se asocia con una considerable toxicidad. Anteriormente, hemos demostrado que la fusión de IFN α a apolipoproteína AI (IA) produce una molécula con actividad antiviral e inmunoestimuladora pero que carece de toxicidad hematológica.

Métodos: En este trabajo se analizó si la terapia génica dirigida al hígado usando un vector viral adeno-asociado que expresa IA (AAV-IA) es eficaz en el tratamiento de la hepatitis B crónica en comparación con un vector que codifica IFN α (AAV-IFN).

Resultados: En primer lugar, se observó que ambos vectores eran capaces de proteger a ratones infectados con una dosis letal del virus encefalomielitis. A continuación, los dos vectores se probaron en ratones transgénicos del virus de la hepatitis B (VHB). Se observó con ambos tratamientos una profunda reducción de la carga viral y de los niveles de ARN de VHB en el hígado a los diez días de iniciar el tratamiento. Sin embargo, el AAV-IFN inducía una pancitopenia letal mientras AAV-IA sólo causó una anemia leve. El siguiente paso consistió en la evaluación del AAV-IFN y el AAV-IA, con las secuencias de marmota correspondientes, en marmotas con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis de la marmota (VHM). En este modelo, los dos vectores redujeron ligeramente la viremia pero el AAV-IFN provocó una toxicidad hematológica letal, mientras que AAV-IA fue bien tolerado. En un experimento adicional, marmotas con alta carga viral de VHM fueron inyectados con AAV-IA o un virus que expresaba apolipoproteína AI (AAV-Apo) y fueron tratados con entecavir durante un mes. Este último grupo experimentó rebote inmediato de la viremia tras el cese de entecavir mientras que en los animales tratados con AAV-IA, tanto el ADN del VHM como el antígeno de superficie del VHM se mantuvieron bajos durante varias semanas después del cese de entecavir.

Conclusiones: El AAV-IA es seguro y muestra efectos antivirales en los modelos de hepatitis B crónica. En individuos con alta viremia, esta terapia combinada con nucleósidos/nucleótidos es un enfoque prometedor para el control de la infección crónica por VHB.

Carcinoma hepatocelular

P-23. SEGURIDAD Y TOXICIDAD DE LA COMBINACIÓN DE RADIOEMBOLIZACIÓN CON ITRO 90 Y SORAFENIB EN EL HEPATOCARCINOMA AVANZADO: ANÁLISIS INTERMEDIO DEL ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO EUROPEO SORAMIC

B. Sangro^{a,b}, K. Bulla^c, J. Ricke^c, E. Schott^d, P. Reimer^e, F. Kolligs^f, C. Verslype^g, J. Walecki^h, K. Schütteⁱ, M. Peck-Radosavljevic^j y P. Malfertheinerⁱ

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bClínica Universidad de Navarra, Unidad de Hepatología, Pamplona. ^cUniversidad Otto von Guericke, Departamento de Radiología y Medicina Nuclear,

Magdeburgo, Alemania. ^dHospital Universitario Charité, Departamento de Hepatología y Gastroenterología, Berlín, Alemania. ^eHospital Karlsruhe, Departamento de Radiología, Karlsruhe, Alemania. ^fHospital Universitario Munich, Departamento de Medicina II, Munich, Alemania. ^gHospital Universitario de Gathuisberg, Departamento de Hepatología y Oncología Digestiva, Leuven, Bélgica. ^hHospital MSWiA, Departamento de Radiología, Varsavia, Polonia. ⁱUniversidad Otto von Guericke, Magdeburgo, Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Enfermedades Infecciosas, Alemania. ^jUniversidad Médica de Viena, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Viena, Austria.

Introducción: SORAMIC es un ensayo clínico prospectivo de fase II para pacientes con hepatocarcinoma (HCC) que se compone de 3 subestudios: a) la comparación de resonancia magnética con el contraste Gd-EOB-DPTA vs tomografía computarizada trifásica para la estratificación de los pacientes a tratamiento paliativo o de ablación local; b) la comparación del tiempo a recurrencia tras la ablación por radiofrecuencia seguida de sorafenib o placebo; y c) la comparación de supervivencia global tras el tratamiento con sorafenib o el tratamiento combinado con sorafenib y radioembolización con itrio 90 (Y90). Se ha completado el análisis intermedio planificado para confirmar la seguridad de la combinación de sorafenib y radioembolización.

Métodos: Los criterios de elección para el estudio del grupo de tratamiento paliativo incluyen entre otros el estadio BCLC C o B no adecuado para TACE, ausencia de metástasis pulmonares, Child = 7 y bilirrubina total hasta 1.5 veces el límite superior de normalidad. En el grupo de tratamiento combinado, la radioembolización se realizó secuencialmente en caso de afectación bilobar, con un intervalo de 4-6 semanas. El tratamiento con Sorafenib se inició a la dosis de 400 mg diarios 3 días después de completada la radioembolización y se escaló a 800 mg diarios a día 10. En el grupo control, el ascenso de la dosis de sorafenib se realizó a día 8. Se han analizado los datos de seguridad de los primeros 40 pacientes asignados al grupo de tratamiento combinado (n = 20) o control (n = 20). Todos los pacientes habían completado al menos las primeras 8 semanas de seguimiento tras el inicio de sorafenib.

Resultados: La mediana de seguimiento era de 8,3 meses. Tenían trombosis parcial o completa de vena porta 3 pacientes del grupo de tratamiento combinado y 7 del grupo control. La mediana de dosis de Y90 en el grupo de tratamiento combinado fue de 1,87 GBq (rango: 0,54-2,35). La mediana dosis de sorafenib administrada fue de 614 mg (rango: 45-793) en el grupo de tratamiento combinado (mediana de duración: 8,5 m) y de 557 mg (rango: 284-792) en el grupo control (mediana de duración: 9,6 m). El número total de acontecimientos adversos (AA) y AA graves fue de 196 y 43 en el grupo de tratamiento combinado y 222 y 47 en el grupo control, respectivamente (p > 0,05). Un paciente falleció por una hemorragia cerebral en el grupo de tratamiento combinado y otro por hemorragia digestiva en el grupo control. No se observaron diferencias significativas en el número total o de grados 3/4/5 en las categorías de bilirrubina, albúmina, transaminasas, ascitis, Child-Pugh, asteenia, síndrome mano-pie, hipertensión arterial o diarrea (p > 0,05).

Conclusiones: El análisis intermedio de seguridad confirma que la RE con Y90 secuencial seguida de un esquema de escalada de dosis de sorafenib no produce un aumento de la toxicidad. El reclutamiento de SORAMIC continúa según protocolo.

P-24. EL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO Y EL ÍNDICE PLAQUETA-LINFOCITO COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN EL HEPATOCARCINOMA TRATADO CON TRASPLANTE HEPÁTICO

C. Alfaro^a, M. Iñarrairaegui^{a,b}, D. D'Avola^{a,b}, J.I. Herrero^{a,b}, F. Pardo^c, F. Rotellar^c, J. Prieto^{a,b}, J. Quiroga^{a,b} y B. Sangro^{a,b}

^aUnidad de Hepatología; ^cCirugía HPB, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: Diversos estudios han propuesto el índice neutrófilo-linfocito (INL), y más recientemente, el índice plaqueta-linfocito (IPL) como marcadores de inflamación sistémica y posibles predictores de supervivencia y recurrencia en el hepatocarcinoma tratado con trasplante, resección, ablación percutánea y tratamientos intraarteriales. Nuestro objetivo fue estudiar el valor predictivo de estos índices para supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes trasplantados por hepatocarcinoma.

Métodos: Se hizo un análisis retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico pre-quirúrgico de hepatocarcinoma tratados mediante trasplante hepático de donante cadáver entre 6/1991 y 8/2012 y con un seguimiento mínimo de 12 meses. Además de los factores pronóstico conocidos, se estudió el efecto del INL = 2, el IPL = 150 y el cumplimiento de los criterios de Milan (Milan-In o Milan-Out) valorados todos ellos 0-2 meses antes del trasplante. Se empleó Chi² para comparar la proporción de recidiva entre grupos. Para el análisis de las diferencias de SG y SLP calculadas desde el momento del trasplante por el método de Kaplan Meyer se ha utilizado el test de log-rank. Con los valores de $p < 0,1$ se ha realizado un análisis multivariante de SG y SLP mediante el método de Cox. Los valores de SG y SLP se expresan como medianas.

Resultados: Se han analizado 105 pacientes con una edad media de 59 años (rango 42-71). El 13,3% eran mujeres, el 45,7% tenía infección por virus C, y el 36,2% era Milan-Out en el momento del trasplante (29,5% en el momento de inclusión en lista). Se halló invasión vascular en el 16% y tumores bien diferenciados en el 40%. El 9,5% de los pacientes presentó recidiva de la enfermedad a una mediana de 34,1 meses tras el trasplante (IC95% 17,8-50,5). No se observaron diferencias en tasa de recidiva entre los grupos en función del INL o IPL. Los pacientes con invasión vascular ($p < 0,001$), bajo grado de diferenciación ($p = 0,001$), y Milan-Out ($p < 0,001$) presentaron mayor proporción de recidiva. No se observaron diferencias de SG o SLP en función del INL o IPL. Se observó una menor SG en las mujeres (103 vs 228 meses, $p = 0,008$) y los pacientes Milan-Out (102 vs 228 meses, $p = 0,007$). La SLP fue significativamente menor en las mujeres (99 vs 228 meses, $p = 0,011$) y los pacientes con invasión vascular (67 vs 228 meses, $p = 0,01$), Milan-Out (88 vs 228 meses, $p = 0,002$) y estadio A de Child-Pugh (131 vs 163 meses, $p: 0,031$). En el modelo multivariante de SG mostraron valor predictivo independiente el sexo femenino (RR: 2,76 IC95% 1,26-6,06) y Milan-Out (RR: 2,41 IC95% 1,23-4,73) y en el modelo de SLP igualmente sexo femenino (RR: 2,36 IC95% 1,02-5,44) y Milan-Out (RR: 2,90 IC95% 1,43-5,88).

Conclusiones: Los resultados hallados en esta cohorte no confirman la utilidad del INL o el IPL como factores pronóstico en el hepatocarcinoma tratado con trasplante.

P-25. LAS ALTERACIONES EN EL ADNMT REDUCEN LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA ANTITUMORAL DE LAS CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA

E. González-Sánchez^a, J. Vaquero^a, F. Jiménez^{a,c}, F. González-San Martín^{a,c}, M.R. Romero^{a,b}, M.A. Serrano^{a,b}, J.J.G. Marín^{a,b} y M.J. Pérez^{a,c}

^aLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cHospital Universitario de Salamanca, IECSCYL-IBSAL.

Introducción: La presencia de alteraciones en el ADN mitocondrial (ADNmt), frecuentemente delecciones, es muy común en los

tumores malignos, como el carcinoma hepatocelular, y puede contribuir al desarrollo de fenotipos más agresivos con peor pronóstico.

Objetivos: Estudiar el efecto de la falta de integridad en el ADNmt sobre la expresión nuclear de genes implicados en los mecanismos de quimiorresistencia (MOC) del HCC a distintos fármacos antitumorales que se han ensayado con escaso éxito en el tratamiento de esta enfermedad.

Métodos: Mediante tratamiento prolongado con bromuro de etidio se obtuvo una sublínea celular de HCC humano SK-Hep-1 carente de ADNmt (Rho). La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) se determinó por citometría de flujo y los niveles de expresión por RT-PCR y Western-blot.

Resultados: Las células Rho presentaron una menor sensibilidad a la toxicidad inducida por doxorubicina, SN-38, cisplatino y sorafenib. En estas células también se encontraba disminuida la generación de ROS, tanto la basal como la inducida por la exposición a fármacos antitumorales. La expresión basal de proteínas de resistencia, como las bombas exportadoras de fármacos MDR1, MRP1 y MRP2, era mayor en las células Rho que en las silvestres, lo que se debía probablemente a la estimulación de la vía de señalización mediada por Nrf2. La exposición a doxorubicina, SN-38 y cisplatino potenció dicha expresión, pero ésta siempre se mantuvo más alta en las células Rho que en las silvestres. La expresión de la topoisomerasa IIa, enzima clave en la replicación del ADN, era mayor en las células Rho, tanto antes como después del tratamiento con estos fármacos. Además, las señales pro-apoptóticas inducidas por doxorubicina, SN-38 y cisplatino estaban disminuidas en estas células como reflejaba el aumento de expresión de survivina y/o la reducción de la relación Bax/Bcl-2. Sin embargo, ninguno de estos genes parece jugar un papel importante en el caso de la falta de sensibilidad de las células Rho al sorafenib. Esta quimiorresistencia podría deberse a la pérdida de expresión en las células Rho de una diana específica de este fármaco como es el receptor tirosina kinasa Kit.

Conclusiones: La pérdida de integridad en el ADNmt y la consecuente disfunción mitocondrial activa diferentes MOC que podrían estar implicados en la reducida eficacia de la quimioterapia antitumoral frente al HCC.

P-26. INDUCCIÓN DE MUERTE CELULAR POR SORAFENIB EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR. PAPEL DE LOS GENES DE LA FAMILIA DE P53

A.J. de la Rosa^a, J.L. Márquez^b, V. Gómez^c, S. Pereira^a, A.M. Baturone^a, M.L. Portero^a, J. Herrería^a, L. Barrera^c, M. Rubio^c, G. Jiménez^c, J. Tinoco^c, D. Aparicio^c, J. Ramírez^d, C. Bernal^c, J. Serrano^c, G. Suárez^c, L.M. Marín^c, J.M. Álamo^{c,e}, M.A. Gómez^{c,e}, F.J. Padillo^{c,e} y J. Muntané^{c,e}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). ^bServicio de Aparato Digestivo; ^cServicio de Cirugía General; ^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

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

Introducción: Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación y angiogénesis tumoral. La expresión de los genes de la familia de p53 (p53, p63 y p73) tiene gran relevancia como factor pronóstico de malignidad en el hepatocarcinoma (HCC). El presente estudio evalúa la regulación por p53, p63 y p73 de la señal de muerte celular inducida por Sorafenib en diversas líneas de hepatoma.

Métodos: Se utilizaron muestras humanas de HCC de diversas etiologías, así como estrategias experimentales *in vitro* e *in vivo*. Sorafenib se administró en el cultivo celular (2,5 y 10 μ M) y en los animales de experimentación (200 mg/kg vía oral). Se valoraron

parámetros relacionados con la muerte y proliferación celular, angiogénesis, fibrogénesis y des-diferenciación celular. El papel de p53/p63/p73 se determinó mediante experimentos de sobreexpresión e interferencia en el cultivo celular.

Resultados: La mortalidad de los pacientes por recurrencia tumoral se asoció con un incremento de la expresión de p63?N y p73?N, así como la reducción de la expresión de los receptores de muerte celular en el tejido tumoral. Los estudios *in vitro* demostraron que sorafenib incrementa la apoptosis por TNF-R1 a través de p53 en células HepG2. Sin embargo, en células con alteración de la señal de p53 (Huh 7 y Hep 3b), sorafenib indujo apoptosis a través de p63TA y p73TA que se relacionó con un incremento de la expresión de los tres receptores de muerte celular (CD95, TNF-R1 y TRAIL-R1). Sorafenib redujo p63?N en todas las estirpes celulares. Los estudios *in vivo* demostraron que sorafenib redujo el crecimiento tumoral, proliferación y des-diferenciación celular, angiogénesis y fibrosis en los tumores generados por implante subcutáneo de los tres tipos de células tumorales en estudio en ratones inmunodeprimidos.

Conclusiones: 1) La supervivencia de los pacientes con HCC se asocia con incremento de la apoptosis, y disminución de la expresión de p63?N y p73?N en tumores. 2) La inducción de la apoptosis por sorafenib se relaciona con la señal dependiente de p53/p63TA/p73TA. 3) La disminución de p63?N por sorafenib no se relaciona con la apoptosis en las células de hepatoma en cultivo. 4) Los estudios *in vivo* demuestran que sorafenib induce muerte celular, y reduce los parámetros de proliferación y desdiferenciación celular, angiogénesis y fibrosis en un modelo de xenoimplante de células tumorales.

P-27. ESTUDIO COMPARATIVO DE HGF Y VEGF EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON Y SIN HEPATOCARCINOMA. IMPORTANCIA PRONÓSTICA

F. García Pajares^a, C. Almohalla Álvarez^a, A. Loza Vargas^a, R. Amo Alonso^a, M.A. Vallecillo Sande^a, V. Bustos Bea^a, F. Santos Santamaría^a, R. Sánchez Ocaña^a, G. Sánchez Antolín^a y A. Caro-Patón^b

^aHospital Universitario Río Hortega, Unidad de Hepatología, Valladolid. ^bDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

Introducción: El VEGF es una proteína que estimula el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La sobreexpresión de VEGF se ha asociado a la aparición de neoplasias. HGF es un factor de crecimiento que tiene capacidad mitogénica sobre los hepatocitos y la mayor parte de las células epiteliales. Promueve la migración celular y mejora la supervivencia de los hepatocitos. Se han observado niveles disminuidos en neoplasias más indiferenciadas.

Objetivos: Investigar de manera prospectiva el nivel de expresión en suero del VEGF y HGF, en pacientes cirróticos con y sin hepatocarcinoma (CHC). Valorar si existe variación de niveles de VEGF y HGF según el tamaño tumoral y/o valor pronóstico.

Métodos: Los niveles VEGF y HGF en suero fueron medidos usando enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) en 33 pacientes cirróticos y en 43 pacientes con CHC. Se recogieron datos clínicos de todos los pacientes: Etiología de la cirrosis, número y tamaño de las lesiones, nivel de alfafetoproteína. Se compararon los resultados obtenidos en los pacientes con tamaño tumoral inferior a 5 cm frente a igual o superior a 5 cm.

Resultados: La edad media de ambos grupos fue 54,93 (\pm 12,8) en CH y 60,88 (\pm 9,3) en CHC respectivamente. La causa más frecuente de cirrosis en el grupo CH fue el alcohol (60,6%) frente al virus de la hepatitis C (48,9%) en el grupo de pacientes con CHC. En el grupo de CHC el 58,7% tenían 1 LOE, el 21,7% 2, el 2,17% 3 y el 17,4% 4 o más LOEs. El tamaño medio fue de 4,27 \pm 2,20 cm. El nivel de suero medio de VEGF en los pacientes con HCC fue 212,4

	Cirróticos	CHC	p
Alfafeto	4,6	1.104,95	< 0,001
VEGF	161,9	212,41	< 0,001
HGF	832,9	366,25	< 0,01

pg/ml (rango 20,7-1.077 pg/ml), significativamente mayor que el de pacientes cirróticos (161,9 p = 0,021). Los niveles séricos de VEGF no se correlacionaron con los niveles de alfafetoproteína. Por otro lado VEGF fue significativamente menor en CHC < 5 cm respecto a los tumores mayor o igual a 5 cm (156,6 vs 289,8) y el HGF significativamente menor en los tumores mayores de 5 cm (356,65 vs 684,36). Pacientes con VEGF sérico > 220 pg/ml tuvieron peor supervivencia en comparación con aquellos con nivel VEGF inferior (p = 0,002) (tabla).

Conclusiones: Los niveles de VEGF son significativamente mayores en pacientes cirróticos con CHC y sin embargo, el HGF presenta niveles menores en esta población. Sin embargo no se correlacionan con los niveles de alfafetoproteína. Como en estudios previos, los biomarcadores tumorales pueden ser un marcador pronóstico de supervivencia en el CHC.

P-28. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN ESTADIO TEMPRANO

S. Pascual Bartolomé^a, J. Irurzun^b, F. Carnicer^a, F. Sánchez^b, P. Bellot^a, P. de la Iglesia^b, S. Gil^b y J.M. Palazón^a

^aUnidad Hepática; ^bRadiología Intervencionista, Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: En los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio temprano sin indicación de cirugía o trasplante (BCLC A) la opción terapéutica más aceptada es el tratamiento (tto) percutáneo. La quimioembolización (TACE) con DC-BEADS podría ser una opción válida en este grupo de pacientes dados los buenos resultados comunicados con dicha técnica.

Objetivos: Comparar la supervivencia de los pacientes con tumores únicos menores de 30 mm tratados con DC-BEAD, desde su introducción en nuestro centro en 2008, frente a la serie de pacientes tratados con inyección percutánea de etanol (IPE) y ablación por radiofrecuencia (ARF).

Métodos: Entre enero 1997 y noviembre 2012 se diagnosticaron de CHC 735 pacientes, de los cuales 170 presentaban un tumor único = 30 mm. Se excluyeron del análisis los pacientes remitidos a cirugía, trasplante y los que no recibieron tto (n = 87). Se ha realizado un análisis de las variables clínico/análíticas basales. El seguimiento se ha realizado hasta exitus (n = 46) o fin de estudio en septiembre 2013. La respuesta se evaluó con TAC empleando los criterios de RECIST modificados. La TACE se realizó según el protocolo establecido (inicial-3 meses-6 meses, según respuesta/evolución). Se interrumpieron las sesiones tras obtener respuesta completa (RC), por progresión intratable del tumor o insuficiencia hepática. 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.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 83 pacientes (IPE 24, ARF 39, DC-BEADs 20), la mayoría CHILD A (68%), con una mediana de seguimiento de 34 meses (P25 20,3; P75 54,7). La mediana de edad (69,5 años P25 66; P75 76), la distribución por sexos (68% varones), la etiología de la hepatopatía (54% VHC, 23% alcohol, 13% mixta), el valor del MELD (mediana 6, P25 4; P75 9), niveles de AFP (mediana

6, P2 3,75; P75 28,25) y el tamaño del tumor (mediana 20 mm P25 15; P75 25) no presentaron diferencias entre los tres grupos de tto. Se obtuvo RC tras la primera sesión de tto en el 67% de los pacientes con tto percutáneo vs 32% con DC- BEADs (mediana de sesiones 2, entre 1-4) ($p = 0,009$). En 17 pacientes se realizó un segundo tratamiento tras IPE (7) o ARF (10): 4 IPE, 3 ARF, 10 TACE. No hubo diferencias en la tasa de complicaciones (6,3% tto percutáneo vs 10% tto DC-BEADs, $p = 0,448$). La mediana de supervivencia de la serie fue de 49,73 meses (EE 3,68; IC95% 42,5-56,9), sin diferencias entre los tto ($p = 0,9$). La supervivencia 12-24-26 meses fue: IPE 83%, 78%, 63%, ARF, 89%, 84%, 74%, DC-BEADs 85%, 68%, 54%.

Conclusiones: La TACE con DC-BEADs es una alternativa válida al tto percutáneo en los pacientes con HCC menor de 30 mm y función hepática preservada, con una tasa de complicaciones y una supervivencia similar.

P-29. TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. ESTUDIO PROSPECTIVO EN NUESTRO MEDIO

M. Romero Gutiérrez, L. Ruano Díaz, C. González de Frutos, T. Artaza Varasa, J.J. Sánchez Ruano, G. de la Cruz Pérez, A.Z. Gómez Moreno y R. Gómez Rodríguez

Complejo Hospitalario de Toledo, Servicio de Aparato Digestivo.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto tumor más frecuente. El diagnóstico precoz permite la aplicación de un tratamiento potencialmente curativo, siendo en caso de comorbilidad el tratamiento percutáneo el de elección. Existe un alto porcentaje de pacientes con CHC en estadio precoz con edad avanzada, que son potenciales candidatos a este tratamiento.

Métodos: Evaluamos prospectivamente (enero 2004-septiembre 2013) los datos de pacientes con CHC > 70 años de nuestra consulta especializada. Describimos sus características y el tipo de tratamiento pautado. Analizamos las características de estos pacientes tratados de forma inicial con radiofrecuencia y/o etanolización, incluyendo tipo de tratamiento, respuesta, complicaciones y supervivencia.

Resultados: De los 194 pacientes con CHC en seguimiento, 84 tenían edad > 70 años (43,3%). La edad media era $76,8 \pm 4,5$ años. El 75% eran varones. El 91,7% eran cirróticos. La etiología de la hepatopatía más frecuente fue el VHC (57,1%). En el 61,9% el nódulo se descubrió por estrategia de cribado. Los criterios de imagen no invasivos fueron el principal método diagnóstico (72,6%). La mediana de AFP fue 7,7 (IIC 3-49) ng/dl. Se diagnosticaron en estadio precoz (0-A) de BCLC el 60,7%, en B el 19%, en C el 12% y en D el 8,3%. El 38,2% recibió inicialmente un tratamiento potencialmente curativo (4,8% resección quirúrgica, 22,6% etanolización, 4,8% radiofrecuencia, 6% etanolización + radiofrecuencia), el 20,2% quimoembolización, 3,6% sorafenib, 25% no fue candidato a ningún tratamiento, y el 13% rechazó el tratamiento recomendado. La mediana de seguimiento de los pacientes > 70 años desde que recibieron el tratamiento percutáneo fue de 23 (IIC 14,2-40,6) meses. El 82,2% estaban en estadio A de Child-Pugh, y el 17,8% en B. El 21,4% eran estadio 0 de BCLC, y el 78,6% estadio A. La media del número de nódulos era $1,3 \pm 0,5$, del tamaño del nódulo principal de $24,7 \pm 9$ mm, del número de sesiones de etanolización $3,4 \pm 2,2$ y de radiofrecuencia $1,7 \pm 1,3$. Del total de sesiones realizadas hubo complicaciones en el 4,1% (trombosis portal, absceso con hemoperitoneo leve y colangitis secundarias a etanolización, resueltas con tratamiento médico; e implante subcutáneo metastásico con radiofrecuencia). Con el tratamiento percutáneo permanecieron en remisión el 35,7%, el 3,6% se realizó como tratamiento puente al trasplante hepático, y del 60,7% que recidivaron o no respondieron, el 28,6% recibieron otro tipo de tratamiento (quimoembolización y/o sorafenib). La mediana de supervivencia fue de 45,7 meses (IC95%: 20,8-70,6).

Conclusiones: El 43,3% de nuestros pacientes con CHC tienen edad avanzada. Más de la mitad se diagnostican en estadio precoz. Un tercio reciben tratamiento percutáneo, consiguiendo que permanezcan en remisión un 35,7%. Las complicaciones son poco frecuentes, y habitualmente se resuelven con tratamiento médico. Por lo tanto este tipo de pacientes, deberían evaluarse para tratamiento percutáneo

P-30. LA NEDILIZACIÓN CONTROLA EL DESARROLLO DEL CÁNCER HEPÁTICO A TRAVÉS DE LA ESTABILIZACIÓN DE AKT Y LKB1 Y DE LA REPROGRAMACIÓN DEL METABOLISMO TUMORAL

L. Barbier-Torres^a, J.L. García-Rodríguez^a, T.C. Delgado^a, I. Zubiete-Franco^a, A. Cano^b, V. Gutiérrez^a, X. Buqué^c, I. Fernández-Domínguez^d, F. Lopitz-Otsoa^a, M. Varela-Rey^a, D. Fernández-Ramos^a, P. Fernández-Tussy^a, J. Rodríguez-Cuesta^d, L. Boix^e, J. Bruix^e, E. Villa^f, A. Castro^b, S.C. Lu^g, P. Aspichuela^c, D. Xirodimas^h, J.M. Mato^a, N. Beraza^a y M.L. Martínez-Chantar^{a,i}

^aCIC Biogune, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Derio. ^bOWL, Derio. ^cDepartamento de Fisiología de la Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina, Leioa. ^dCIC Biogune, Derio.

^eBarcelona Clínic Liver Cancer Group, Liver Unit, CIBERehd, Institut d'Investigacions Biomèdiques, Hospital Clínic, Barcelona.

^fDepartment of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria & University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia. ^gDivision of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, EEUU. ^hCentre de Recherche de Biochimie Macromoléculaire, Montpellier, Francia. ⁱDepartamento de Biología Molecular, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer primario más frecuente de hígado y la tercera causa oncológica de muerte a nivel mundial. A pesar de su alta incidencia y de su mal pronóstico, las opciones de tratamiento están bastante limitadas. Uno de los factores que influye en la malignidad de esta neoplasia es la compleja red de vías de señalización que caracteriza su desarrollo y su progresión. La homeostasis celular es esencial para múltiples sistemas fisiológicos y su desregulación lleva a la proliferación celular incontrolada, la muerte celular programada y al desarrollo del cáncer. Mediante la nedilización se produce la estabilización y se evita la degradación de proteínas dianas, considerándose desde un punto de vista mecanístico el proceso opuesto a la ubiquitinización.

Métodos y resultados: En este trabajo hemos identificado que la nedilización global hepática se encuentra inducida en pacientes con CHC y de forma muy significativa en aquellos con mal pronóstico. Además hemos descrito que la nedilización regula varios onco-genes esenciales en el cáncer hepático como Akt, la proteína quinasa hepática B1 (LKB1), y la proteína de unión al RNA HuR produciéndose una disminución de los niveles de estas proteínas cuando la nedilización se encuentra inhibida. Esta inhibición se asocia a una apoptosis de las células de hepatoma humanas y una regresión de los nódulos tumorales en modelos *in vivo* de CHC en ratón. El descenso de los niveles de Akt y LKB1 se asocia con una profunda regulación del metabolismo tumoral. El bloqueo de la nedilización provocó la activación de las principales rutas de muerte celular, perturbando la actividad del ácido esfingomielinasa (ASM) y del metabolismo del diacilglicerol (DAG) y triacilglicerol (TAG) en el hígado y produciendo cambios en las concentraciones de algunas especies de la fosfatidilcolina producidas por la vía de la fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa (PEMT). En el metabolismo central del carbono, observamos que la inhibición de la nedilización provocó un cambio en el balance fosforilación oxidativa (OXPHOS)/

tasa de acidificación extracelular (ECAR) que derivó en un aumento de la glicólisis produciendo una acidosis láctica que indujo la regresión del tumor mediante apoptosis. La inhibición de la nedilización se llevó a cabo silenciando NEDD8 y con la droga MLN4924, un potente y selectivo inhibidor de la NAE1, la enzima que cataliza el primer paso en las reacciones de nedilización.

Conclusiones: Nuestros datos recalcan la importancia de la nedilización como regulador de proteínas implicadas en el desarrollo del cáncer hepático como son Akt, LKB1 y HuR y su papel en la supervivencia, proliferación, metabolismo y carcinogénesis. Estos datos respaldan la vía de NEDD8 como diana terapéutica durante el desarrollo del cáncer hepático y su tratamiento.

P-31. LA RESECCIÓN HEPÁTICA PERMITE UNA LARGA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES SELECCIONADOS CON HEPATOCARCINOMA EN ESTADIO INTERMEDIO

M.T. Alonso^a, A. Calderón^a, M. Iñarrairae^{a,b}, G. Zozaya^c, D. D'Avola^{a,b}, P. Martí-Cruchaga^c, J.I. Herrero^{a,b}, F. Rotellar^c, J. Quiroga^{a,b}, F. Pardo^c y B. Sangro^{a,b}

^aUnidad de Hepatología; ^bCirugía HPB, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: El tratamiento recomendado para los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) en estadio intermedio (BCLC B) es la quimioembolización arterial, que en las mejores series recientes de pacientes seleccionados ofrece mediana de supervivencia en torno a los 42 meses. La resección hepática se ha aplicado también a pacientes en estadio intermedio con resultados heterogéneos y mediana de supervivencia entre 25 y 50 meses.

Objetivos: Analizar los resultados de la resección hepática en pacientes con hepatocarcinoma (HCC) en estadio intermedio.

Métodos: Se han identificado todos los pacientes consecutivos sometidos a resección hepática por HCC en nuestro centro entre 01/1988 y 7/2013. De estos se han seleccionado los pacientes en estadio intermedio y se han excluido aquellos sin seguimiento local tras el alta hospitalaria. Se han analizado la supervivencia global (SG) y el tiempo a recurrencia (TAR) medidos desde la fecha de la cirugía, y las características pre-quirúrgicas de los pacientes. La SG y TAR se han calculado con el método de Kaplan-Meier y se han comparado con el test de log-rank. Las razones de riesgo se han calculado mediante el método de Cox.

Resultados: Se han analizado 32 pacientes que cumplen los criterios antes definidos. La edad media fue de 64,6 años. La etiología fue viral en el 72% de los pacientes (VHC: 47%; VHB: 25%). El 37,5% tenía enfermedad única > 5 cm y el 62,5% enfermedad multinodular. Un paciente tenía invasión vascular macroscópica. La distribución por estadios de Child-Pugh era A: 87,1%, B: 12,9 y 2 pacientes (6,5%) presentaban ascitis. La mediana de bilirrubina era de 0,89 mg/dL (RIC: 0,58-1,24) y la de plaquetas, 129,5/pL (RIC: 111-208). El 21,9% tenía plaquetas < 100/pL. La mediana de SG fue de 75,2 meses (IC95% 66,2-84,1) y la tasa de supervivencia actuaria a 3, 5 y 10 años del 76%, 71% y 37%, respectivamente. La mediana de TAR fue de 18,2 meses (IC95% 12,2-24,2) la tasa de recurrencia a 3, 5 y 10 años del 73%, 84% y 100%, respectivamente. La SG de los pacientes con tumores únicos > 5 cm y con tumores multinodulares no fue diferente (mediana: 103,7 y 100,4 meses, respectivamente; p = 0,8), como tampoco lo fue la de los pacientes con plaquetas < 100/pL (mediana: 70,1 y 75,2 meses; p = 0,7). El reducido número de pacientes (< 5) con otros factores conocidos de mal pronóstico como ascitis, estadio B de Child o alfa-fetoproteína superior a 400 UI/ml impide el análisis estadístico de su influencia en la SG o TAR.

Conclusiones: En pacientes en estadio intermedio seleccionados, incluso con hipertensión portal, la resección hepática puede permitir una larga supervivencia, superior a la descrita para la quimioembolización arterial.

P-32. PAPEL DE LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA Y EPIGENÉTICA (MICRORNAS) RELACIONADA CON EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN UN MODELO IN VITRO DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C. EFECTO DE LA METFORMINA

M. García-Valdecasas^a, A. Rojas^a, J.M. Pawlotsky^b, J. Muntané^c, F.J. Padillo^d, M. Romero-Gómez^a y J.A. del Campo Castillo^a

^aUGMQ Enfermedades Digestivas & CIBERehd, Hospital de Valme, Sevilla. ^bDepartamento de Virología, Universidad de París.

^cInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). ^dServicio de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Introducción y objetivos: Los microRNAs (miRNAs) son reguladores negativos de la expresión génica y pueden funcionar como supresores de tumores. Varios miRNAs están relacionados con el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). El uso de la metformina se asocia con un menor riesgo de CHC en pacientes con diabetes de una manera dosis-dependiente. Los pacientes portadores de alelo T en el polimorfismo rs12979860 del gen IL28B tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC. Con el fin de identificar genes clave en el desarrollo de CHC asociados a la infección por VHC, hemos investigado la expresión de varios genes y miRNAs in vitro y analizado el papel antineoplásica de la metformina.

Métodos: Las líneas celulares Huh7.5 (IL28B rs12979860 genotipo CT) y Huh7 (genotipo CC), se cultivaron y se infectaron con el replicón de genoma completo JFH1 (1 partícula/célula). Se añadió metformina (2 mM) a los cultivos celulares. La extracción de RNA total se realizó 48/72 horas después de que las células fueran infectadas. La expresión de los diferentes genes se cuantificó utilizando el kit de QRT-PCR Quantace (Bioline). La expresión de miRNAs se cuantificó utilizando los kits comerciales mi-ScripReverse-Transcripción y miScript SYBR®Green (Qiagen). El aislamiento de hepatocitos humanos se realizó mediante el método de la collagenasa en dos pasos.

Resultados: PTEN, una proteína que actúa como supresor de tumores y que regula negativamente la vía AKT/PKB de señalización, se induce en células Huh7 infectadas ($7,2 \pm 2,5$). La metformina aumentó la expresión de PTEN en hepatocitos primarios ($2,2 \pm 0,05$). PTP1B es un regulador negativo de la señalización de la insulina y está implicado en el control del crecimiento celular. Este gen se induce en células Huh7.5 ($3,7 \pm 0,7$) y Huh7 ($4,7 \pm 0,7$) infectadas con JFH1 y tratadas con metformina. La expresión de los microRNAs miR150, miR125a, miR125b y miR302c, relacionados con procesos de tumorogénesis, se encontraron significativamente disminuidos (más de 5 veces) en células Huh7.5 infectadas con JFH1.

Conclusiones: La inducción diferencial de la expresión génica en células Huh7.5 (genotipo CT) y Huh7 (CC) corrobora el papel del alelo T en el desarrollo de hepatocarcinoma promovido por la infección por virus C. La inhibición in vitro de miRNAs relacionados con procesos tumorales indica posibles dianas del virus C y el posterior desarrollo de CHC, pudiendo ser útiles como marcadores moleculares. La metformina induce la expresión de PTEN, pudiendo explicar el efecto de este fármaco como agente quimioterapéutico.

P-33. ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA A UN PROGRAMA DE VIGILANCIA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE HEPATOCARCINOMA (CHC) BASADO EN CONTROLES SEMESTRALES

A. Mancebo Mata^a, M.L. González-Diéguez^b, V. Cadahía^b, R. Pérez^b, M. Varela^b, C.A. Navascués^b y M. Rodríguez^b

^aHospital de Cabueñas. ^bHospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología.

Introducción: La adherencia a los controles es primordial en cualquier programa de cribado de cáncer y en el caso del CHC los

datos son escasos. El objetivo del estudio fue conocer el grado de adherencia de pacientes con cirrosis a un programa basado en ECO y AFP semestral, saber qué factores se asocian a una mala adherencia y determinar si ésta influye en el estadio tumoral al diagnóstico.

Métodos: Se analizaron 741 pacientes con cirrosis Child A/B, incluidos consecutivamente entre 1992 y 2012 en un programa basado en controles semestrales y seguidos prospectivamente. La mayoría eran varones (78%), con una edad media de 53 ± 8 años, el 61% tenían cirrosis alcohólica, el 25% VHC, el 10% VHB y el 4% otras causas. De forma arbitraria se definió como mala adherencia la no realización de 2 controles consecutivos. Se analizaron 19 variables clínicas, demográficas y de laboratorio recogidas en la inclusión. Las probabilidades acumulativas se calcularon mediante Kaplan-Meyer y la comparación por log-rank. El análisis multivariado se llevó a cabo mediante regresión de Cox.

Resultados: Durante un seguimiento de 59 ± 54 meses se realizaron 10 ± 8 controles por paciente. Fallaron al menos a 2 controles consecutivos 89 (12%) pacientes [grupo "mala adherencia" (MA)], mientras que 652 (88%) no lo hicieron [grupo "buena adherencia" (BA)]. La incidencia anual de presentar MA fue del 2,6% y la incidencia acumulada a 5, 10 y 15 años fue de 16, 20 y 22,5% respectivamente. En el análisis multivariado, las siguientes variables no se asociaron con un mayor riesgo de MA: sexo, edad, etiología de la cirrosis, índice de masa corporal, distancia al hospital, estadio Child-Pugh, consumo de tabaco, infección por VIH, historia de descompensación previa de la cirrosis, niveles de AST, GGT o FA. Por el contrario, se asociaron de forma independiente con MA: consumo activo de alcohol (HR 2,74, IC95% 1,69-4,45), antecedente de uso de drogas por vía parenteral (HR 2,42, IC95% 1,63-3,60), cociente AST/ALT = 1,5 (HR 2,33, IC95% 1,48-3,81), niveles de ALT = 30 U/L (HR 1,77, IC95% 1,04-3,05), presencia de varices esofágicas (HR 1,86, IC95% 1,01-3,42) y haber sido incluido en el programa entre los años 1992-2002 (HR 1,81, IC95% 1,05-3,10). Durante el seguimiento se diagnosticaron 101 CHC, 91 en el grupo BA y 10 en el MA. La proporción de pacientes diagnosticados en estadios > A del BCLC fue significativamente mayor en el grupo MA (70%) que el BA (26%) ($p = 0,005$).

Conclusiones: La adherencia a un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC es relativamente elevada y ha mejorado en los últimos años. Los pacientes con consumo activo de alcohol en el momento de la inclusión en el programa y aquellos con antecedente de uso de drogas por vía parenteral constituyen los grupos de mayor riesgo de mala adherencia. La mala adherencia al programa se asocia con un diagnóstico del tumor en estadios más avanzados.

P-34. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA TOLERANCIA Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR MEDIANTE SORAFENIB EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

A. Díaz-Sánchez^a, M. Reig^b, A. Matilla^c, M. Varela^d, J. Bustamante^e, J. Arenas^f, L. Blanco-García^d, K. Klimova^c y J. Buix^b

^aHospital Universitario del Sureste, Sección de Aparato Digestivo, Madrid. ^bUnidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Hepatología, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. ^cHospital General Universitario Gregorio Marañón, Sección de Hepatología, CIBERehd, Madrid. ^dHospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo. ^eHospital Universitario de Cruces, Servicio de Digestivo, Vizcaya. ^fUnidad Hepatobiliar, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

Introducción: El tratamiento antirretroviral de alta actividad ha aumentado en gran medida la supervivencia de los pacientes con

VIH. Actualmente, la enfermedad hepática y el carcinoma hepatocelular (CHC) han cobrado protagonismo en estos pacientes y son una causa frecuente de muerte en los pacientes VIH. La evidencia sobre el uso de sorafenib (SOR) para el tratamiento del CHC avanzado en este grupo de pacientes es muy escasa, debido a que la presencia de infección por VIH es una causa de exclusión en todos los ensayos clínicos. El objetivo de este estudio fue analizar la seguridad y resultados en cuanto a duración del tratamiento y supervivencia del tratamiento con SOR en esta población.

Métodos: Estudio multicéntrico con recogida retrospectiva de todos los pacientes con infección VIH y CHC avanzado que hubieran iniciado SOR, desde abril 2008 hasta abril 2013. La supervivencia fue analizada por Kaplan-Meier y comparada por log-rank test.

Resultados: Se identificaron 26 pacientes. La edad mediana fue de 49,9 años (46,4-53,4) y el 80,8% eran varones. La etiología principal de la enfermedad hepática fue el VHC (80,8%). La mayoría de los pacientes tenía función hepática conservada, 80,8% grado A de Child-Pugh y grado B el resto. Cinco pacientes habían presentado descompensaciones previas de su hepatopatía (4 ascitis, 1 peritonitis bacteriana espontánea y 1 hemorragia variceal). El 80% presentaban cifras de AFP > 20 ng/ml (el 52% > 200 ng/ml). Once pacientes (42,3%) recibieron tratamiento del CHC previo al inicio de SOR (45,5% tratamiento con intención curativa y 54,5% quimioembolización transarterial). Al inicio de SOR el 73,1% de los pacientes eran estadio BCLC C, siendo el resto BCLC B excepto 1 caso BCLC A. La mitad de los pacientes, presentaban invasión macrovascular y existía enfermedad extrahepática en 3 pacientes (11,5%). El 69,2% de los pacientes precisó reducción de dosis de SOR debido a efectos adversos. En 10 pacientes (38,5%) se realizó suspensión transitoria con reinicio posterior. La suspensión definitiva por muerte de SOR se produjo en el 80,8%. La duración mediana del tratamiento fue de 5,2 meses (2,5-12,6). El 88,5% de los pacientes presentaron efectos adversos, siendo los más frecuentes la diarrea (30,8%), el síndrome mano-pie (23,1%) y la hipertensión arterial (15,4%). La causa fundamental de muerte fue la progresión del CHC en el 84,6% de los pacientes. La mediana de supervivencia fue de 8,9 meses (3,9-15,1), siendo del 64% y 36% a los 6 y 12 meses respectivamente. El escaso tamaño muestral impide un análisis informativo de las posibles diferencias en relación a etiología de la enfermedad de base, presencia de invasión vascular, ECOG, estadio BCLC, grado de Child-Pugh, AFP, o tratamiento previo.

Conclusiones: El tratamiento con SOR en nuestro grupo de pacientes con CHC avanzado e infección por VIH consigue una supervivencia similar a las obtenidas en el estudio SHARP. El perfil de toxicidad de SOR en pacientes VIH no parece ser diferente al de los pacientes del estudio SHARP o de los pacientes no-HIV. Por tanto, no parece ser necesario modificar la estrategia terapéutica del CHC avanzado debido a la existencia de infección por HIV.

P-35. ADECUACIÓN DE LAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO EN LA HEPATITIS CRÓNICA B AL RIESGO DE DESARROLLAR CARCINOMA HEPATOCELULAR

O. Castaño, C.A. Navascués, M. Varela, V. Cadahía, R. Pérez, M.L. González-Díeguez y M. Rodríguez

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

Introducción: La prevención del carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los objetivos del tratamiento antiviral en la hepatitis crónica B (HCB). El objetivo del presente estudio fue analizar el grado de concordancia entre 2 modelos de riesgo predictivos de CHC, Reach-B (Yang et al. Lancet Oncol, 2011) y GAC-HCC (Yuen et al. J Hepatol, 2009), desarrollados en pacientes asiáticos no tratados, en los que a mayor puntuación mayor riesgo de CHC, y las indicaciones de tratamiento antiviral en práctica clínica.

Métodos: Entre 2003 y 2012, 347 pacientes fueron diagnosticados de HCB; de ellos, 37 (10%) con infección simultánea por VHC/VHD y/o VIH, 7 (2%) con CHC inicial, 14 (4%) con cirrosis descompensada al diagnóstico y 5 (1,4%) que recibieron tratamiento por manifestaciones extrahepáticas o como profilaxis de reactivación fueron excluidos del análisis. En los 284 restantes, se recogieron las siguientes variables para calcular los modelos: edad, sexo, niveles de ALT y ADN VHB, presencia de HBeAg y de cirrosis. La indicación de tratamiento se basó en las recomendaciones de las guías de la AEEH y EASL y la concordancia entre los modelos y la indicación de tratamiento se estableció mediante curvas ROC.

Resultados: La edad media fue de $39,4 \pm 13,8$ años; 64% varones; 16% HBeAg positivo, 5% con cirrosis; valores medios de ALT: $75,2 \pm 142$ y de ADN VHB: $3,6 \pm 2,4$ logUI/ml; genotipo determinado en 146 (40% D, 37% A); biopsia hepática y FibroScan realizados en 23,5% y 47% respectivamente. La puntuación media para el REACH-B fue de $6,4 \pm 3,7$ puntos y para el GAC-CHC de 196 ± 134 . Se instauró tratamiento antiviral en 70 pacientes (24,6%). Fueron tratados 6/177 (3,4%) pacientes con REACHB-B < 8 puntos y 64/107 (59,8%) con = 8 ($p < 0,001$), mientras que lo fueron 1/65 (1,5%) con CAG-CHC < 100 puntos y 69/219 (31,5%) con = 100 ($p < 0,001$). El análisis de concordancia entre la puntuación de los modelos y la indicación de tratamiento mediante curvas ROC mostró un área bajo la curva de 0,92 (IC95% 0,89-0,95) para REACH-B y de 0,93 (IC95% 0,89-0,97) para el GAC-CHC. Durante un seguimiento medio de $39,7 \pm 38,3$ meses, ningún paciente desarrolló CHC.

Conclusiones: El grado de concordancia entre el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con HCB y la indicación de tratamiento antiviral es muy elevado siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas. Aunque es preciso un mayor tiempo de seguimiento, la ausencia de casos de CHC en la presente serie de pacientes monoinfectados y con enfermedad hepática compensada sugiere que con las actuales indicaciones de tratamiento se puede prevenir la mayoría de casos de CHC.

P-36. LA DIARREA Y LA HIPERESTESIA PALMO-PLANTAR SON EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON UNA MAYOR SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON SORAFENIB

M. Riveiro Barciela^a, M. Ventura Cots^a y B. Minguez^{a,b}

^aHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^bCIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción: Sorafenib es el primer tratamiento sistémico que ha demostrado aumento de la supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma (HCC) avanzado. En la actualidad no disponemos de marcadores predictivos de mejor evolución. La frecuente aparición de efectos secundarios podría tener implicación en el manejo y la evolución de estos pacientes.

Objetivos: Analizar en una cohorte de pacientes con HCC tratados con sorafenib la posible relación entre aparición de efectos adversos y la evolución clínica, definida por supervivencia (OS) y tiempo a progresión (TPP).

Métodos: Analizamos retrospectivamente 104 pacientes tratados con sorafenib por HCC (abril 2008-septiembre 2012) en el Hospital Vall d'Hebron. 27 pacientes fueron excluidos (8 pacientes por seguimiento en otro centro y 19 por tratamientos inferiores a dos semanas o a dosis infraterapéuticas). 77 pacientes se consideraron aptos para el estudio.

Resultados: El 76% de los pacientes eran varones, con edad media al inicio de tratamiento con sorafenib de 70 años [IQR: 56-75], 75% estadio BCLC C y el 23% BCLC B. La etiología más frecuente de hepatopatía era la infección por VHC (54%) y 8 pacientes (10%) presentaban HCC sobre hígado sano. Un 53% de los pacientes

habían sido tratados previamente (59% quimiembolización, 27% resección quirúrgica, 7% trasplante hepático y 7% radiofrecuencia). La mediana de alfa-fetoproteína era de 28 ng/mL [IQR 6-1.060], la bilirrubina de 1 mg/dL [IQR 0,8-1,4], el MELD de 9 [IQR 7-11] y el Child-Pugh de 5 [IQR 5-6]. La mediana de tratamiento de los pacientes fue de 6 meses [IQR: 2,8-14,3]. La OS mediana fue de 9 meses [IC95%: 4,7-13] y de TPP 5 meses [IC95%: 3,4-6]. Los efectos adversos más frecuentes fueron la astenia (64%), diarrea (54,5%), hiporexia (40%), reacción dermatológica (36%) - de las cuales del 79% correspondieron al síndrome mano-pie-, hipertensión arterial (30%) e hiperestesia palmo-plantar sin lesiones cutáneas (22%). En el análisis univariante los efectos adversos que se asociaron a una mayor supervivencia fueron la reacción dermatológica, la hiperestesia palmo-plantar, la diarrea, hipertensión arterial y el síndrome mano-pie. En el análisis multivariante, los efectos adversos asociados con una menor mortalidad fueron la diarrea (OR 0,43, IC95%: 0,26-0,72) y la hiperestesia (OR 0,36, IC95%: 0,18-0,73).

Conclusiones: La aparición de algunos efectos secundarios, como la diarrea y la hiperestesia palmo-plantar en pacientes con HCC tratados con sorafenib, se asocia en nuestra cohorte a una mayor supervivencia. Estos resultados deberían confirmarse mediante un estudio prospectivo.

P-37. SUBANÁLISIS DEL ESTUDIO GIDEON (GLOBAL INVESTIGATION OF THERAPEUTIC DECISIONS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA [HCC] AND OF ITS TREATMENT WITH SORAFENIB [SOR]) EN 143 PACIENTES (PTS) ESPAÑOLES TRATADOS CON SORAFENIB: HALLAZGOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA

J. Turnesa^a, R. Díaz^b, M. Hernández-Guerra^c, M. Gómez^d, L. Castells^e, J. Bustamante^f, M.D. Espinosa^g, J. Fernández-Castroagudín^h, T. Serranoⁱ, P. Rendón^j, R. Andrade^k, M. Salgado^l, J. Arenas^m, M. Vergaraⁿ, M. Sala^o, B. Arturo Polo^o, I. Martín Granizo^p, M.L. González^q y A. Viudez^r

^aServicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. ^bServicio de Oncología Médica, Hospital La Fe, Valencia. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe. ^eServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Cruces, Vizcaya. ^gServicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ^hServicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. ⁱServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico de Zaragoza. ^jServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ^kServicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. ^lServicio de Oncología Médica, Hospital Santa María de Nai, Orense. ^mServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Donostia, San Sebastián. ⁿServicio de Aparato Digestivo, Hospital Parc Taulí, Sabadell. ^oServicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^pServicio de Aparato Digestivo, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ^qServicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^rServicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. ^sServicio de Oncología Médica, Hospital de Navarra, Pamplona.

Introducción: GIDEON es un estudio prospectivo, no-intervencionista que evaluó la práctica clínica real del uso de Sor en el tratamiento del HCC no resecable en > 3.000 pts de 39 países. Hemos realizado un análisis del subgrupo de 143 pts para los cuales la decisión de tratar con Sor fue tomada siguiendo la práctica clínica

AART, %	Todos los pacientes (n = 143) ^a		CP-A (n = 96)		CP-B (n = 36)	
	Todos	RAM	Todos	RAM	Todos	RAM
Todos los grados	97,9	74,1	97,9	79,2	97,1	68,6
Grado 3/4	37,1	25,2	35,4	25,0	40,0	25,9
AAs graves	60,1	15,4	53,1	14,6	77,1	20,0
Diarrea	44,1	39,2	44,8	39,6	45,7	42,9
Síndrome mano-pie	18,2	15,4	21,9	19,8	8,6	8,6
Fatiga	33,6	19,6	34,4	22,9	31,4	11,4
Discontinuación por AART	19,6		20,8		17,1	
Dosis inicial sorafenib, n (%) ^b						
400 mg	13 (9,1)		11 (11,5)		0	
800 mg	130 (90,9)		85 (88,5)		35 (100)	
Mediana dosis diaria, mg ^b	787,0		726,0		800,0	
Mediana duración de tratamiento, semanas ^b	22,6		26,0		12,7	

^aIncluye CP-C, 1 pt; no evaluable, 11 pts; ^bPts con datos de dosificación. AART: acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento.

habitual en España, incluyendo pts Child-Pugh (CP)-B con disfunción hepática más avanzada.

Métodos: Las características basales fueron recogidas al inicio del estudio y los datos de acontecimientos adversos (AAs), dosis, y resultados fueron recogidos durante el seguimiento de los pts.

Resultados: 143 pts fueron evaluables para seguridad. Globalmente, la incidencia de los AAs y los AAs relacionados con el medicamento (RAM) fueron similares entre los diferentes subgrupos CP, aunque los AA graves fueron más frecuentes en los pts CP-B que en los CP-A. La incidencia de diarrea fue comparable entre los pts CP-A y los CP-B. Sin embargo, la tasa de incidencia de fatiga y síndrome mano-pie relacionados con el tratamiento fueron ligeramente inferiores en los pts CP-B que en los CP-A. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis inicial de Sor de 800 mg en lugar de 400 mg (90,9% vs 9,1%). La dosis media diaria de Sor fue ligeramente superior en los pts CP-B que en los CP-A; la duración de tratamiento fue superior en CP-A (tabla). En la población por intención de tratamiento (n = 143), la mediana de supervivencia global (SG) (meses [95% CI]) fue superior en los pacientes CP-A (19,5 [9,77 - NA]) que en los CP-B (6,93 [2,70-12,17]); el tiempo hasta la progresión (RECIST v1.0) fue también superior en los pacientes CP-A (4,47 [3,78-5,98]) que en los CP-B (2,43 [0,62-3,39]) (tabla).

Conclusiones: La seguridad de Sor y la dosis utilizada durante el tratamiento son generalmente consistentes entre todos los pts independientemente de la función hepática. El estado CP parece ser un buen factor pronóstico de la supervivencia en pts con HCC no resecable.

P-38. LA CIRUGÍA CON INTENCIÓN CURATIVA OFRECE MEJORES RESULTADOS QUE LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON HEPATOCARCINOMA EN ESTADIO B DE LA BCLC

R. Ciria^a, A.B. Gallardo^b, J. Cabrera^b, A. Luque^a, M.D. Ayllón^a, M. Rodríguez-Perálvarez^c, J.L. Montero^c, P. López-Cillero^a, M. de la Mata y J. Briceño^a

^aUnidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba. ^bUnidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^cHospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd-Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Córdoba.

Introducción: La clasificación de Barcelona (BCLC) es el referente del manejo del paciente cirrótico con hepatocarcinoma (HCC). Sin embargo, en su estadio B, la quimioembolización transarterial (TACE) ofrece una supervivencia escasa.

Objetivos: Analizar el impacto de la resección (Qx) en pacientes con HCC en estadio B frente a TACE en el Hospital Reina Sofía (Córdoba).

Métodos: Análisis retrospectivo de la cohorte de pacientes en estadio B de BCLC tratados mediante TACE o Qx entre 2006-2012. Análisis comparativo T Student (cuantitativas-media (DE)) y chi-cuadrado (cuantitativas-%). Análisis de supervivencia global, libre de enfermedad y recurrencia (log-rank test y multivariante Cox). SPSS 15.0. Significación p < 0,05.

Resultados: En el periodo mencionado, se trataron 80 enfermos HCC estadio B (45 TACE y 35 Qx). La edad media fue de 66 (10) años. El número de nódulos [1,8 (1,1)], los casos de multinodularidad (50%) y los grados Child B (23,5%) fueron de forma basal superiores en TACE vs Qx (p < 0,05). En los casos de multinodularidad (25,7%-Qx vs 68,9%-TACE), el tamaño de los nódulos (del 1.^o-4.^o), fue mayor en el grupo Qx (p < 0,05). La supervivencia media fue de 25,81 meses (mediana seguimiento = 20,5 meses), con una mortalidad global de TACE vs Qx del 55,5% vs 31,4%, respectivamente. La supervivencia a 1-, 2- y 3-años del grupo TACE vs Qx fue de 71,1%, 55,6% y 44,4% vs 80%, 71,4% y 68,6%, respectivamente (p = 0,011). La tasa global de recidiva del HCC en TACE vs Qx fue de 44,4% vs 34%, respectivamente. El tiempo medio hasta la recidiva fue de 16,14 (14,28) meses, con media de tiempo libre de enfermedad de TACE vs Qx de 12,02 (12,61) vs 21,4 (14,7) meses, respectivamente (p < 0,05). El análisis multivariante (supervivencia a 36 meses) muestra que el tamaño del tumor (HR = 1,14 [1,03-1,27]) y la TACE (HR = 4,05 [1,7-9,7]) fueron factores de riesgo de mortalidad. El análisis multivariante (supervivencia libre de enfermedad a 36 meses) muestra que únicamente la TACE (2,1 [0,995-4,4]) alcanzó un valor cercano a la significación (p = 0,052). En un análisis univariante dentro del grupo Qx, presentó un especial buen pronóstico a 36 meses (p = 0,04) el grupo con buena/moderada diferenciación y ausencia de invasión vascular (IV) (92,3%) frente al resto de los grupos (54,5%) [buena/moderada diferenciación con IV (56,2%) y pobre diferenciación sin IV (66,7%) o con IV (33,3%)]. En el análisis multivariante de este subgrupo, el factor de buena/moderada diferenciación sin IV fue factor pronóstico de supervivencia (HR = 8,774 [1,12-68,98]) y de ausencia de recidiva (HR = 10,733 [1,35-85,03]).

Conclusiones: El abordaje del estadio B de BCLC debe ser más complejo que el definido por la propia clasificación. La resección

quirúrgica moderna ofrece excelente supervivencia con óptima seguridad posquirúrgica. Especialmente el grupo de pacientes con HCC bien o moderadamente diferenciado sin invasión vascular obtendría un gran beneficio de supervivencia con la cirugía.

P-39. RESULTADOS PRELIMINARES DEL MANEJO DE HEPATOCARCINOMA MEDIANTE QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL CONVENCIONAL Y CON MICROESFERAS DE DOXORRUBICINA

V. Ciria Bru^a, M.T. Ferrer Ríos^a, J.M. Pascasio Acevedo^a, J.L. Márquez Galán^a, V. Nacarino Mejías^b, A. Iglesias López^b y J. Peiró de las Heras^b

^aUGC Enfermedades Digestivas; ^bUGC Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: La quimioembolización transarterial (QETA) es una terapia para el manejo del hepatocarcinoma (CHC). Recientemente se ha propuesto el uso de microesferas de doxorrbucina (DC-Beads) frente a la QETA convencional (QETAc)

Objetivos: Conocer el impacto del tratamiento con DC-Beads frente a QETAc en el manejo de pacientes con CHC en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

Métodos: Estudio retrospectivo de 102 pacientes con cirrosis hepática y CHC con indicación de tratamiento con QETA comparando los grupos QETAc frente a DC-Beads. Se realiza estudio descriptivo basal y curvas de supervivencia (Kaplan Meier) para los pacientes en los que se utilizó QETA como terapia de downstaging al trasplante hepático (TH) o como terapia definitiva sin TH ulterior. Se utiliza test log-rank para comparar la supervivencia entre DC-Beads y QETAc en enfermos con y sin TH.

Resultados: La infección por hepatitis C (42,5%) y el alcohol (24,5%) son las etiologías más frecuentes de cirrosis. La mayoría son varones (79%). La edad al diagnóstico del CHC fue de 62 años (DS = 9) con un Child de 5-6 (60%) y una media de MELD de 11 (DS = 4). El 69,6% presentaron un CHC uninodular al diagnóstico. En el periodo de estudio (7 años) 41 de los pacientes (40%) recibieron DC-Beads. La primera sesión de QETA fue a los 116 (DE = 190) días del diagnóstico con respuesta parcial o completa en 76 pacientes (DC-Beads 33% Vs QETAc 41%; p = 0,17). La aparición de síndrome post-QETA es significativamente inferior en el grupo DC-Beads frente a QETAc (14,8% vs 39,1%; p = 0,02). El 35% de los pacientes recibió TH. La mediana de supervivencia en los pacientes sometidos a QETA como tratamiento definitivo o posterior al TH es de 629 (19-3017) y 827 (3-2989) días, respectivamente. En el grupo de QETA como terapia definitiva, la supervivencia a 1, 2 y 3 años es de 73,5%, 32,4% y 17,6% con QETAc frente a 23,8%, 19% y 12,7% con DC-Beads (p = 0,03). En el grupo de QETA como terapia downstaging al TH, la supervivencia post-trasplante a 1, 2 y 3 años es de 94,7%, 89,2% y 77,6% con QETAc frente a 66,7%, 57,1% y 57,1% con DC-Beads (p = 0,019). En ambos grupos no hubo diferencias significativas respecto a Child, performance status, BCLC staging, MELD, número de nódulos, tamaño tumoral total y uninodularidad versus multinodularidad. Al analizar los exitus debidos a causa tumoral post-QETA y post-trasplante en ambos grupos de tratamiento, no hubo diferencias de supervivencia en el grupo de QETA como terapia definitiva (p = 0,076) o como terapia pre-trasplante (p = 0,622).

Conclusiones: Aunque la terapia con DC-Beads es segura y permite el abordaje de tumores y pacientes del mismo perfil, no parece existir ventaja de supervivencia como terapia definitiva ni como terapia downstaging. El análisis de muerte atribuible a recidiva-reaparición tumoral parece demostrar la no-inferioridad del mismo que unido a su mejor perfil de aparición de síndrome post-QETA podría ser de utilidad en el futuro.

Complicaciones de la cirrosis

P-40. IMPLEMENTACIÓN DE LA MEDICIÓN AUTOMATIZADA DE NGAL URINARIO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA CIRROSIS

M. Parra^a, N. Rico^a, R. Barreto^b, C. Elia^b, E. Solà^b, P. Ginès^b, M. Morales-Ruiz^a y J.L. Bedini^a

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular; ^bServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: El diagnóstico diferencial de la etiopatogenia de la insuficiencia renal en la cirrosis es complejo. Previamente, se ha demostrado la utilidad del NGAL en este contexto clínico. NGAL es un biomarcador temprano de lesión renal aguda que se eleva en sangre a las 2 horas y en orina a las 4 horas post-lesión. Por tanto, es deseable instaurar en la práctica de laboratorio un sistema automatizado de medición de NGAL que permita una actuación clínica precoz.

Objetivos: Automatizar la determinación de NGAL urinario (uNGAL) y comparar su rendimiento analítico con la medición manual por ELISA, que es la estrategia prevalente en nuestro entorno asistencial.

Métodos: La concentración de uNGAL se cuantificó por ELISA (NGAL Rapid ELISA Kit, Biopoint Diagnostics) y se comparó con los valores obtenidos por inmunoturbidimetría en el sistema ADVIA 1800 (Siemens Diagnostics). Se estudió la correlación entre ambas metodologías con muestras de orina de 36 pacientes con cirrosis hepática (Child B y C) y función renal comprometida. La imprecisión intraensayo se valoró con 3 muestras de pacientes con concentración de uNGAL baja (50,8 ng/mL), media (93,1 ng/mL) y alta (432,6 ng/mL). La estabilidad del uNGAL ante ciclos de congelación/descongelación (n = 5) se evaluó calculando la diferencia porcentual relativa (DPR) y comparándola con el límite de cambio aceptable (LCA).

Resultados: Los valores de uNGAL obtenidos con ambos métodos siguieron una distribución no paramétrica. Las diferencias entre las concentraciones de uNGAL obtenidas por inmunoturbidimetría o por ELISA no difirieron significativamente [mediana (25-75 IQR) = 89 (32-259) vs 120 (25-247), respectivamente]. A concentraciones bajas de uNGAL (< 90 ng/mL) el coeficiente de correlación (r) fue de 0,79 (p < 0,01) y a concentraciones altas (> 90 ng/mL) fue de r = 0,90 (p < 0,01). El cálculo de regresión robusta (Passing Bablok) realizada con los valores obtenidos por ambos métodos mostró ausencia de error sistemático constante y proporcional. La imprecisión intraensayo del intervalo de concentraciones bajo, medio y alto fue de 23,6%, 8,9% y 3,1%, respectivamente; mostrando, por tanto, una buena precisión intraensayo en el rango fisiológico y patológico. La imprecisión interensayo fue de 3,29% para concentraciones bajas y de 2,25% para concentraciones altas. En el estudio de estabilidad, la DPR superó el LCA a partir del 4.º ciclo de congelación/descongelación (5,53% vs 4,41%, respectivamente).

Conclusiones: La determinación del uNGAL mediante el sistema automatizado ADVIA 1800 es adecuada para su incorporación en la rutina diaria del laboratorio. Para mantener la fiabilidad analítica, es recomendable que el número de ciclos de congelación/descongelación de las muestras no sea superior a 3. La incorporación de esta metodología en el laboratorio clínico permitirá la estratificación de pacientes cirróticos con insuficiencia renal y la introducción de mejoras en el pronóstico a corto y largo plazo.

P-41. EL AUMENTO DE 3-NITROTIROSINA EN SUERO ES UN INDICADOR DE DISMINUCIÓN DE LA CAPACIDAD DE CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

V. Felipo^a, A. Urios^b, P. Valero^c, M. Sánchez^c, M.A. Serra^d, I. Pareja^c, F. Rodríguez^c, O. González-López^e, C. Giménez-Garzo^a, R. Giner-Durán^e, J. Sanmartín^c y C. Montoliu^b

^aCentro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. ^bFundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia. ^cInstituto de Tráfico y Seguridad Vial (INTRAS), Departamento de Psicología, Universidad de Valencia. ^dGrupo de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia. ^eServicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

Introducción: Los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima (EHM) muestran deterioro de la capacidad de conducción de vehículos y un aumento de los accidentes. Los déficits neurológicos que contribuyen a deteriorar la conducción y los mecanismos subyacentes no se conocen bien. La detección temprana de la alteración en la capacidad de conducción contribuiría a reducir los accidentes de tráfico en los pacientes con EHM. Por tanto, sería útil disponer de parámetros psicométricos o bioquímicos que indiquen el deterioro en la capacidad de conducción. Los objetivos de este trabajo eran: (i) caracterizar los déficits neurológicos que contribuyen a la alteración en la conducción, (ii) evaluar si alguna prueba psicométrica o parámetro bioquímico es un buen indicador del deterioro en la conducción.

Métodos: Se evaluó en 22 controles, 36 pacientes cirróticos sin y 15 con EHM, la capacidad de conducción mediante un simulador de conducción (SIMUVEG) y test psicométricos. La EHM se diagnosticó mediante la batería de los test psicométricos PHES. Se realizaron pruebas psicométricas evaluando diferentes funciones neurológicas (velocidad de procesamiento mental, atención, coordinación bimanual y visuo-espacial). Se midieron los niveles de amonio, GMPC, IL-6 e IL-18 en sangre y parámetros relacionados con el metabolismo óxido nítrico-GMP cíclico y la 3-nitrotirosina.

Resultados: Los pacientes con EHM mostraron una disminución de la capacidad de conducir vehículos que se correlaciona con el grado de EHM. Presentaron una disminución del control lateral del vehículo, a pesar de su menor velocidad de conducción. Los pacientes con EHM muestran enlentecimiento psicomotor, menor velocidad de procesamiento mental, tiempos de reacción más largos, alteración de la coordinación bimanual y visuoespacial y una menor atención, así como aumentos de los niveles de amonio, GMPC, IL-6, IL-8 y 3-nitrotirosina.

Conclusiones: La disminución de la velocidad de procesamiento mental, en la atención, en la alteración en la coordinación motora y visuo-espacial parecen los principales contribuyentes a la disminución de la capacidad de conducción en pacientes con EHM. El aumento en suero de 3-nitrotirosina se asocia con una disminución de la capacidad de conducción de vehículos en pacientes cirróticos con EHM.

P-42. LA PRESIÓN ARTERIAL SANGUÍNEA SE ENCUENTRA ESTRECHAMENTE RELACIONADA CON EL DESARROLLO DE ASCITIS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA POR VIRUS C. RESULTADOS DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO A LARGO PLAZO

E. Vilar Gómez, A.L. Martínez Torres, L. Calzadilla Bertot, A. Yasells García, Y. Martínez Pérez y Y.M. Socias López

Instituto Nacional de Gastroenterología, Departamento de Hepatología, La Habana, Cuba.

Introducción: La presión arterial sanguínea es un marcador fiable de disfunción circulatoria en pacientes cirróticos. No existen estudios prospectivos que hayan evaluado la asociación entre los distintos niveles de tensión arterial sanguínea y el desarrollo de ascitis en pacientes cirróticos compensados.

Objetivos: Evaluar la relación entre los diferentes niveles de presión arterial sanguínea y el desarrollo de ascitis en pacientes cirróticos compensados.

Métodos: Un total de 402 pacientes con cirrosis compensada por virus de la hepatitis C (VHC) fueron seguidos prospectivamente durante 6 años para identificar el desarrollo de ascitis. Al inicio del estudio, la tensión arterial sistólica, diastólica y la presión arterial media (PAM) fueron evaluadas. Adicionalmente, la información sobre la presencia o no de hipertensión arterial (controlada o no por fármacos) al inicio del estudio fue recolectada. La ocurrencia de eventos clínicos tales como sangrado digestivo, carcinoma hepatocelular y la muerte relacionada o no a descompensaciones hepáticas antes del desarrollo de la ascitis fueron considerados como eventos de riesgo competitivos “competing risk events”.

Resultados: Durante una mediana de 156 semanas, la ascitis ocurrió en 54 pacientes (13%). Al inicio del estudio, la PAM fue significativamente más baja en los pacientes que desarrollan ascitis (75,9 mm/Hg [IC95%: 70,3-84,3]) en comparación con aquellos que no la desarrollan (93,6 mm/Hg [IC95%: 86,6-102,3]). La incidencia acumulada ascitis a los 6 años de seguimiento fue del 40% (IC95%: 34%-48%) para los pacientes con PAM < 83,32 mm/Hg. En contraste, la incidencia acumulada de ascitis fue casi similar entre los pacientes con valores de PAM entre 83,32 mm/Hg y 93,32 mm/Hg (7% [IC95%: 4-12%]), entre 93,32 mm/Hg y 100,31 mm/Hg (5% [IC95%: 4-11%]) o superior a 100,31 mm/Hg (3% [IC95%: 1-6%]). La PAM fue un predictor independiente para el desarrollo de ascitis.

Conclusiones: La presencia de presión arterial bajas está estrechamente relacionada al desarrollo de ascitis en pacientes con cirrosis hepática compensada por el VHC. La presencia de cifras tensionales elevadas no mostró ser un factor protector para el desarrollo de ascitis.

P-43. RELACIONES ENTRE NIVELES PLASMÁTICOS DE NT-PROBNP Y ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

M.D. Espinosa Aguilar^a, M.A. López Garrido^a, E. López González^a, F. Nogueras López^b, A. Comino^b, P. Bueno^b y J. de Teresa^a

^aServicio de Digestivo; ^bUnidad Experimental, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Objetivos: Estudiar la posible relación entre los valores plasmáticos de NT-proBNP con los parámetros estructurales y de función cardíaca en pacientes con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático (TOH).

Métodos: Se seleccionaron 81 pacientes con cirrosis hepática candidatos a TOH por cirrosis hepática enólica (40 pacientes), viral por VHC o VHB (35 pacientes), cirrosis biliar primaria (6 pacientes), y/o carcinoma hepatocelular (24 pacientes de los grupos anteriores). A todos los pacientes se les realizó una ecocardiografía transitoráctica en modo M y Doppler y una determinación plasmática de NT-proBNP. Se incluyeron 63 varones y 18 mujeres.

Resultados: Los valores plasmáticos medios de NT-proBNP fueron de $216,04 \pm 3,76$ pg/mL en varones y $92,79 \pm 85,80$ pg/mL en mujeres. En los varones no se encontraron diferencias significativas en los valores plasmáticos de NT-proBNP en relación al diámetro de la aurícula izquierda (AI), diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (VI), grosor de la pared del VI en diástole, o presencia de disfunción diastólica (DD). En relación al grosor del tabique interventricular (TIV) se observaron valores de NT-proBNP plasmáticos más elevados en los pacientes con aumento del grosor del tabique interventricular (TIV), aunque sin significación estadística ($p > 0,05$). En las mujeres se observaron valores de NT-proBNP en plasma significativamente más elevados en las pacientes con aumento del grosor del TIV ($p = 0,041$). No hubo diferencias con respecto al resto de parámetros estudiados.

Conclusiones: En pacientes con cirrosis hepática candidatos a TOH se ha descrito un engrosamiento del TIV, así como hipertrofia del VI, resultados que sugieren anomalías en la distensibilidad dias-

tólica del VI. La continua demanda para mantener un gasto cardíaco elevado en la cirrosis hepática puede inducir hipertrofia del VI y el aumento de tensión de la pared ventricular mantiene una liberación aumentada de NT-proBNP por el endotelio cardiaco. Los pacientes cirróticos presentan disfunción diastólica (DD) asociada a engrosamiento del TIV mientras que la elevación plasmática de NT-proBNP sugiere una disfunción cardiaca, por lo que el nivel de NT-proBNP plasmático podría resultar útil para identificar a pacientes cirróticos con disfunción diastólica. La elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP y aumento del grosor del TIV en los pacientes con cirrosis hepática indican una mayor prevalencia de miocardiopatía cirrótica en estos pacientes con respecto a los pacientes con grosor normal del TIV.

P-44. CAMBIOS DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS EN PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN UN PERÍODO DE 5 AÑOS

C. Padilla Suárez, K. Klímová, A. Fernández Yunquera, M. Senosiain Labiano, A. Matilla Peña, R. Bañares Cañizares y G. Clemente Ricote

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Sección de Hepatología, CIBERehd, Madrid.

Introducción: La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) constituye una importante causa de morbilidad en pacientes cirróticos. Tradicionalmente la etiología más frecuente han sido las bacterias gram negativas. En los últimos años se ha comunicado en varios trabajos un aumento de la tasa de microorganismos multirresistentes (MR). **Objetivos:** Determinar la tasa y los factores de riesgo de aislamientos MR en pacientes diagnosticados de PBE en nuestro centro.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo incluyendo todos los pacientes que ingresaron en nuestro centro con el diagnóstico inicial de PBE entre enero de 2008 y julio de 2013. Dividimos la cohorte en dos grupos según la fecha en la que se diagnosticó el episodio. Comparamos las características clínicas y microbiológicas de los dos grupos así como la mortalidad durante el episodio y hasta los 6 meses posteriores al mismo mediante análisis univariado.

Resultados: En el período del estudio ingresaron en nuestro servicio 198 pacientes con diagnóstico de PBE. Excluimos 130 pacientes sin aislamiento microbiológico, por lo que analizamos 68 pacientes. En global, identificamos microorganismos gram positivos en el 55,9% de los casos. El microorganismo más frecuente fue *E. coli* (32,4%), seguido de *S. aureus* (14,7%) y *S. viridans* (13,2%). Detectamos bacterias MR en 9 casos (13,2%). Comparamos dos grupos: grupo 1 (entre enero 2008 y diciembre 2011) con 50 pacientes y grupo 2 (entre enero 2012 y julio 2013) con 18 pacientes. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características basales entre los dos grupos. La adquisición de la PBE fue comunitaria en el 48% y 16,7%, relacionada a asistencia sanitaria en 34% y 50% y nosocomial en 18% y 33%, en el grupo 1 y 2, respectivamente. La tasa de aislamientos de microorganismos MR fue de 6% y 33,3% respectivamente ($p = 0,03$). Como factores de riesgo independientes para desarrollo de multirresistencia identificamos profilaxis antibiótica previa ($p = 0,029$), adquisición nosocomial o relacionada con asistencia sanitaria ($p = 0,08$) y la insuficiencia renal ($p = 0,024$). Pacientes con aislamiento MR requirieron ingreso más prolongado ($p = 0,05$) y recibieron mayor dosis de antibiótico ($p = 0,001$). No apreciamos diferencias significativas en cuanto a la evolución clínica, shock séptico, o mortalidad del episodio ni durante los 6 meses posteriores. Las cefalosporinas de 3.^a generación fueron los más usados como antibioterapia empírica inicial (47,1%), seguidas de carbapenems (33,8%). 30 pacientes requirieron un segundo antibiótico, siendo los más utilizados los carbapenems seguidos de vancomicina.

Conclusiones: En nuestro centro existe un aumento importante en la incidencia de microorganismos gram positivos y MR en probable relación al mayor número de infecciones nosocomiales. La antibioterapia de amplio espectro es recomendable en pacientes de riesgo ante el incremento de bacterias MR nosocomial.

P-45. EL FUNCIONALISMO DE LOS MACRÓFAGOS DEL SISTEMA GALT (GUT-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE) ESTÁ ALTERADO EN RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

R. Bartolí Solé^{a,b}, A. Bargalló^c, L. Abad^b, R. Morillas^{a,d}, M. Sala^{a,d}, H. Masnou^d, C. Armengol^{a,b} y R. Planas^{a,d}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bFundació IGTP, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^cHospital Moisés Broggi, Sant Joan Despí. ^dHospital Germans Trias i Pujol, Unitat d’Hepatologia, Badalona.

Introducción: La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una grave complicación de la cirrosis descompensada causada por gérmenes entéricos donde la translocación bacteriana (TB) y la depresión de los mecanismos inmunitarios juegan un papel clave. En condiciones normales, las células inmunitarias (linfocitos intraepiteliales, células dendríticas y macrófagos) del llamado tejido linfóide asociado a intestino (GALT) tienen un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria intestinal. Recientemente se ha demostrado una disminución de la capacidad fagocítica de células dendríticas residentes en ganglio mesentérico, sin embargo, hasta la fecha, no se conoce el funcionalismo de los macrófagos del sistema GALT en la cirrosis y su implicación en la TB y la PBE.

Objetivos: Determinar cuál es el déficit que conduce al fallo en la eliminación de las bacterias por parte de los macrófagos de los distintos compartimentos del sistema GALT en un modelo de cirrosis experimental: opsonización de los gérmenes, alteración en la fagocitosis, alteración de la capacidad bactericida (Killing intracelular), o si es global.

Métodos: Se obtuvieron ganglios mesentéricos (GM), placas de Peyer (PP), lamina propria de colon (LP) y lavado peritoneal (P) de 5 ratas cirróticas con ascitis inducida por CCl4 y 4 ratas control. Mediante digestión mecánica y enzimática se obtuvo una suspensión celular de cada uno de estos compartimentos del sistema GALT. Por citometría se comparó la fagocitosis de *E. coli* de los macrófagos CD11b+ de cada compartimento (% de fagocitosis y número de bacterias fagocitadas) y el efecto de la opsonización con “pool” de sueros de ratas cirróticas y controles mediante la adaptación de un test comercial (Phagotest®), así como la producción de especies reactivas de oxígeno como marcador de la capacidad bactericida (Killing intracelular).

Resultados: Fagocitosis; no se observaron diferencias en la capacidad fagocítica de los macrófagos de los distintos compartimentos entre los grupos cirrosis y control. Opsonización; se observaron diferencias significativas en el efecto de los diferentes sueros utilizados, con un mayor porcentaje de fagocitosis así como bacterias fagocitadas cuando estas fueron opsonizadas con “pool” de sueros control, en los macrófagos de todos los compartimentos independientemente del grupo de ratas. Killing intracelular; Fue significativamente menor en la mayoría de compartimentos GALT de las ratas cirróticas respecto los controles (LP, GM; $p < 0,05$, P; $p = 0,05$, PP; $p = ns$).

Conclusiones: El funcionalismo de los macrófagos del sistema GALT en ratas cirróticas con ascitis está alterado globalmente, con una menor capacidad de opsonización y menor Killing intracelular a pesar de mantener su capacidad fagocítica.

P-46. ESTUDIO DEL MICROBIOMA DE GANGLIOS LINFÁTICOS MESENTÉRICOS POR PIROSECUENCIACIÓN EN RATAS CONTROL Y RATAS CON CIRROSIS POR CCL4

E. Sánchez^{a,d}, S. Cuenca^e, A. Santiago^e, I. El khader^e, S. Panda^e, S. Vidal^{c,f}, J. Camilo Nieto^{c,f}, C. Juárez^{c,f}, F. Sancho^g, F. Guarner^{b,e}, G. Soriano^{a,d}, C. Manichanh^{b,e} y C. Guarner^{a,d}

^aSección de Hepatología, Departamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^cInstitut d'Investigacions Biomèdiques de Sant Pau (IIB), Barcelona. ^dUniversitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra. ^eUnidad de Investigación Digestiva, Institut de Recerca de la Vall d'Hebron, Barcelona. ^fDepartamento de Inmunología; ^gDepartamento de Patología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: La presencia de ADN bacteriano en sangre se considera un índice de traslocación bacteriana y se relaciona con una mayor respuesta inflamatoria y un peor pronóstico en pacientes con cirrosis. Los ganglios linfáticos mesentéricos (GLM) juegan un papel importante en mantener la homeostasis entre la microbiota intestinal y el sistema inmune.

Objetivos: Estudiar la presencia de ADN bacteriano en GLM de ratas control y ratas cirróticas mediante pirosecuenciación y su relación con la respuesta inflamatoria.

Métodos: Se comparó el microbioma de GLM de ratas con cirrosis inducida por CCl4 y ascitis (n = 3) con el de ratas control (n = 4) utilizando qPCR y pirosecuenciación del gen 16S rRNA. Las citoquinas se determinaron en muestras de sangre mediante ELISA.

Resultados: El análisis de pirosecuenciación reveló una alta diversidad en el microbioma de los GLM de todas las ratas control y ratas cirróticas con proteobacteria como uno de los filum más dominantes. No hubo diferencias entre los dos grupos en la cantidad total de ADN bacteriano, pero las ratas cirróticas presentaron una disminución en la diversidad microbiana ($p < 0,05$) y una alteración de la comunidad microbiana en los GLM con respecto a las controles. La proporción de *Bifidobacterium animalis* en GLM se correlacionó positivamente con los niveles de IL-10 en sangre ($p = 0,002$, FDR = 0,03, $r = 0,94$).

Conclusiones: La presencia de ADN polibacteriano en los GLM tanto en ratas control como en ratas cirróticas proporciona una evidencia de que la traslocación bacteriana no es un fenómeno meramente dicotómico sino constante incluso en condiciones fisiológicas.

P-47. LA CEFTRIAXONA ES SUPERIOR A NORFLOXACINO PARA LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA AGUDA POR VARICES ESOFÁGICAS TRATADOS CON SOMATOSTATINA Y LIGADURA ENDOSCÓPICA

I. Conejo^{a,b}, M. Ponsa^{a,b}, S. Augustin^{a,b}, A. González^{a,b}, R. Esteban^{a,c} y J. Genescà^{a,c}

^aHospital Vall d'Hebron, Unitat de Hepatología, Barcelona.

^bInstitut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: En pacientes cirróticos con hemorragia aguda por varices se recomienda la administración de profilaxis antibiótica. Se desconoce si la ceftriaxona es mejor que norfloxacino en los pacientes cirróticos con hemorragia aguda por varices esofágicas tratados con el estándar actual: drogas vasoactivas y ligadura endoscópica.

Objetivos: Nuestro objetivo fue comparar el efecto del tratamiento con ceftriaxona iv con el de norfloxacino oral en 240 pacientes cirróticos con hemorragia aguda por varices seguidos de forma prospectiva en nuestro hospital entre 2004 y 2012, y tratados todos con el mismo protocolo: somatostatina + ligadura + antibióticos.

Métodos: En 2008, la terapia antibiótica en estos pacientes se cambió de norfloxacino a ceftriaxona, generando dos cohortes consecutivas y similares. De los 240 pacientes, 25 (10%) de ellos presentaban una infección bacteriana antes de la hemorragia o ésta fue diagnosticada en las primeras 12 horas de su ingreso por lo que fueron excluidos del análisis, dejando un total de 215 pacientes evaluables: 108 recibieron norfloxacino oral y 107 ceftriaxona endovenosa durante 7 días.

Resultados: Al comparar las dos cohortes, no existían diferencias en cuanto a la edad, sexo, etiología de la cirrosis o distribución de los estadios de Child-Pugh. Sin embargo, el grupo tratado con norfloxacino presentaba un índice MELD ligeramente más elevado, mientras que el grupo tratado con ceftriaxona mostraba más signos de gravedad de la hemorragia (hemoglobina media y porcentaje de inestabilidad hemodinámica). Tras el episodio de hemorragia se diagnosticaron un total de 27 (12,6%) nuevas infecciones en los 215 pacientes. Comparando los dos grupos de tratamiento, los que recibieron ceftriaxona presentaron de forma significativa un menor número de infecciones, tanto en los primeros 7 días post-hemorragia (15,5% vs 5,5%, $p = 0,029$), como durante todo el periodo de ingreso (18,5% vs 6,5%, $p = 0,008$). Los efectos de la ceftriaxona resultaron más evidentes en pacientes con peor función hepática; Child-Pugh B+C: 22,8% con norfloxacino vs 7,3% con ceftriaxona ($p = 0,006$) o MELD = 15 puntos: 24% vs 5% ($p = 0,036$). No se observaron diferencias en pacientes con Child A (6,9% norfloxacino vs 4% ceftriaxona). La peritonitis bacteriana espontánea (25%) y la bacteriemia (22%) fueron las infecciones más prevalentes. No se observaron diferencias significativas entre las variables evolutivas de ambos grupos: días totales de ingreso, recidiva hemorrágica durante el ingreso o a las 6 semanas de seguimiento (17,5% en ambos grupos), y mortalidad a las 6 semanas (13,9% norfloxacino vs 12,1% ceftriaxona). En un análisis multivariado, la presencia de infección resultó independientemente relacionada con la terapia antibiótica (uso de norfloxacino), con la puntuación de Child-Pugh y con la presencia de ascitis.

Conclusiones: En los pacientes cirróticos con hemorragia aguda por varices esofágicas tratados con drogas vasoactivas y colocación de bandas elásticas, el uso de ceftriaxona es superior a norfloxacino para prevenir la infección bacteriana, sobre todo en pacientes con peor función hepática y debería recomendarse como tratamiento profiláctico de elección.

P-48. EL GRADIENTE DE PRESIÓN PORTAL, LA ELASTICIDAD HEPÁTICA DETERMINADA POR FIBROSCAN® Y LAS PLAQUETAS PREDICEN LA RESPUESTA VIROLÓGICA EN LA SEMANA 12 EN PACIENTES CIRRÓTICOS VHC CON HIPERTENSIÓN PORTAL MODERADA-SEVERA. ANÁLISIS INTERMEDIO

A. Puente^a, J. Cabezas^a, M.T. Arias^a, J. de la Peña^a, M.J. López-Arias^b, A. Estébanez^a, S. Menéndez^a, L. Martín-Ramos^a, E. Fábrega^a y J. Crespo^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Fundación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander.

^bServicio de Digestivo, Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega.

Objetivos: Evaluar el papel del gradiente de presión portal (GPP) y la elastografía como marcadores pronósticos de respuesta viral en semana 12 en pacientes cirróticos VHC genotipo 1.

Métodos: Estudio controlado que incluyó 35 pacientes cirróticos VHC genotipo 1, con HTP definida por un GPP = 6 mmHg y/o Fibroscan® > 12,5 Kpa, sometidos a triple terapia basada en boceprevir. Los pacientes fueron tratados según el esquema clásico de 48 semanas con lead-in. Se efectuó un estudio hemodinámico basal, gastroscopia y determinaciones analíticas. El estudio hemodinámico y el Fibroscan® se repitieron en la semana 8. Las determinaciones analíticas (incluyendo la carga viral -CV-) se realizaron cada 4 semanas.

Resultados: De los 35 pacientes incluidos en el estudio, 2 no presentaban un GPP > 6 mmHg y otro retiró el consentimiento. De los 32 pacientes finalmente incluidos (19 varones, edad media 54,06 años ± 7,75, Child A 100%, MELD < 8 100%), en 16 casos se practicó Fibroscan y Hemodinámica en momento 0 y semana 8. Parámetros basales: IMC 25,7 ± 5,4 kg/m², albúmina 4,16 mg/dl ± 0,43, Hb 14,34 mg/dl ± 1,4, plaquetas 130.000 µl ± 56.000, HOMA 5,04 ± 5, Fibroscan® 24,55 kpa ± 18,5, PAP: 18,059 ± 3,23 mmHg, PCP: 11,15 ± 2,87 mmHg, PVCI: 10,1 ± 2,93, PSHL: 10,17 ± 2,48, PSHE: 20,44 ± 4,98 mmHg, GPP: 10,5 ± 4,19 mmHg. En 17 pacientes (53%) se observó una caída superior a 1 Log tras el lead-in; en 23 casos (72%), la caída de la CV fue superior a 3 Log en semana 8 y 19 pacientes (60%) presentaron una CV indetectable en semana 12. Se produjo un descenso significativo del GPP en la semana 8 de tratamiento GPP 10,5 ± 4,19 mmHg a 9,4 mmHg ± 5 mmHg (p < 0,001) con un descenso medio del 19,4% ± 15%; la elasticidad pasó de 21,6 ± 14,5 Kpa a 17,64 ± 6,4 Kpa en semana 8. Una caída del GPP > 23% presenta una especificidad del 84%, VPN = 99 (AUC 0,833) para predecir CV indetectable en semana 12. Se observó una discreta correlación entre el descenso del GPP y de la elasticidad hepática a las 8 semanas (p = 0,05). Además, ningún paciente con un descenso del GPP < 23% y una cifra de plaquetas < 100.000 µl, alcanzó la respuesta en semana 12 (p = 0,05). Suspensión de tratamiento: por regla de parada (n = 6), o por efectos adversos (n = 3). Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con un Fibroscan® > 21 Kpa (p < 0,05) y un GPP basal > 10 mmHg (p > 0,05). Asimismo, la aparición de infecciones (n = 6), fue más frecuente en el grupo de pacientes con GPP > 10 mmHg, aunque no alcanzó significación estadística.

Conclusiones: La presencia de un GPP basal > 10 mmHg, un valor de Fibroscan > 21 Kpa, un porcentaje de respuesta hemodinámica < 23% y una cifra de plaquetas menor de 100.000 µl, son factores predictivos negativos de CV indetectable en semana 12 y factores predictivos positivos de aparición de complicaciones relacionadas con el mismo. Estos hallazgos deben ser confirmados con los resultados de la semana 48 (end-of-treatment) y la respuesta virológica sostenida.

P-49. LA ADMINISTRACIÓN DE METFORMINA REDUCE LA RESISTENCIA HEPÁTICA Y LA PRESIÓN PORTAL EN RATAS CIRRÓTICAS POR CCL4 Y BDL

D.M. Tripathi^{a,b}, E. Erice^b, J. Gracia-Sancho^b, H. García-Calderó^b, S.K. Sarin^a, J. Bosch^b y J.C. García-Pagán^b

^aDepartment of Hepatology, Institute for Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India. ^bLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBEREHD, Barcelona.

Introducción: El incremento de la resistencia vascular hepática (RVH) es el factor primario en el desarrollo de hipertensión portal (HP). En diferentes patologías, metformina modula mecanismos fisiopatológicos también implicados en la fisiopatología de la HP y la fibrosis: metformina disminuye el estrés oxidativo, aumenta el NO y mejora la disfunción endotelial. El presente estudio evaluó los efectos de metformina sobre la hemodinámica hepática y sistémica, así como los mecanismos moleculares subyacentes, en ratas

con cirrosis e hipertensión portal. Además, se estudió la posible interacción entre metformina y propranolol (Prop), tratamiento actual de la HP.

Métodos: Ratas con cirrosis por CCl4 recibieron metformina por vía oral 300 mg/kg/día, o vehículo, durante 1 semana (n = 12 por grupo) y se evaluaron parámetros hemodinámicos (presión arterial media-PAM, presión portal-PP, flujo venoso portal-FVP, y resistencia vascular hepática-RVH). Tras ello, se evaluó la respuesta de la PP a la administración de propranolol i.v. (5 mg/kg). Además, se determinó el grado de fibrosis hepática, activación de células estrelladas, biodisponibilidad de NO, niveles de estrés oxidativo y expresión de eNOS y AMPK. En un grupo adicional de ratas con cirrosis por ligadura del conducto biliar (BDL; n = 8 por grupo) se evaluó el efecto de metformina y la posterior adición de Prop i.v. sobre la PP.

Resultados: Ratas con cirrosis por CCl4 tratadas con metformina presentaron menor PP (10,2 ± 0,8 vs 13,9 ± 0,8 mmHg; -27%; p < 0,01) y RVH (0,8 ± 0,1 vs 1,3 ± 0,2 mmHg·mL⁻¹·min; -40%; p < 0,01) que las vehículo, sin cambios significativos en el FVP y PAM. Prop indujo un mayor descenso en la PP en el grupo metformina (-26%) que en vehículo (-14%; p < 0,01) siendo la PP final marcadamente inferior en el grupo metformina (-38%; p < 0,01) sin diferencias significativas en PAM (79 ± 7 vs 80 ± 7 mmHg). Metformina causó un descenso significativo en el grado de fibrosis hepática (-41%), en la activación de las células hepáticas estrelladas (a-SMA -72%, desmina -46% y actividad Rho-kinasa -55%), en el nivel de estrés oxidativo (O2-: -76%) y en el secuestro de NO por parte del O2- (proteínas nitrotirosinadas: -43%), lo cual se asoció a un marcado aumento de la biodisponibilidad de NO (todo p < 0,01). No se observaron cambios en eNOS o AMPK. Las ratas con cirrosis por BDL tratadas con metformina mostraron una PP menor que las vehículo (17,2 ± 2,3 vs 19,1 ± 2,7 mmHg; p < 0,01) sin cambios en PAM. La adición de Prop causó un descenso de PP en ambos grupos, siendo este mayor en las ratas tratadas con metformina, resultando una PP final inferior en este grupo (14,8 ± 1,7 mmHg vs 17,5 ± 1,4 mmHg; p < 0,01).

Conclusiones: La administración de metformina a ratas con cirrosis reduce la PP mediante un descenso en la RVH; probablemente al mejorar su componente estructural y funcional. Este efecto es aditivo al ejercido por propranolol. El potencial impacto de esta combinación farmacológica requiere ulterior validación clínica.

P-50. TROMBOSIS VENOSA PORTAL NO TUMORAL EN PACIENTES CON CIRROSIS. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

P. Rivas Maldonado, T. Artaza Varasa, C.A. Vargas, M. Romero Gutiérrez, C. González de Frutos, G. de la Cruz, J.J. Sánchez Ruano y R. Gómez Rodríguez

Complejo Hospitalario de Toledo, Servicio de Aparato Digestivo.

Introducción: La trombosis venosa portal (TVP) no tumoral en la cirrosis tiene una prevalencia que oscila entre el 10 y el 25%, asciéndose a un empeoramiento de su curso clínico. No existen recomendaciones aceptadas para el manejo de esta complicación en la cirrosis, pero parece que la anticoagulación puede constituir el tratamiento inicial, aunque no existen muchos datos sobre su eficacia y seguridad.

Métodos: Se estudiaron de forma retrospectiva 27 pacientes diagnosticados de cirrosis y TVP no tumoral en nuestro hospital entre marzo de 2009 y marzo de 2013. El diagnóstico y seguimiento de los pacientes se efectuó mediante ecografía abdominal (Doppler y con contraste) y TC.

Resultados: Se evaluaron 27 pacientes (14 mujeres, edad media: 59 ± 11,8 años). Los hallazgos fueron incidentales en el total de pacientes. El índice MELD medio fue de 10 puntos (rango: 6-22). El 11% se encontraban en lista activa de trasplante. Recibieron anticoagulación 26 pacientes, 23 con heparina de bajo peso molecular y 3 con anticoagulantes orales. La mediana del tiempo transcurrido

desde el diagnóstico hasta comenzar el tratamiento fue de 2 semanas. Se consiguió la recanalización en 18/26 pacientes, 15 de forma completa (57,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta obtener esta respuesta completa fue de 10 meses (IC95%: 3 a 17). Cinco de los pacientes en los que se suspendió el tratamiento tras lograr recanalización completa presentaron retrombosis (35,7%). En los pacientes que no respondieron al tratamiento no se registró ningún caso de progresión de la trombosis. Solo dos de los pacientes (uno con plaquetas de $30 \times 10^9/L$) presentaron una complicación hemorrágica (leve en ambos). No hubo diferencias significativas respecto a la aparición de complicaciones de la hipertensión portal según la respuesta al tratamiento. Los pacientes con MELD inferior a 8 puntos alcanzaron la recanalización en un tiempo significativamente inferior al resto ($p = 0,04$). Fallecieron 6 pacientes, cuatro por complicaciones de la enfermedad hepática, pero sin relación con el tratamiento anticoagulante. En 22 pacientes se realizó un estudio de trombofilia, con resultado positivo en 5 de ellos: 3 con mutación del factor V de Leiden, un caso de mutación del gen JAK2 y otro de hiperhomocisteinemia.

Conclusiones: En pacientes cirróticos con TVP no tumoral, el tratamiento anticoagulante consigue la recanalización en más de la mitad de los casos y con un amplio perfil de seguridad. Parece que los mejores resultados se obtienen en un estadio menos avanzado de la enfermedad hepática. Dada la tasa de retrombosis existente, se debe valorar mantener la anticoagulación a largo plazo.

P-51. INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN LA CIRROSIS HEPÁTICA: PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO E IMPACTO EN LA MORTALIDAD

T. Revuelto^a, P. Carrera^b, M.T. Serrano^a, E. Solanas^b, A. Lué^a y S. Lorente^a

^aHospital Clínico Lozano Blesa, Unidad de Hepatología, Zaragoza.

^bIIS Aragón. CIBERehd.

Introducción: Estudios recientes sugieren que la prevalencia de infecciones causadas por bacterias multirresistentes está aumentando en los pacientes con cirrosis hepática, de forma similar a la población general. Sin embargo, existen pocos datos en la literatura acerca de la prevalencia, los factores de riesgo y el impacto clínico de las infecciones por bacterias multirresistentes en los pacientes con cirrosis hepática descompensada. Por otra parte, los patrones de resistencia pueden diferir entre los distintos centros.

Objetivos: Evaluar la epidemiología, factores de riesgo y el impacto clínico de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados en un hospital terciario con programa de trasplante hepático.

Métodos: Se realizó una evaluación prospectiva de todas las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos ingresados en nuestra Unidad de Hepatología entre febrero de 2010 y marzo de 2012.

Resultados: Un total de 160 pacientes presentaron 255 infecciones bacterianas en 302 ingresos hospitalarios. 33% de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad (AC), 36% relacionadas con cuidados sanitarios (RCS) y 31% nosocomiales. En 28 ingresos hospitalarios se requirió tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las infecciones del tracto urinario (37,3%) y la peritonitis bacteriana espontánea (17%) fueron las más frecuentes. Un total de 163 infecciones (64%) tuvieron cultivo positivo y aproximadamente el 50% de ellas fueron causadas por cocos Gram-positivos. Cuarenta y uno de los 168 microorganismos aislados (24,4%) fueron multirresistentes. Se aislaron bacterias multirresistentes en el 6%, 19% y 23% de las infecciones AC, RCS y nosocomiales respectivamente. *Enterococcus faecium* fue el principal microorganismo multirresistente identificado (41%, $n = 17$), seguido por *Enterobacteriaceae* productoras de beta-lactamasa de espectro extendido

(ESBL-E; 37%, $n = 15$), *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (10%, $n = 4$) y bacilos Gram-negativos no fermentables como *Pseudomonas aeruginosa* (10%, $n = 4$) y *Stenotrophomonas maltophilia* (2%, $n = 1$). La infección reciente por bacteria multirresistente (OR 3,7; IC95% 1,6-8,57; $p = 0,002$); el origen no comunitario de la infección (OR 2,99; IC95% 1,09-8,18; $p < 0,05$) y el uso de procedimientos invasivos (OR 2,16; IC95% 1,06-4,41; $p < 0,05$) se asociaron de forma independiente con el desarrollo de infección multirresistente. Aunque la tasa de mortalidad hospitalaria fue más alta en infecciones causadas por cepas multirresistentes, esta diferencia no alcanzó la significación estadística (46,9% vs 30,5% $p = 0,096$).

Conclusiones: La prevalencia de bacterias multirresistentes es alta en la cirrosis, especialmente en las infecciones nosocomiales y las infecciones RCS. El tratamiento empírico de estas infecciones debería adaptarse a los patrones epidemiológicos de cada hospital.

P-52. EFICACIA DE LA RADIOFRECUENCIA ENDOSCÓPICA EN EL TRATAMIENTO DE LA GASTROPATÍA HIPERTENSIVA DEL CIRRÓTICO

F. Pérez Roldán^a, P. González Carro^a, S. Aoufi Rabih^{a,b}, M.C. Villafáñez García^c, E. Tebar Romero^a, R. Villanueva Hernández^a y F. Ruiz Carrillo^a

^aUnidad Hepatorrenal, Servicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Urgencias, Complejo Hospitalario La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan. ^cGrupo de Virus en Diálisis de la Sociedad Española de Nefrología.

Introducción: Uno de los problemas que presentan los cirróticos es la aparición de anemia de origen incierto y muchas veces de difícil control. La anemia de algunos pacientes es causada por la gastropatía hipertensiva (GHT). Recientemente se ha publicado la eficacia de la radiofrecuencia (RF) en la ectasia vascular antral. El objetivo del trabajo es valorar la eficacia de la RF en el control de la anemia en estos pacientes.

Métodos: Es un estudio observacional prospectivo en el que se han incluido 6 pacientes con cirrosis hepática, anemia de difícil control y con GHT, independientemente si presentan o no varices. Tenían un gran consumo de hemoderivados para el control de su anemia junto a hierro oral. Además de la gastroscopia diagnóstica, se les realizó estudio hemodinámico hepático. La RF se realizó con el catéter HALO 90°, según técnica habitual.

Resultados: La edad media fue de 63 años (rango 46-81), siendo 4 hombres y 2 mujeres. Su puntuación de Child-Pugh oscilaba entre 5 y 7 puntos, y no presentaban varices esofágicas o eran pequeñas



Figura 1. Gastropatía hipertensiva.



Figura 2. Aplicación de HALO 90^a sobre la GHT.



Figura 3. Resultado endoscópico a las 8 semanas.

(excepto un paciente), con GHT antral moderada o grave. Todos presentaban GPVH < 12 mmHg, excepto una paciente que tenía 21. La hemoglobina (Hgb) inicial era de 7,5 mg/dl (mediana 7,2 mg/dl) a pesar del uso de hierro oral y con una necesidad de concentrados de hematíes al mes que oscilaba entre 1 y 4 bolsas. La Hgb media al 6.^º mes fue de 10,26 mg/dl (mediana 10,4 mg/dl), y las necesidades de hemoderivados disminuyeron en gran medida, hasta prácticamente desaparecer. Los menores aumentos de Hgb ocurrieron en el paciente con GPVH de 21 mm Hg e insuficiencia renal crónica, y en otro con síndrome mielodisplásico asociado (GPVH 11 mmHg) (figs. 1-3).

Conclusiones: Los cirróticos con anemia de difícil control y gastrorreflujo hipertensivo moderado o grave podrían beneficiar de la RF para su tratamiento, aunque parece que los que el GPVH es menor de 12 mmHg responden mejor. Habrá que hacer estudios controlados que lo confirmen estos hallazgos.

P-53. INTERVENCIONISMO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA. ¿SON NECESARIOS LOS SUPLEMENTOS HIPERPROTEICOS?

S.A. Rabih^a, R. García Agudo^b, A. García-Manzanares Vázquez de Agredos^c, M.C. Conde García^d, J. Domínguez Martínez^e, P. González Carro^a, F. Pérez Roldán^a, N. Sánchez-Manjavacas Muñoz^a y J.M. Tenías Burillo^f

^aServicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología; ^bServicio de Nefrología, Unidad Hepatorrenal; ^cServicio de Endocrinología; ^dServicio de Farmacia; ^eServicio de Laboratorio; ^fUnidad de Apoyo a la Investigación, Complejo Hospitalario La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan.

Introducción: La malnutrición afecta al 25-80% de los pacientes con cirrosis hepática y suele relacionarse con la gravedad clínica de la enfermedad. Este estudio tiene por objetivos analizar la prevalencia de malnutrición en pacientes con cirrosis hepática y determinar el impacto de un intervencionismo nutricional individualizado.

Métodos: Se trata de un estudio de intervención cuasi-experimental antes-después, de seguimiento tras una evaluación nutricional y la prescripción de un tratamiento en los casos de malnutrición, comparando los cambios observados en los parámetros nutricionales y herramientas de valoración nutricional. Se reclutaron los pacientes de 18-70 años con cirrosis hepática en seguimiento por la Consulta de Hepatología. Fueron excluidos los pacientes con una neoplasia activa o una enfermedad crónica añadida (insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes). Se recogieron datos de la historia clínica, anamnesis, encuesta dietética, exploración física, análisis de sangre y orina, antropometría, dinamometría y bioimpedancia. Se prescribió una dieta individualizada y suplementos vitamínicos y/o hiperproteicos según la evaluación nutricional y evolución, que se revisó trimestralmente durante un año. El estudio fue aprobado por el CEIC del centro y fue realizado entre junio de 2012 y enero de 2014.

Resultados: Se incluyeron 129 pacientes de $57,1 \pm 10,6$ años (69% hombres). El alcohol y la hepatitis C eran causas de hepatopatía en el 53,5% y 18,6%, respectivamente. El 22% de los pacientes con etiología alcohólica era bebedor activo; el 39% fumaba y el 2,4% consumía heroína o cocaína. Presentaban un estadio de Child-Pugh medio de 6,4 (5-11) y un MELD de $9,6 \pm 4,1$. La encuesta dietética reveló un número deficiente de comidas o una ingesta inadecuada en el 78,4%. Se observaron signos de hipovitaminosis en el 23,4%. La prevalencia de malnutrición proteica se situó en el 45%. El 81,6% tenía algún déficit vitamínico, siendo el más frecuente el de vitamina B6 (53,1%), D (52,7%), C (42,9%), A (32,3%) y B2 (11,8%). El elemento traza más deficiente fue el selenio (28%). El 80,4% tenía sobrepeso u obesidad. La densitometría diagnosticó osteopenia en el 47,3% y osteoporosis en el 13%. El grado de insuficiencia hepática se asoció significativamente con la malnutrición proteica y el déficit de vitaminas A y C. El 47,2% de los pacientes fue sometido a un intervencionismo nutricional: la malnutrición mejoró en el 27,4% y el resto recibió un suplemento nutricional hiperproteico, respondiendo el 28,6%.

Conclusiones: La prevalencia de malnutrición proteica y los déficits vitamínicos y minerales son frecuentes en la población con cirrosis hepática. El intervencionismo nutricional a través de educación y dieta individualizada y los suplementos vitamínicos e hiperproteicos en los no respondedores rescatan a la mitad de los pacientes tratados.

P-54. EL PAPEL DE LA NEDDILIZACIÓN EN CIRROSIS HEPÁTICA

I. Zubiete-Franco^a, T.C. Delgado^a, M. Varela-Rey^a, V. Gutiérrez de Juan^a, L. Barbier-Torres^a, P. Fernández-Tussy^a, J. Caballería^b, J.M. Mato^a, N. Beraza^a y M.L. Martínez-Chantar^{a,c}

^aCIC Biogune, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio. ^bLiver Unit, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona.

^cDepartamento de Biología Molecular, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa.

Introducción: La cirrosis hepática es una enfermedad que resulta en la acumulación de fibras de colágeno o tejido fibrótico y suele ser una consecuencia de enfermedades hepáticas crónicas. El aumento de fibrosis destruye la arquitectura normal del hígado y dificulta sus funciones. La cirrosis es también un factor que facilita la aparición de carcinoma hepatocelular (CHC). En trabajos previos de nuestro grupo demostramos que en pacientes con CHC, los niveles de Nedd8 están aumentados. También vimos que los niveles de Nedd8 estaban elevados en pacientes con cirrosis.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es determinar si los niveles de neddilización promueven la transformación y el paso de cirrosis a CHC.

Métodos: Para estudiar los efectos de Nedd8 en cirrosis utilizamos dos modelos *in vivo* de ratón, un modelo de cirrosis por CCL4 y otro por ligación de conductos biliares (BDL). A estos modelos les tratamos con MLN4924, una droga que actúa sobre NAE1 (Nedd8 activating enzyme 1) inhibiendo la utilización de Nedd8, y analizamos los cambios de proteínas y niveles de mRNA de dianas onco-génicas y profibrogénicas. También analizamos los cambios en el metabolismo de los hígados. Realizamos también experimentos *in vitro* en células estrelladas hepáticas o células de Ito, las principales células encargadas de la respuesta fibrótica, para ver el resultado de la inhibición de Nedd8. Para estudiar su activación analizamos los niveles de mRNA de las principales dianas de TGFbeta y PDGF y la viabilidad celular tras tratamiento con MLN4924.

Resultados: El tratamiento de ratones con MLN4924 redujo los niveles de colágeno e inflamación. Este nivel también se vio en la reducción de los niveles de proteínas asociadas a inflamación y muerte celular. También se vio una reducción en los niveles de smad2 y smad4 en los hígados tratados. La inhibición de Nedd8 cambió el metabolismo de los hígados tratados con respecto a los no tratados reduciendo los niveles de metabolitos asociados con transformación maligna. Los niveles de mRNA también se vieron afectados por la inhibición de Nedd8. En las células de Ito, el tratamiento con MLN4924 redujo la viabilidad celular mediante un incremento de apoptosis. Tras analizar los niveles de mRNA de las principales dianas de TGFb vimos que tras tratamiento su expresión estaba significativamente reducida dando lugar a una activación menor. La localización de las principales proteínas de la señalización por TGFb, smad2/3, no sufrieron ningún cambio aunque en células tratadas la estabilidad de smad2 estaba reducida; sin embargo la forma activa se mantuvo estable.

Conclusiones: Los niveles de neddilización en el hígado cirrótico facilitan, directa o indirectamente, la señalización de TGFb y pueden estabilizar los niveles de proteínas pro-oncogénicas aumentando la probabilidad de transformación maligna.

P-55. ESTUDIO DE LA PREVALENCIA, MORTALIDAD Y UTILIZACIÓN DE RECURSOS DE LA POBLACIÓN CON CIRROSIS HEPÁTICA. CATALUÑA 2012

M. Miquel Planas^{a,b}, M. Vergara Gómez^{a,b}, E. Vela Vallespín^c, M. Clèries Escayola^c, N. Rudi Sola^d, D. Magem Luque^e, M. Pastor Fàbregas^e y M. Bustins Poblet^c

^aCIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bDepartamento de Hepatología;

^dDepartamento de Farmacia, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. ^cDivisió d'Anàlisi de la Demanda i de l'Activitat.

^eGerència de Farmàcia i del Medicament, Servei Català de la Salut, Barcelona.

Introducción: La cirrosis es una enfermedad crónica con alta morbi-mortalidad, que precisa de una utilización de recursos sanitarios. No obstante, hay pocos estudios que lo evalúen.

Objetivos: Estudio poblacional descriptivo sobre los pacientes diagnosticados de cirrosis, estudiar su prevalencia, la mortalidad y la utilización de recursos sanitarios.

Métodos: Se dispone de una base de datos de morbilidad que integra la información de los diferentes registros sanitarios oficiales que incluyen atención primaria y hospitalaria, así como toda la medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria (MHDA) y recetas de farmacia. Se presentan indicadores: de mortalidad, ingresos hospitalarios, urgencias, consultas externas, visitas a la atención primaria, y gasto en farmacia (recetas y MHDA) correspondientes al año 2012. Se ha utilizado la chi cuadrado para la comparación de proporciones y la ANOVA para la comparación de medias. Para el estudio de la morbilidad se ha utilizado el índice de Charlson.

Resultados: Se ha analizado la población catalana ($> 7,5$ millones de habitantes), de los cuales 39.299 presentaban un diagnóstico de cirrosis. La prevalencia es de 462,2 por 100.000 habitantes. La edad media fue de $61,8 \pm 14,7$ años ($60,8 \pm 14,1$ en los hombres y de $64,4 \pm 15,2$ en las mujeres, $p < 0,0001$); el 55% fue menor de 65 años. El 58,7% fueron hombres. La mortalidad anual fue del 9,1. La edad media de los enfermos que murieron durante el 2012 fue de $70,1 \pm 13,4$ años ($68,1 \pm 12,8$ en los hombres y de $73,3 \pm 13,7$ en las mujeres, $p < 0,0001$). El índice de Charlson fue de $5,7 \pm 3,7$ ($5,8 \pm 3,8$ en los hombres y de $5,6 \pm 3,5$ en las mujeres, $p < 0,0001$). Las co-morbilidades asociadas más frecuentes son: HTA (64,5%), diabetes (29,7%), depresión (22,2%) y EPOC (15,9%). Las tasas por 100 enfermos y año se distribuyeron de la siguiente manera: de ingresos hospitalarios (IH) fue de 57,8, para los ingresos urgentes (IHU) de 37,1, para las visitas a urgencias de 110. Estos pacientes anualmente hacen una media de 12,9 visitas en atención primaria (AP) y de 4,5 en consultas externas hospitalarias (CCEE). En relación al gasto farmacéutico, la media en recetas es de 671,1 € por enfermo y en MHDA de 574,1 €. En comparación con la población general, los enfermos con cirrosis tienen una elevada mortalidad (10 veces más que la población general) y hacen una mayor utilización de los recursos sanitarios (6 veces más en IH, 8 veces en IHU, 2,8 en urgencias y 3,6 en CCEE). En relación a la población diabética, que tiene una edad media superior (67,9 años), la población con cirrosis tiene una mortalidad superior (2,4 veces más) y hacen una mayor utilización de los recursos sanitarios (1,9 veces más en IH, 2,1 veces en IHU, 1,6 en urgencias y 1,3 en CCEE) que los diabéticos.

Conclusiones: La cirrosis es una patología crónica con una prevalencia del 0,5% de la población catalana. En comparación con otras patologías crónicas, la cirrosis afecta a población más joven, presenta una elevada morbimortalidad y un gran consumo de recursos sanitarios.

P-56. EL AUMENTO DE INTERLEUQUINA 15 EN LA MUCOSA INTESTINAL PERPETÚA LA INFLAMACIÓN ENTÉRICA EN RATAS CON CIRROSIS

L. Muñoz^{a,b}, M.J. Borrero^b, M. Úbeda^{a,b}, M. Lario^b, D. Díaz^b, E. Aguado-Fraile^c, E. Conde^c, M. Rodríguez^c, L. García-Bermejo^c, L. Lledó^d, M. Álvarez de Mon^{b,e} y A. Albillos^{a,b,f}

^aCIBERehd. ^bDepartamento de Medicina y Especialidades Médicas;

^cDepartamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Alcalá, Madrid. ^dDepartamento de Anatomía Patológica;

^fDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. ^eHospital Universitario Príncipe de Asturias, Departamento de Sistema Inmune y Oncología, Madrid.

Introducción: El daño en la integridad de la barrera y el aumento de la permeabilidad intestinal son fundamentales en la patogenia de la traslocación bacteriana (TB) en la cirrosis. Un mecanismo que contribuye al daño epitelial es la inflamación de la pared intestinal, promovida por las bacterias entéricas. La sobreexpresión de IL15 por los enterocitos, y la interacción de esta con su receptor (IL15Ralpha), expresado por los linfocitos intraepiteliales (IELs), es

crítica para la activación y supervivencia de los IELs, y contribuye al daño de la barrera intestinal. Esto favorece el contacto del sistema inmune con la flora bacteriana, lo que conlleva la infiltración de linfocitos de la lámina propia (LPLs) proinflamatorios, comprometiendo aún más la función de barrera.

Objetivos: Determinar el papel patogénico de la IL15 en la inflamación intestinal en cirrosis experimental y su relación con la flora bacteriana, la integridad de la barrera intestinal y la TB.

Métodos: Analizamos por qRT-PCR el mRNA de IL15 y Fas en íleon terminal, y de IL15Ralpha, perforina, granzima B y FasL en IELs de ratas con cirrosis por CCl4 pre-ascíticas (ASC-; n = 4), ascíticas (ASC+; n = 5) y controles (n = 5). Determinamos por citometría de flujo la producción de IL17a e IFNgamma y la apoptosis en IELs y LPLs (ASC-, n = 15; ASC+, n = 19; controles, n = 15). Estudiamos ZO-1 y e-cadherina en íleon terminal, la carga bacteriana fecal y la TB. Analizamos los parámetros anteriores tras decontaminación intestinal con antibióticos.

Resultados: Las ratas cirróticas ASC+ mostraron un aumento del mRNA de IL15 (3,0x) en íleon terminal, y de IL15Ralpha (2,0x), y de los marcadores de citotoxicidad perforina (2,4x) y FasL (2,2x) en IELs, con respecto a los controles. El porcentaje de IELs T apoptóticos tempranos (4,9 ± 3,2%) y tardíos (11,2 ± 6,0%) fue inferior en ratas ASC+ que en controles (9,1 ± 4,3 y 31,4 ± 13,1%, respectivamente). Consistente con esto, la frecuencia de IELs T viables fue superior en ratas ASC+ (82,8 ± 8,0%) que en controles (59,2 ± 14,5%). Las ratas ASC+ mostraron un mayor porcentaje de LPLs T CD4+CD8+IFNgamma+ (70,2 ± 15,4%), T citotóxicos IFNgamma+ (62,3 ± 11,8%) y T cooperadores IL17a+ (47,9 ± 13,1%), que los controles (54,7 ± 15,2, 41,6 ± 15,3 y 37,4 ± 12,5%, respectivamente). La inflamación intestinal en cirrosis ASC+ se acompaña de cambios en las uniones de los enterocitos (ZO-1 y e-cadherina), una mayor TB (84%) y una carga fecal de bacterias aerobias elevada (6,7 ± 0,8 CFU/g heces). A diferencia de las ratas ASC+, las ratas ASC- no mostraron aumento de IL15, sus niveles de apoptosis y carga fecal fueron intermedios, y la producción de citoquinas fue similar o, incluso, inferior a la observada en controles. El tratamiento con antibióticos redujo significativamente la TB, la carga fecal y la activación del sistema inmune intestinal en las ratas cirróticas ASC+.

Conclusiones: La ruta de señalización de la IL15 perpetúa la inflamación y el daño en la barrera intestinal en ratas cirróticas con ascitis.

P-57. ELASTOGRAFÍA EN EL BAZO Y MARCADORES ECOGRÁFICOS PARA IDENTIFICAR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA

M. Puigvehí^a, M.A. Álvarez^b, J. Sánchez^c, S. Coll^a, M. García-Retortillo^a, N. Cañete^a, T. Broquetas^a, M. García^d, A. Seoane^b, L. Barranco^b, F. Bory^a, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ^bSección de Endoscopia Digestiva, Servicio de Aparato Digestivo; ^cServicio de Radiología; ^dServicio de Anatomía Patológica, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: El cribado de varices esofágicas (VE) mediante endoscopia digestiva alta (EDA) está indicado en pacientes con cirrosis hepática (CH) pero solo el 40% presentan VE. Un valor de elastografía de transición (ET) = 19 kPa presenta una elevada fiabilidad para detectar pacientes con presión portal clínicamente significativa y recientemente se ha descrito el uso de la elastografía en el bazo guiada por ecografía (EB) para detectar VE [Colecchia et al, Gastroenterology, 2012].

Objetivos: Valorar la utilidad de la EB y de la ecografía abdominal para detectar VE en pacientes con CH compensada.

Métodos: Desde marzo 2011 a febrero 2013 se incluyeron todos los pacientes valorados en nuestro centro con un valor de ET = 19

kPa que no tuvieron EDA en el año previo. Se excluyeron los pacientes con CH descompensada, valor inadecuado de ET o tratamiento previo con ligadura endoscópica de VE. Cuarenta y siete pacientes (N = 47) firmaron el consentimiento informado. Entre marzo y septiembre del 2013 se realizó a todos los pacientes determinación sérica de marcadores de fibrosis, ET, EB eco-guiada, ecografía abdominal y EDA. Se realizó análisis univariado y multivariado de los factores predictivos de presentar VE. Se categorizaron las variables continuas según los puntos de corte óptimos. Se calculó la fiabilidad diagnóstica mediante el valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), sensibilidad (S) y especificidad (E).

Resultados: Se excluyeron 4 pacientes (8,5%) con valores inadecuados de EB (n = 2) o ecografía incompleta (n = 2). Veintitrés pacientes presentaban VE (53,5%), de los cuales 7 tenían VE grandes (16,3%). Los pacientes con VE presentaron un valor más elevado de EB (66,4 kPa vs 47,4 kPa, p = 0,005), menor cifra de plaquetas (114.000 vs 143.000, p = 0,025), mayor diámetro portal (DP) (12,5 mm vs 10,8 mm, p = 0,038) y mayor volumen esplénico (622 cc vs 400 cc, p = 0,008). En el análisis multivariado (OR; IC95%, p) la EB y el DP se relacionaron de forma independiente con la probabilidad de presentar VE. Todos los pacientes con un DP > 13 mm y un valor de EB > 45 kPa (9/9) tenían VE (VPP = 100%, S: 40%). Sin embargo, ningún paciente con DP = 13 mm y EB = 45 kPa (0/9) presentaba VE grandes (VPN = 100%, E: 40%).

Conclusiones: La combinación de elastografía en el bazo y ecografía abdominal permite identificar varices esofágicas y excluir varices grandes en el 40% de los pacientes evaluados. La validación de estos resultados permitiría reducir el número de endoscopias de seguimiento en pacientes con cirrosis.

P-58. EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA SAPROPTERINA A NIVEL HEPÁTICO Y SISTÉMICO EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DOBLE CIEGO CONTROLADO CON PLACEBO

E. Reverter Segura^a, F. Mesonero^b, S. Seijo^a, J. Martínez^b, J.G. Abraldes^a, B. Peñas^b, A. Berzigotti^a, J. Bosch^a, A. Albillos^b y J.C. García-Pagán^a

^aHospital Clínic de Barcelona, Laboratorio de Hemodinámica Hepática, Unidad de Hepatología. ^bHospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Madrid.

Introducción: Se ha sugerido que la tetrahidrobiopterina, cofactor de la sintasa de óxido nítrico (ON), podría ser útil en el tratamiento de la hipertensión portal (HTP) pues está disminuida en modelos animales de cirrosis y su administración aumenta la producción de ON hepático, mejora la disfunción endotelial y disminuye la presión portal. La sapropterina es un análogo sintético de tetrahidrobiopterina, que recientemente se ha aprobado para el tratamiento de la fenilcentonuria. El presente estudio evalúa los efectos hemodinámicos de sapropterina oral y su perfil de seguridad en pacientes con cirrosis e HTP.

Métodos: 40 pacientes con cirrosis e HTP clínicamente significativa (gradiente de presión venoso hepático = 10 mmHg, GPVH) fueron aleatorizados a recibir placebo (n = 21) o sapropterina (n = 19) en doble ciego durante 2 semanas (5 mg/Kg/día incrementado a 10 mg/kg/día en el día 8). La aleatorización se estratificó por el tratamiento previo con β-bloqueantes (24 sí, 16 no). Basalmente y a las 2 semanas de tratamiento, se realizó un estudio hemodinámico hepático (GPVH, flujo sanguíneo hepático con verde de indociana), cardio-pulmonar y sistémico, así como marcadores de disfunción endotelial (factor de von Willebrand, malondialdehído), función hepática y de seguridad.

Resultados: Tras el tratamiento no se observaron diferencias significativas en el GPVH en el grupo sapropterina ($16,0 \pm 4,4$ DE vs $15,8 \pm 4,7$ mmHg, NS) ni en el grupo placebo ($16,0 \pm 4,6$ vs $15,5 \pm 4,9$, NS), tanto en el análisis global como en el estratificado por el tratamiento β -bloqueante. El flujo y resistencia hepática, los parámetros hemodinámicos sistémicos, así como los marcadores de disfunción endotelial y de función hepática tampoco cambiaron tras el tratamiento. La sapropterina fue bien tolerada a las dosis utilizadas (ningún paciente requirió reducción o suspensión del fármaco). Los efectos adversos fueron leves y similares en ambos grupos.

Conclusiones: La sapropterina, análogo sintético oral de tetrahidrobiopterina, no ha demostrado un descenso de la presión portal en pacientes con cirrosis hepática e HTP a la dosis utilizada. El fármaco ha sido bien tolerado sin observarse efectos deletéreos sistémicos ni efectos adversos graves.

P-59. PROTEINURIA TRANSITORIA EN PACIENTES CON SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1 TRATADOS CON TERLIPRESINA Y ALBÚMINA

C. Elia, E. Rodríguez, R. Barreto, E. Solà, V. Arroyo y P. Ginès

Hospital Clínic de Barcelona, Unidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN), Universidad de Barcelona.

Introducción: Los efectos del tratamiento con terlipresina y albúmina sobre la función renal y circulatoria en los pacientes con síndrome hepatorrenal tipo 1 (SHR-1) se han investigado de forma extensa. Sin embargo, no existe información respecto al efecto del tratamiento sobre la excreción urinaria de proteínas. Recientemente un paciente con cirrosis y SHR-1 tratado en nuestra Unidad desarrolló una proteinuria marcada durante el tratamiento. Ello nos motivó a investigar si el tratamiento farmacológico del SHR-1 puede causar un aumento de la excreción urinaria de proteínas.

Objetivos: Evaluar los efectos del tratamiento con terlipresina y albúmina sobre la excreción urinaria de proteínas en pacientes con cirrosis y síndrome hepatorrenal tipo 1.

Métodos: Se evaluó una serie consecutiva de 29 pacientes con SHR-1 tratados con terlipresina y albúmina en nuestro centro. Aunque el análisis se realizó de forma retrospectiva, los datos clínicos y de laboratorio de todos los pacientes habían sido registrados de forma prospectiva en el momento del tratamiento. Los análisis de orina se realizaron antes de iniciar el tratamiento, a los días 3-4 y al final del tratamiento.

Resultados: La excreción urinaria de proteínas aumentó de forma significativa durante el tratamiento y regresó a valores próximos a los basales al finalizar el tratamiento (239 ± 151 , 675 ± 961 y 380 ± 459 mg/L, basal, día 3-4 y al final del tratamiento, respectivamente, $p = 0,001$). Cuatro de los 29 pacientes (14%) presentaron una excreción urinaria de proteínas superior a 1 g/día durante el tratamiento. No existió relación entre proteinuria y falta de respuesta al tratamiento. En efecto, 3 de los 4 pacientes con proteinuria superior a 1 g/día respondieron al tratamiento (creatinina sérica final $< 1,5$ mg/dL). Tampoco existió relación entre la proteinuria y las características basales de los pacientes o las dosis de terlipresina y albúmina administradas.

Conclusiones: Estos resultados indican que el tratamiento del SHR-1 con terlipresina y albúmina produce proteinuria transitoria, que en algunas ocasiones puede ser moderada. La detección de proteinuria durante el tratamiento del SHR-1 no debería hacer replantear el diagnóstico inicial. El efecto observado podría estar relacionado con el aumento de la presión de perfusión renal causado por la administración de terlipresina, aunque no puede descartarse la posibilidad de que el tratamiento ponga de manifiesto la existencia de una nefropatía parenquimatosa subyacente.

P-60. ENSAYO CLÍNICO PILOTO DE FASE 1-2 EN PACIENTES CIRRÓTICOS TRATADOS CON CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES AUTÓLOGAS: ANÁLISIS PRELIMINAR DE FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD A CORTO-MEDIO PLAZO

D. d'Avola^{a,c}, V. Fernández-Ruiz^b, F. Carmona de la Torre^c, M. Méndez^b, S. Carrillo^b, F. Prosper^d, E. Andreu^d, J.I. Herrero^{a,c}, M. Iñarriarregui^{a,c}, C. Fuertes^a, B. Sangro^{a,c}, J. Prieto^{a,c}, J.I. Bilbao^e y J. Quiroga^{a,c}

^aUnidad de Hepatología; ^bÁrea de Terapia Celular; ^cRadiología Clínica, Universidad de Navarra, Pamplona. ^dCentro Investigación Médica Aplicada (CIMA), Área de Hepatología y Terapia Génica, Pamplona. ^eCiberehd.

Introducción: Los resultados de diversos estudios clínicos sugieren un potencial efecto terapéutico de las células madre de la medula ósea administradas a pacientes con enfermedades hepáticas. Las células progenitoras endoteliales (EPC) de origen medular han demostrado favorecer la regeneración hepática y mejorar la supervivencia en modelos animales de hepatopatía aguda y crónica. Los objetivos de este ensayo clínico piloto de fase 1-2 son evaluar la seguridad (objetivo principal) y la eficacia y factibilidad (objetivos secundarios) del tratamiento con EPC autólogas en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

Métodos: El estudio fue aprobado por el CEIC de Navarra. Tras la obtención del consentimiento informado, se valoraron 14 pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B = 8). Después de la visita de selección, se procedió a la extracción de sangre medular (50 ml) para diferenciación en cultivo y selección de EPC, de acuerdo con el protocolo de producción anteriormente comunicado y aprobado por la AEMPS. Una vez superados los controles de calidad, el producto celular se suspendió en un volumen final de 50 ml y se infundió en arteria hepática mediante arteriografía. El periodo de seguimiento clínico, analítico y radiológico será de un año.

Resultados: Entre mayo de 2011 y septiembre de 2013 se valoraron 14 pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh $9 \pm 3,25$, MELD $17 \pm 7,25$, mediana \pm rango intercuartil). Dos de ellos salieron prematuramente del estudio y no se realizó la punción medular (un fallo de screening y un fallecimiento por causas no relacionadas con la hepatopatía). De los 12 pacientes restantes, en un caso se desestimó la infusión de EPC, porque el producto celular obtenido no cumplía los criterios exigidos con respecto al fenotipo celular. En otro caso, se requirieron dos extracciones de sangre medular por sospecha de contaminación bacteriana del producto. Globalmente, la factibilidad de la obtención de EPC ha sido del 91% y con una única punción medular del 84%. 11 pacientes recibieron el tratamiento. No se observaron complicaciones relacionadas con la extracción de sangre medular ni con la administración de EPC. Hasta el momento actual, de los 11 pacientes tratados, 7 tienen un seguimiento superior a 90 días tras la infusión de las células, sin que se hayan objetivado complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Conclusiones: Es posible obtener EPC de medula ósea autóloga, con una única punción medular, en pacientes con cirrosis hepática descompensada. En estos pacientes, la obtención de EPC y su administración por vía intra-arterial hepática no se asocian a acontecimientos adversos a corto-medio plazo.

P-61. LA ADMINISTRACIÓN PRECOZ DE TERLIPRESINA Y ALBÚMINA ES EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 1 ASOCIADO A SEPSIS

E. Rodríguez^{a,d}, C. Elia^{a,e}, E. Solà^{a,d}, R. Barreto^{a,d}, I. Graupera^{a,d}, X. Ariza^{a,d}, A. Andreatta^e, G. Pereira^{a,d}, M. Poca^{a,f}, J. Sánchez^{a,g}, M. Guevara^{a,d}, G. Soriano^{a,f}, C. Alessandria^e, J. Fernández^{a,d}, V. Arroyo^{a,d} y P. Ginès^{a,d}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^cInstituto Reina Sofía de Investigación en Nefrología (IRSN), Madrid. ^dLiver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona. ^eSan Giovanni Battista Hospital, Italia. ^fLiver Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^gHospital Parc Taulí, Sabadell.

Introducción y objetivos: En la actualidad la administración de terlipresina y albúmina es el tratamiento de elección del síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-1) clásico, no asociado a sepsis. Sin embargo, se desconoce si este tratamiento es también eficaz en el SHR-1 que ocurre en el contexto de una sepsis. Por este motivo, en el momento actual los pacientes con SHR-1 asociado a sepsis suelen ser tratados con terlipresina y albúmina cuando la sepsis se ha solucionado. No obstante, algunos pacientes fallecen antes de realizar el tratamiento por la progresión del SHR. Por tanto, el presente estudio fue diseñado como una prueba de concepto para evaluar los efectos del tratamiento precoz con terlipresina y albúmina sobre la función circulatoria y renal en pacientes con SHR tipo-1 y sepsis.

Métodos: Estudio prospectivo de 18 pacientes consecutivos que desarrollaron SHR-1 en el contexto de sepsis y en los que la función renal no mejoró en las primera 48 horas de tratamiento de la infección. Los pacientes en los que se produjo una mejoría espontánea del SHR-1 durante las primeras 48 horas no fueron incluidos en el estudio.

Resultados: La administración de terlipresina y albúmina produjo un aumento marcado de la presión arterial (75 ± 8 vs 83 ± 9 mmHg -media \pm DE-; $p = 0,001$) y una supresión de la hiperactividad de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático (actividad renina plasmática: $5,5 \pm 5$ vs 4 ± 6 ng/mL.h y norepinefrina plasmática: 787 ± 959 vs 387 ± 306 pg/mL; $p < 0,05$, respectivamente). Se consiguió una respuesta completa al tratamiento (definida como una disminución de la creatinina sérica $< 1,5$ mg/dL) en 12 de los 18 pacientes (67%) tratados. Además, los pacientes con respuesta al tratamiento presentaron una supervivencia a los 3 meses significativamente superior a la de los pacientes sin respuesta. Los pacientes no respondedores presentaron una frecuencia cardíaca significativamente inferior y una creatinina sérica y puntuación de Child-Pugh y MELD más elevados que los pacientes respondedores. Por otro lado, los pacientes no respondedores presentaron valores más elevados de la puntuación CLIF-SOFA (una puntuación descripta recientemente para evaluar la gravedad de la disfunción multiorgánica asociada a la cirrosis descompensada) en comparación con los respondedores (14 ± 3 vs 8 ± 01 , respectivamente $p < 0,001$). Un CLIF-SOFA = 11 tuvo un 92% de sensibilidad y 100% de especificidad en la predicción de la falta de respuesta al tratamiento. El tratamiento fue seguro y sólo un paciente requirió reducción de la dosis de terlipresina por efectos isquémicos.

Conclusiones: El tratamiento precoz con terlipresina y albúmina en pacientes con SHR tipo-1 que ocurre en el contexto de una sepsis activa es eficaz y seguro. La eficacia del tratamiento está muy relacionada con la gravedad de la enfermedad hepática y la disfunción multiorgánica.

P-62. LA CIRROSIS EXPERIMENTAL SE ASOCIA A UNA INFLAMACIÓN CRÓNICA DEL PERITONEO Y A UNA DISMINUCIÓN DE SU CAPACIDAD DE TRANSPORTE

V. Tubita^a, M. Coll^a, E. Solà^a, D. Blaya^a, I. Graupera^a, R. Farré^b, P. Sancho-Bru^a, V. Arroyo^a y P. Ginés^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Barcelona. ^bTranslational Research Center for Gastrointestinal Disorders, University of Leuven, Leuven, Bélgica.

Introducción: La cirrosis hepática se caracteriza por un estado proinflamatorio que afecta a diferentes órganos. Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado la posible existencia de inflamación a nivel del peritoneo, en ausencia de peritonitis, y si ésta podría afectar a su capacidad de transporte. El objetivo de nuestro estudio es investigar los cambios morfológicos y funcionales del peritoneo en la cirrosis experimental.

Métodos: Se incluyeron ratas con cirrosis y ascitis inducida por inhalación de CCl4 y ratas controles. Se analizó la expresión génica en el peritoneo por PCR cuantitativa. La morfología del peritoneo se estudió histológicamente. Para evaluar la inflamación y la angiogénesis se realizó inmunohistoquímica de iNOS, eNOS, VEGFR, ANGPT2. El grado de fibrosis se estudió con tinción de Sirius Red. El transporte activo se evaluó *in vivo* y *ex vivo* mediante la cuantificación del paso de dextrano FITC70 a través del peritoneo.

Resultados: El estudio histológico del peritoneo demostró un aumento del infiltrado inflamatorio y de la angiogénesis en la zona submesotelial. Mediante PCR cuantitativa se observó un aumento de la expresión de IL-6, TNFa y IL-10 peritoneal. La expresión proteica de iNOS, eNOS, VEGFR y ANGPT2 se encontró aumentada tanto en el peritoneo parietal como visceral de ratas cirróticas comparado con ratas controles. Asimismo, se observó un aumento de la fibrosis submesotelial que correlacionaba con el incremento de los niveles de inflamación y angiogénesis observados en las ratas cirróticas. El transporte activo a través del peritoneo parietal se evaluó calculando el paso (ml/min) de dextrano en ratas cirróticas ($n = 9$) y controles ($n = 5$). Los resultados *in vivo* indicaron un paso más rápido de dextrano a través del peritoneo parietal de las ratas controles comparado con las cirróticas ($p = 0,032$). Los resultados *ex vivo* mostraron la misma tendencia observada *in vivo*, sugiriendo una disminución del transporte en ratas cirróticas ($n = 6$) comparadas con ratas controles ($n = 6$).

Conclusiones: En la cirrosis experimental y en ausencia de peritonitis, el peritoneo muestra cambios morfológicos caracterizados por un aumento de la inflamación, la angiogénesis y la fibrosis. Estos cambios morfológicos se asocian a cambios funcionales del peritoneo, caracterizados por una disminución en su capacidad de transporte activo.

P-63. TRATAMIENTO CON TIPS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y TROMBOSIS PORTAL: EFICACIA Y COMPLICACIONES

A. Rincón Gatica, A. Giráldez Gallego, V. Nacarino Mejías, J.M. Alcívar Vásquez, J.M. Sousa Martín, M.T. Ferrer Ríos y J.M. Pascasio Acevedo

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: La trombosis portal (TP) se ha considerado clásicamente una contraindicación relativa para la colocación del TIPS. No obstante, actualmente se sabe que el TIPS, como tratamiento global de la hipertensión portal (HTP), puede ser seguro y eficaz en pacientes con TP, en los que la anticoagulación es inviable o ineficaz.

Objetivos: Conocer la eficacia y seguridad del TIPS en pacientes con TP: tasa de éxito en su inserción y en la obtención de la permeabilidad vascular; complicaciones derivadas del procedimiento y de la enfermedad hepática; y, supervivencia.

Métodos: Análisis retrospectivo de una serie de 21 pacientes con edad media de $57,2 \pm 10,8$ años, 18 (85,7%) varones. 18/21 eran cirróticos (alcohol 9, VHC 7, VHB 3, EHNA 4), con estadio de CP $6,9 \pm 1,3$ e índice de MELD $10 \pm 2,8$. Seis pacientes habían presentado previamente encefalopatía hepática (EH) y once hemorragia varicosa o ascitis. El 52,3% de los pacientes había sido sometido a terapia endoscópica erradicadora de varices. 14/21 pacientes fueron sometidos a terapia hipocoagulante (9 HBPM, 1 ACO y 4 ambos). El

diagnóstico se estableció mediante US-Doppler (52,4%), angio-TC (33,3%), angio-RM (4,8%) o angiografía (9,5%). El tronco principal de la porta estaba afectado en 15/21 pacientes (71,4%), la mesentérica superior en 12/21 (57,1%) y la esplénica en 3/21 (14,3%). La TP se consideró completa en el 42,9% y presentaba datos de cronidad en el 38,1% de los casos.

Resultados: La tasa de éxito en la inserción del TIPS fue del 95,2% (20/21). En estos 20 casos, el abordaje fue transyugular en 17 pacientes (85%), mixto (transyugular y transesplénico) en 2 (10%) y transparietohepático (portal) en uno (5%). Las prótesis más empleadas fueron de tipo recubierto, como único dispositivo (14 casos) o como eje para prolongar la derivación con una (3 casos) o dos (3 casos) prótesis adicionales no recubiertas. 5/20 pacientes fueron sometidos a una embolización vascular simultánea. Un paciente presentó un hemoperitoneo post-TIPS. La media de seguimiento tras el TIPS fue de $12,3 \pm 7,5$ (< 6: cinco; 6-12: cinco; > 12: diez) meses. La respuesta de la TP fue completa en 18/20 pacientes (90%) y parcial en dos. Se detectaron tres casos de disfunción del TIPS: una trombosis, una endotipsitis (ambas en los primeros seis meses) y una estenosis (a partir del sexto mes). 6/20 pacientes (30%) desarrollaron EH y 1/20 resangrado de origen varicoso (endotipsitis). Un paciente falleció de causa no hepática y otro fue trasplantado.

Conclusiones: El TIPS, en nuestra serie de casos seleccionados de pacientes cirróticos con TP, presenta una elevada tasa de éxito técnico, de respuesta completa y parcial y de supervivencia (mayor del 90%). No obstante, se trata de intervenciones complejas y laboriosas desde el punto de vista técnico en donde el porcentaje de complicaciones relacionadas con el procedimiento no es despreciable. Asimismo, la tasa de encefalopatía post-TIPS fue del 30%.

Enfermedad hepática por depósito de grasa

P-64. LA DIETA RICA EN GRASA DESCENDE LA ACTIVIDAD DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL CON LA PARTICIPACIÓN DE LA NADPH OXIDASA

J.A. Solís-Herruzo, P. Solís Muñoz, D. Fernández-Moreira, T. Muñoz-Yagüe e I. García Ruiz

Hospital Universitario 12 de Octubre, Centro de Investigación, Madrid.

Introducción: En estudios previos, mostramos que la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) está disminuida en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y en ratones ob/ob. Los objetivos de este estudio fueron a) determinar si la administración de una dieta rica en grasa (DRG) provoca en ratones cambios en la actividad de la CRM y b) determinar los mecanismos por los que se producen.

Métodos: Treinta ratones fueron distribuidos en 5 grupos: a) seis ratones alimentados con dieta estándar, b) 6 ratones alimentados con DRG, c) 6 ratones con DRG y tratados con 10 mg/Kg/día de melatonina, d) 6 ratones con DRG y tratados con 10 mg/Kg/día MnTBAP (análogo de superóxido dismutasa), e) 6 ratones con DRG y tratados con apocinina [inhibidor de NADPH oxidasa (NADPHox)]. Los tratamientos se hicieron por vía peritoneal durante 28 semanas. En el hígado de estos ratones estudiamos: histología, triglicéridos y ác. grasos libres, actividad de CRM, su ensamblaje (BN-PAGE) y sus subunidades (SDS-PAGE), estrés oxidativo (TBARS, GSH, aductos), daño oxidativo del ADN (8-OHdG), actividad de la NADPox. En hepatocitos (HepG2), monocitos (MONO-MAC-1) y células estrelladas (LX2), estudiamos los efectos de los ác. grasos sobre la actividad de la NADPHox y sobre la CRM.

Resultados: En los ratones con DRG, encontramos: 1) lesiones de esteatohepatitis no alcohólica y aumento de triglicéridos y ác. grasos libres; 2) aumento de la expresión genética de TNF α , IFN γ , MCP-1, caspasa-3, and colágeno a1(I), 3) descenso de la actividad de la CRM con disminución del ensamblaje de sus complejos y disminución de la cuantía de sus subunidades, 4) descenso de la expresión genética de las subunidades codificadas por el ADN mitocondrial y lesión oxidativa de este último ADN. 5) Los ratones con DRG tenían un aumento de la actividad de la NADPHox, de la expresión genética de sus componentes (p47, RAC-1, NOX2, p22) y de la fosforilación de p47 y RAC1. 6) el tratamiento de los ratones DRG con antioxidantes (melatonina, MnTBAP) o apocinina evitó los cambios provocados por la DRG. 7) La exposición de células HepG2, monocitos o LX2 a ácidos grasos saturados (palmítico, esteárico), no a insaturados (oleico), provoca un aumento de la actividad y de la expresión genética de la NADPHox y, en células HepG2, un descenso de la actividad de la CRM. Este descenso no se produce si se tratan las células HepG2 con apocinina.

Conclusiones: La DRG desciende la actividad de la CRM por reducir el ensamblaje de los complejos que forman esta cadena y la cuantía de sus subunidades. En ello interviene el estrés oxidativo ya que los antioxidantes reivierten estos cambios. La NADPH oxidasa es activada por los ác. grasos saturados y participa en el estrés oxidativo que altera la CRM.

P-65. LA ALTERACIÓN DEL FLUJO AUTOFÁGICO EN LOS HEPATOCITOS SE ASOCIA A UN INCREMENTO DEL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO Y DE LA APOPTOSIS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

A. González-Rodríguez^a, R. Mayoral^b, N. Agra^b, V. Pardo^a, O. Lo Iacono^c, L. Boscá^b, C. García-Monzón^d, P. Martín-Sanz^b y A.M. Valverde^a

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)-Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM), Madrid.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cSección de Aparato Digestivo, Hospital del Tajo, Aranjuez. ^dUnidad de Investigación Hepática, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid.

Introducción: Aunque en hepatocitos de ratones con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se ha observado una marcada alteración de la autofagia, un proceso intracelular que conduce a la degradación lisosomal de proteínas, lípidos y organelas alteradas, existen pocos datos sobre la potencial relación entre autofagia, estrés del retículo endoplásmico (RE) y apoptosis así como del estado funcional de la autofagia en el hígado de pacientes con EHGNA.

Objetivos: Determinar el nivel de autofagia, estrés del RE y apoptosis en el hígado de pacientes y de ratones con EHGNA así como analizar la relación funcional entre la autofagia, el estrés del RE y la apoptosis en hepatocitos humanos.

Métodos: Se estudiaron 49 pacientes con diagnóstico histológico de EHGNA, 26 con esteatosis simple (ES) y 23 con esteatohepatitis (EH), así como 34 pacientes con hígado normal (HN). También se analizó el tejido hepático de ratones alimentados con una dieta rica en grasas (HFD) así como de ratones alimentados con una dieta deficiente en metionina y colina (MCD). En todos los casos se determinó, por PCR a tiempo real (PCR), western blot (WB) e inmunofluorescencia (IF), el nivel de expresión hepática de un amplio panel de marcadores de autofagia y de estrés del RE. Con el fin de analizar en detalle la potencial relación funcional entre autofagia, estrés del RE y apoptosis, se determinó, por PCR, WB, IF y microscopía electrónica, la expresión de marcadores de autofagia, de

estrés del RE y de apoptosis en células hepáticas humanas (Huh7) cultivadas con ácido palmítico (AP) en presencia o no de rapamicina, un inhibidor de la vía mTOR que activa el flujo autofágico.

Resultados: La acumulación de mediadores moleculares de autofagia (p62 y LC3II) así como la cantidad de marcadores de estrés del RE (GRP78 y CHOP) fue significativamente mayor en el hígado de pacientes y de ratones con EH que en aquellos con ES y con HN. Un hallazgo interesante fue que el patrón de expresión de LC3II por IF sugería que la autofagia estaba disminuida solamente en los hepatocitos de pacientes y de ratones con EH. Por otro lado, en los hepatocitos Huh7 cultivados durante 24 horas con AP a 800 mM se observó una disminución del flujo autofágico paralelamente a un aumento del estrés del RE y de la apoptosis. En cambio, cuando las células Huh7 se incubaron simultáneamente con AP y rapamicina se observó una significativa inducción del flujo autofágico así como una significativa disminución del estrés del RE y de la apoptosis.

Conclusiones: La autofagia está disminuida en los hepatocitos de pacientes y de ratones con EH pero no en aquellos con ES y con HN. En hepatocitos humanos Huh7, sometidos a sobrecarga lipídica *in vitro*, se produce una marcada disminución del flujo autofágico conjuntamente con un aumento del estrés del RE y de la apoptosis. La activación del flujo autofágico por la rapamicina disminuye el estrés del RE y la apoptosis en hepatocitos humanos con sobrecarga lipídica.

P-66. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LAS DISTINTAS FORMAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA: ESTUDIO PROSPECTIVO DE UNA COHORTE POBLACIONAL

C. García Monzón^{a,b}, J. Vargas^b, J. Rodríguez de Cía^b, A. Sáez^b, J.L. Porrero^c, C. Sánchez-Cabezudo^c, O. Bonachía^c, M.J. Castillo^c, T. Alonso^c, E. Quirós^c, S. Villar^c, A. Marcos^c, B. Ramos^c, S. Soto Fernández^d, O. Lo Iacono^d y M.E. Miquilena^b

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bUnidad de Investigación Hepática, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid. ^cHospital Universitario Santa Cristina, Servicio de Cirugía General, Madrid. ^dSección de Aparato Digestivo, Hospital del Tajo, Aranjuez.

Introducción: Aunque se considera que la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la hepatopatía crónica más frecuente a nivel mundial, con estimaciones que varían entre el 3% y el 48%, la prevalencia de sus diferentes formas histopatológicas, la esteatosis simple (ES) y la esteatohepatitis (EH), no está bien definida en la población general debido a que se requiere una biopsia hepática para el diagnóstico de certeza.

Objetivos: Determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a las distintas formas histopatológicas de la EHGNA en una cohorte poblacional.

Métodos: Se analizó prospectivamente una cohorte compuesta por pacientes adultos que acudieron de forma consecutiva al Hospital Universitario Santa Cristina entre enero de 2011 y junio de 2013 para la realización de una colecistectomía laparoscópica programada por colelitiasis. Los criterios de inclusión fueron la firma de un consentimiento para la práctica de una biopsia hepática percutánea durante el procedimiento quirúrgico y una ingesta alcohólica inferior a 20 g/día en ambos sexos. Los pacientes con evidencia clínica y/o histológica de hepatopatía de otra etiología fueron excluidos. Todos los pacientes se caracterizaron desde un punto de vista antropométrico, metabólico y ecográfico, y la evaluación histológica se llevó a cabo por un único patólogo utilizando la clasificación de Kleiner.

Resultados: Se incluyeron 215 pacientes de los cuales 104 (48,4%) tenían un hígado histológicamente normal (HN) y 111

(51,6%) tenían criterios clínicos e histopatológicos de EHGNA. La prevalencia de ES fue del 41,4% y la de EH fue del 10,2%. Los sujetos con EHGNA, en comparación con aquellos con HN, tenían un índice de masa corporal (IMC) y de resistencia a la insulina (HOMA) más alto ($p < 0,001$ ambos) y presentaban con mayor frecuencia síndrome metabólico (SM) ($p < 0,001$). El 58,2% y el 18,2% de los sujetos de la cohorte global con SM tenían ES y EH, respectivamente. Asimismo, el 48,5% y el 16,5% de los obesos tenían ES y EH, respectivamente. Un dato interesante fue que el 10,3% de los sujetos no obesos pero con sobrepeso tenían EH. Se observó una significativa correlación ($\rho = 0,4$) entre el diagnóstico de EH y la GPT, el índice HOMA y la presencia de un patrón ecográfico compatible con hígado graso (PEHG). El análisis multivariado por regresión logística evidenció que los únicos factores significativamente asociados al riesgo de presentar ES o EH fueron el PEHG (odds ratio (OR): 12,70; IC95% 5,07-31,80) y el valor sérico de GPT > 40 UI/L (OR: 7,09; IC95% 1,45-34,61).

Conclusiones: La prevalencia de ES y de EH en una cohorte representativa de la población adulta de Madrid fue del 41,4% y del 10,2%, respectivamente. La presencia de un PEHG y de un valor sérico de GPT > 40 UI/L se asoció con una mayor probabilidad de ES o EH, sugiriendo que los sujetos con estos factores de riesgo deberían ser sometidos a una evaluación hepatológica completa, incluyendo eventualmente biopsia hepática.

P-67. PAPEL DE LAS ADIPOQUINAS Y CITOQUINAS EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA

I. Ranchal^{a,b}, R. Gallego-Durán^{a,b}, M.J. Pareja^{a,b}, M.C. Rico^{a,b}, C. García-Monzón^c, R. Andrade^d y M. Romero Gómez^{a,b}

^aHospital de Valme, Sevilla. ^bUnidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. ^cUnidad de Hepatología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) & CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dSección de Hepatología, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, CIBERehd, Málaga.

Objetivos: Determinar el papel de las adiponiquinas leptina, adiponectina y resistina, y las citoquinas CD163, IL-6, IL-10, TNF-a, TGF-b1 y FGF-21 en la progresión de la enfermedad hepática metabólica.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó 73 pacientes sometidos a biopsia hepática por sospecha de EGHNA. Las biopsias fueron revisadas por una única patóloga, valorando esteatosis, NAS score, esteatohepatitis y el estadiaje de fibrosis según Kleiner. Se analizaron mediante ELISA los niveles de leptina, adiponectina, resistina, CD163, IL-6, IL-10, TNF-a, TGF-b1 y FGF-21 y se correlacionaron con parámetros metabólicos e histopatológicos, utilizando el paquete estadístico SSPS v.22.

Resultados: Encontramos una correlación positiva de la resistina y los niveles de triglicéridos ($r = 0,243$; $p = 0,047$; $n = 67$), encontrando que los pacientes hipertrigliceridémica presentan mayores niveles resistina, que los pacientes con triglicéridos normales (6.412 ± 2.465 vs 5.288 ± 3.413 pg/mL; $p = 0,13$). La presencia de adiponectina presenta una marcada relación con el BMI ($r = 0,295$; $p = 0,014$; $n = 69$), encontrando en aquellos pacientes con sobre peso (BMI > 25), una reducción de los niveles de adiponectina (3.867 ± 2.525 vs 7.754 ± 10.426 ng/mL; $p = 0,173$). La leptina presenta una fuerte relación con el BMI ($r = 0,3$; $p = 0,006$; $n = 71$), siendo los sujetos obesos los que presentan niveles más elevados; datos que se relacionan directamente con HOMA-IR index ($r = 0,297$; $p = 0,045$; $n = 46$), siendo los pacientes con RI, los que presentan mayor rango dinámico de leptina (21.941 ± 19.2217 vs 14.017 ± 12.860 pg/mL; $p = 0,189$). IL10 y TNF-a se relacionan directamente con el proceso inflamatorio hepático, encontrando una correlación con la balonización hepatocitaria ($r = 0,321$; $p = 0,007$; $n = 70$) y ($r = 0,355$; $p = 0,003$; $n = 70$) respectivamente. Los niveles de leptina se

correlaciona con la fibrosis hepática ($r = 0,298$; $p = 0,012$, $n = 70$) al igual que FGF-21 ($r = 271$; $p = 0,02$; $n = 73$) detectando los mayores niveles de ambas citokinas en los procesos de fibrosis avanzada (F3-F4): leptina (26.058 ± 17.743 vs 14.352 ± 14.088 pg/mL; $p = 0,041$), FGF-21 ($1.08 \pm 1,07$ vs $0,3901 \pm 0,65$ ng/mL; $p = 0,003$). La adiponectina también se relaciona con la fibrosis hepática ($r = -0,278$; $p = 0,02$; $n = 70$), encontrando los niveles más elevados en estadios incipientes del proceso fibrótico (F0-F1) (5.813 ± 6.723 vs 3.084 ± 1.955 ng/mL; $p = 0,018$).

Conclusiones: La resistina es una citoquina implicada en el desarrollo del síndrome metabólico, IL10 y FNF-α están implicadas en los procesos inflamatorios como la degeneración balonizante y leptina, adiponectina y FGF-21 modulan la progresión de la fibrosis. Estas adiponquinas podrían ser dianas terapéuticas en el manejo de la enfermedad hepática metabólica.

P-68. EFECTO DEL FLAVONOIDE QUERCETINA SOBRE EL METABOLISMO LÍPIDICO EN CÉLULAS HUH7 CON PNPLA3 GENOTIPO GG

A. Rojas^{a,b}, I. Ranchal^{a,b}, M. García-Valdecasas^{a,b}, J.A. del Campo^{a,b}, S. Clément^c, F. Negro^c y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aHospital de Valme, Sevilla. ^bUnidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. ^cDepartamento de Patología Clínica, Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Ginebra, Suiza.

Objetivos: Estudiar como la quercetina modula el metabolismo lipídico y morfología de las vacuolas lipídicas en células con genotipo desfavorable (GG) para el desarrollo de EHGNA.

Métodos: La morfología de las vacuolas lipídicas (VL) se estudió por técnicas de imagen mediante tinción ORO (Oil Red O Sigma-Aldrich, GA11107), usando el microscopio confocal. El análisis de las imágenes se realizó usando el software MetaMorph Microscopy Automation & Image Analysis. Las células Huh7 se cultivaron en medio DMEM y se trataron con 50 µM y 100 µM de quercetina. Los niveles de expresión de los genes implicados en el metabolismo lipídico se analizaron mediante PCR. La concentración de proteínas relacionadas con el metabolismo lipídico se midió mediante western-blot.

Resultados: El tratamiento con quercetina modificó el volumen de las vacuolas lipídicas así como su distribución citoplasmática (volumen (µm³): Huh7: $1.295,1 \pm 466,9$; Huh7 + Quercetina 50 µM: $629,59 \pm 374,3$ ($p < 0,03$); Huh7 + Quercetina 100 µM: $520,87 \pm 123,28$ ($p < 0,003$)). Los niveles de expresión de los genes implicados en el metabolismo lipídico están modulados en presencia de quercetina a dosis 50 µM después de 48h de tratamiento (DGAT1: Huh7: $1 \pm 0,07$; Huh7 + Q 50 µM: $0,5 \pm 0,2$; FASN: Huh7: $1 \pm 0,13$; Huh7 +

Q 50 µM: $0,21 \pm 0,09$; MTP: Huh7: $1 \pm 0,4$; Huh7 + Q 50 µM: $0,345 \pm 0,23$; PPARG: Huh7: $1 \pm 0,16$; Huh7 + Q 50 µM: $1,28 \pm 0,02$; APOB: Huh7: $1 \pm 0,15$; Huh7 + Q 50 µM: $0,18 \pm 0,3$; PNPLA3: Huh7: $1 \pm 0,05$; Huh7 + Q 50 µM: $0,4 \pm 0,06$; ACC: Huh7: $1 \pm 0,07$; Huh7 + Q 50 µM: $0,39 \pm 0,4$; PI3K: Huh7: $1 \pm 0,1$; Huh7 + Q 50 µM: $3,53 \pm 0,5$; SREBP: Huh7: $1 \pm 0,08$; Huh7 + Q 50 µM: $0,52 \pm 0,13$). Los niveles de expresión de las proteínas MTP, FASN y DGAT1 valoradas por western-blot estaban disminuidos en presencia de quercetina (figura).

Conclusiones: La quercetina modifica el volumen de las vacuolas lipídicas, la expresión de genes y proteínas implicadas en el metabolismo lipídico, pudiendo interferir en el desarrollo de esteatosis hepatocitaria.

P-69. PAPEL DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO GRASO EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

P. Irizubieto Coz^a, M.T. Arias Loste^a, A. Domínguez Díez^b, A. López Useros^b, C. Santa Cruz^c, A. Estébanez^a, L. Álvarez^c, M. Mayorga Fernández^d, A. Azueta Etxebarria^d, C. Rodríguez de Lope^a, F. Casafont Morencos^a, M. López Hoyos^c y J. Crespo García^a

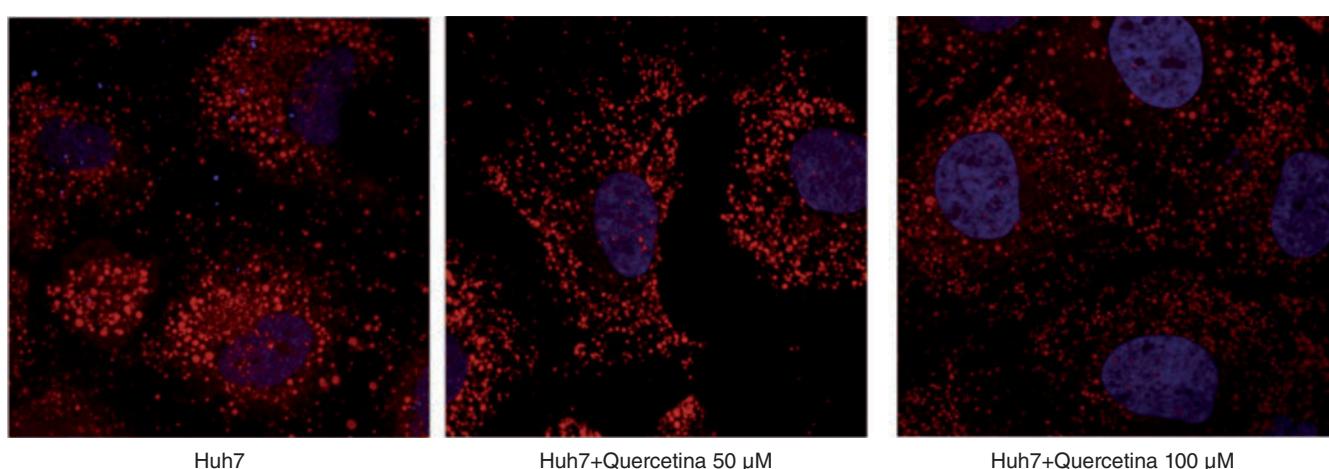
^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Fundación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander.

^bServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cServicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Fundación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander. ^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: En el estado inflamatorio crónico de bajo grado propio de la obesidad, se ha demostrado recientemente la participación de la inmunidad adaptativa, a la que pertenecen las células T reguladoras (Treg), que pueden contrarrestar el efecto de poblaciones pro-inflamatorias de linfocitos T como Th1 y Th17.

Objetivos: Analizar la asociación entre Treg y Th17 en sangre periférica y tejido hepático en pacientes con obesidad mórbida (OM) y el desarrollo de enfermedad hepática por depósito de grasa (EHG), así como su evolución al cabo de 6 meses de la cirugía bariátrica.

Métodos: Analizamos de forma prospectiva el porcentaje de células Treg (CD4+CD25highFOXP3+) y Th17 (CD4+CD161+CCR6+IL17+) en sangre periférica (SP) mediante citometría de flujo en 36 pacientes con obesidad mórbida antes de someterse a cirugía bariátrica y en 15 controles sanos. Tras 6 meses de la cirugía, en 28 de estos pacientes se analizaron nuevamente el porcentaje de Treg y



Th17 en sangre periférica. En las biopsias hepáticas obtenidas durante la cirugía, se efectuó una extracción celular mecánica y se determinó mediante citometría la intensidad media de fluorescencia (IMF) de las Treg (CD4+CD45+CD25highCD127lowFOXP3+) y de las Th17 (CD4+CD161+CCR6+IL17+). En todos los casos se realizó estudio anatomo-patológico hepático para determinar la existencia o no de EHDG de acuerdo a la clasificación de Brunt.

Resultados: Histología hepática: 36% presentaron un grado variable de infiltrado inflamatorio (esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), el 30,6% mostraron una esteatosis simple, en el 19,4% el hígado es normal y en el 14% de los casos no se pudo efectuar un adecuado estudio histológico. En los pacientes con OM, el porcentaje de Treg en sangre periférica fue significativamente menor que en los sujetos del grupo control ($2,21 \pm 1,31$ vs $3,33 \pm 1,04$; $p = 0,003$). No observamos diferencias significativas cuando estratificamos a los pacientes en función del tipo de patología hepática (esteatosis simple vs EHNA; $p = 0,17$), pero sí existe una tendencia clara a ser mayor este porcentaje en el caso de la esteatosis simple. El porcentaje de células Th17 en los pacientes con OM es discretamente mayor que en los sujetos del grupo control ($0,80 \pm 2,01$ vs $0,17 \pm 0,27$; $p = 0,13$). A nivel intrahepático, aquellos con EHNA presentan una menor IMF de Treg que aquellos con esteatosis ($1,77 \pm 0,45$ vs $2,06 \pm 0,82$), al igual que en el caso de la IMF de las Th17 ($1,21 \pm 0,63$ vs $1,45 \pm 0,22$). A los 6 meses de la cirugía bariátrica se evaluó nuevamente el porcentaje de Treg en SP, siendo éste significativamente mayor a los 6 meses ($3,36 \pm 1,15$ vs $2,08 \pm 1,48$; $p = 0,002$), y de Th17, siendo en este caso menor a los 6 meses ($0,7 \pm 1,03$ vs $1,13 \pm 2,44$; $p = 0,005$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que tanto las células Treg como las Th17 pueden estar implicadas en el desarrollo de EHNA en pacientes con obesidad mórbida.

P-70. EXPRESIÓN Y FUNCIÓN DE LOS TLRS EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

M.T. Arias Loste^a, P. Irizubieto Coz^a, A. Puente Sánchez^a, A. Domínguez Díez^b, A. López Useros^b, C. Santa Cruz^c, A. Estébanez^a, D. San Segundo^c, M. Mayorga Fernández^d, E. Fábrega García^a, M. López Hoyos^c y J. Crespo García^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Fundación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander.

^bServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cServicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Fundación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander. ^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: El aumento en la prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA) es paralela a la epidemia de obesidad. La obesidad está relacionada con un estado inflamatorio crónico de bajo grado que se caracteriza por la activación de vías de señalización de diferentes elementos dentro de la inmunidad innata.

Objetivos: Evaluar las diferencias en el perfil de expresión y la funcionalidad de los receptores tipo Toll (TLR) en obesos mórbidos (OM) antes y después de la cirugía bariátrica y correlacionar estos resultados con la progresión de la EHNA.

Métodos: Analizamos de forma prospectiva, la expresión de TLRS en sangre periférica y su función, tras la estimulación de las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) con ligandos específicos, mediante citometría de flujo en 30 OM antes y tras 6 meses de la cirugía bariátrica y en 10 controles sanos. Adicionalmente, tanto antes como a los 6 meses de la cirugía, se determinaron diferentes parámetros analíticos, incluyendo la vitamina D, y los niveles de la

proteína de unión al lipopolisacárido (LBP) mediante ELISA. Las biopsias hepáticas obtenidas durante la cirugía se clasificaron en función de la presencia o ausencia de EHNA según la clasificación de Brunt.

Resultados: En los OM comparados con los controles sanos encontramos una menor expresión de TLR4 en células B ($p = 0,01$), mayor producción de IL1, IL6 y TNF tras la estimulación de PBMCs en respuesta a los ligandos específicos de TLR4, 2 y 7, y mayores niveles de LBP ($p < 0,0001$). Según la histología hepática, encontramos una mayor expresión de TLR4 en células T en los pacientes con algún grado de inflamación comparados con aquellos sin ella ($p = 0,01$). Además, observamos una tendencia a una mayor producción de citoquinas tras la estimulación con el LPS (ligando específico de TLR4) en pacientes con esteatohepatitis. No obstante, no encontramos diferencias en cuanto al LBP; y los niveles más bajos de vitamina D se asociaron con esteatosis pero no con esteatohepatitis. A los seis meses de la cirugía, la expresión de TLR4 en células T aumentó significativamente ($p = 0,01$), así como la producción de IL1 e IL6 ($p = 0,01$). El incremento en el TLR4 fue correlacionado con un aumento en la glucemia ($r = 0,705$; $p = 0,005$) y una tendencia a mayores niveles de triglicéridos y LBP, y menores niveles de HDL.

Conclusiones: Nuestros resultados señalan la importante función del TLR4 en el desarrollo de EHNA en OM. El aumento en la expresión y función de TLR4 a los seis meses de la cirugía probablemente se deba al estado proinflamatorio secundario a las condiciones lipolíticas derivadas de la pérdida de peso. Los pacientes con un mayor aumento en la expresión de TLR4 presentan mayores niveles de LBP y peor evolución clínica en términos de metabolismo glucémico y lipídico. Por tanto, nuestros datos sugieren un papel del TLR4 en la patogenia y pronóstico de la EHNA, así como una posible vía terapéutica modulando el LPS.

P-71. VALORACIÓN DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO DEL INTESTINO DELGADO Y PRODUCTOS DE LA TRASLOCACIÓN BACTERIANA EN SANGRE PERIFÉRICA Y SU RELACIÓN CON EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA

F. Domper^a, A. Gil Rendo^b, S. Illescas^c, A. Hernández Albújar^a, M. Alonso Lablanca^a, C. Cabrera^d, B. Menchén^b, F. Martín Dávila^e, C. Murillo^e, M. Adán^a, R. Patón^a, J. Martín Fernández^b y B. López Viedma^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Cirugía General;

^cServicio de Microbiología; ^dServicio de Bioquímica; ^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Introducción: El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un componente del síndrome metabólico y la causa más frecuente de enfermedad hepática en nuestro medio. En pacientes con obesidad mórbida la prevalencia del HGNA alcanza el 80%. Se ha propuesto que el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) y la traslocación bacteriana a través de la pared intestinal se relaciona con el HGNA, tanto en su forma inicial de esteatosis simple (ES) como en una fase más avanzada de esteatohepatitis (EHNA). El objetivo de este trabajo ha sido estudiar en pacientes con obesidad mórbida e HGNA la relación entre SBID y la traslocación bacteriana intestinal medida con los niveles en sangre periférica de lipopolisacárido (LPS) y la proteína de unión al LPS (LBP) con el índice de EHNA y el grado de depósito de grasa en hígado.

Métodos: Se incluyeron de forma consecutiva pacientes con obesidad mórbida ($IMC = 40 \text{ kg/m}^2$ o $> 35 \text{ kg/m}^2$ asociado a comorbilidades) previo a su intervención de cirugía bariátrica. Los criterios de exclusión fueron: biopsia hepática normal, otras causas de en-

fermedad hepática o atrofia de la mucosa duodenal. Se realizó una gastroscopia para aspirado duodenal y posterior cultivo, con toma de biopsias duodenales y extracción de sangre venosa para estudio de hepatopatía, LPS y LBP. Los valores que se consideraron patológicos fueron 1.000 UFC/mL (SBID), LPS > 5 EU/mL y LBP > 10 mg/mL. La biopsia hepática se realizó durante la intervención quirúrgica. El depósito de grasa se cuantificó en tres grados (1: 5-33%; 2: 34-66%; 3: > 66%) y el índice de EHNA = 4 puntos se consideró patológico (rango entre 0 y 8 puntos).

Resultados: Se incluyeron inicialmente 71 pacientes, aunque 26 fueron excluidos por tener una biopsia hepática normal. Cuarenta y cinco pacientes tenían por tanto HGNA. Dieciocho varones, edad media: 45,88 años (22-69) y media de IMC: 47,81 kg/m² (37-58). El 25% tuvieron SBID medido con un método sensible y específico como el cultivo del aspirado duodenal. Grado de esteatosis: 20/17/8. Índice de EHNA = 4 en casi la mitad de los pacientes. Se observó significación estadística entre niveles de LBP y SBID con el grado de esteatosis ($p < 0,05$ y $p = 0,077$, respectivamente). No existió relación estadística con el índice de EHNA, aunque por la distribución de los valores sí hubo una tendencia a su asociación. Los niveles de LPS no guardaron ninguna relación con el grado de esteatosis o el índice de EHNA.

Conclusiones: En pacientes con obesidad mórbida existe relación entre fenómenos de traslocación bacteriana medidos con niveles en sangre periférica de LBP y el SBID, con el grado de esteatosis hepática. La relación de estos con el índice de EHNA probablemente se alcance en estudios con mayor número de pacientes.

P-72. ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA DE LEPTINA Y ADIPONECTINA EN TEJIDO ADIPOSO BLANCO, VISCERAL Y SUBCUTÁNEO DURANTE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA (EHGNA) EN LA OBESIDAD MÓRBIDA

A. Carazo^a, J. García Rubio^b, M. Caba Molina^c, L. Sanjuán^a, T. Caballero^{c,d}, A. Gila^{a,d}, J.A. Muñoz Gámez^a, A. Membriques^e, M. de la Mata^{d,f}, A. Cázar^b, A. Martín^a, A. Ruiz-Extremera^{d,g} y J. Salmerón^{a,d}

^aUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI); ^bUnidad de Cirugía; ^cUnidad de Anatomía Patológica; ^dUnidad de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^eCIBER enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^fUnidad de Cirugía; ^gUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: En obesidad, los niveles séricos de leptina se incrementan en proporción al índice de masa corporal, mientras que los de adiponectina se reducen. Sin embargo, el descenso de adiponectina se ha relacionado, más que con el grado de obesidad en sí, con la presencia de alteraciones metabólicas asociadas a obesidad. La EHGNA es la principal patología hepática asociada a obesidad. La prevalencia de EHGNA se relaciona con incrementos en los niveles de leptina y con descensos en los de adiponectina. El objetivo de nuestro trabajo es analizar, en tejido adiposo visceral y subcutáneo de obesos mórbidos, los niveles de expresión de leptina y adiponectina, en relación a la presencia y progresión de la EHGNA.

Métodos: Estudio prospectivo de 106 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 anatómopatólogo, según la puntuación de Kleiner. Los niveles de expresión genética, en tejido graso, de leptina y adiponectina se estimaron por PCR a tiempo real (en unidades relativas a 3 genes housekeeping). El intervalo de confianza del coeficiente de correlación de Pearson se calculó mediante el estadístico Z.

Resultados: Los pacientes se clasificaron en 4 grupos: Grupo 1: 29 pacientes sin EHGNA (27,3%); Grupo 2: 36 pacientes con EHGNA sin inflamación (34%); Grupo 3: 23 pacientes con probable esteatohepatitis (21,7%); Grupo 4: 18 pacientes con esteatohepatitis (17%). En el conjunto de los pacientes, la expresión de ambas hormonas fue superior en superior en tejido subcutáneo respecto al visceral (24,3 vs 13,0 para leptina y 87,61 vs 71,67 para adiponectina, $p < 0,001$). Respecto a la presencia y progresión de la EHGNA, el tejido adiposo visceral mostró incrementos significativos para leptina (desde 10,6 en grupo 1 hasta 16,26 en grupo 4, $p < 0,01$) y tendencia al descenso en la expresión de adiponectina (desde 83,4 en grupo 1 hasta 61,29 en grupo 4, $p < 0,1$). En contraste, el tejido subcutáneo no mostró variaciones en la expresión de leptina, mientras que la adiponectina descendió con la progresión de la EHGNA (desde 100,2 en grupo 1 hasta 78,0 en grupo 4, $p < 0,01$). En el conjunto de los pacientes, el coeficiente de correlación de Pearson, para los niveles de expresión de ambas hormonas, fue significativamente inferior en tejido adiposo visceral que en subcutáneo: 0,489 (0,321-0,626) vs 0,781 (0,688-0,843). El coeficiente de correlación se redujo en ambos tejidos con la progresión de la EHGNA, aunque sin significancia.

Conclusiones: Nuestros datos ofrecen nuevas perspectivas sobre la influencia del tejido adiposo en el desarrollo de la EHGNA. Partiendo del concepto de que leptina y adiponectina tienen una función parcialmente sinérgica, nuestros datos sugieren que, durante el desarrollo de la EHGNA, el tejido graso visceral altera su función con más intensidad que el subcutáneo.

P-73. POBRE RESPUESTA A LA VACUNA DE LA HEPATITIS B (VHB) EN RATAS CON SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA (EHDG)

J.A. Ortega Sánchez^a, M. Hernández-Guerra^a, N. Hernández-Álvarez^a, A. de Vera^b, F. Díaz-Flores^b, B. Abrante^a, J. González-Paredes^a, F. Díaz^c y E. Quintero^a

^aUnidad de Hígado, Servicio de Aparato Digestivo; ^bLaboratorio Central; ^cServicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Introducción: La enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) es la enfermedad hepática crónica más prevalente. Según las actuales guías clínicas de manejo del VHB, la vacuna se debe ofrecer en estos pacientes para evitar un daño hepático sobreñadido. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con EHDG presentan síndrome metabólico y este puede reducir la eficacia de la vacuna contra el VHB. El objetivo del presente estudio fue evaluar y caracterizar la respuesta inmunogénica de la vacuna contra el VHB en un modelo experimental de EHDG asociada al síndrome metabólico.

Métodos: Ratas Sprague-Dawley macho fueron alimentadas con pienso enriquecido en grasas (DEG, Harlan TD #06414, $n = 32$) o pienso estándar como dieta control (DC, $n = 16$) durante 4 semanas. Posteriormente se administró la vacuna del VHB (Engerix-B®, 4 µg/0,2 ml, i.m) o solución salina, con extracción de una muestra de sangre antes y 3 semanas después. La presencia de síndrome metabólico se evaluó mediante control del peso, presión arterial sistémica, niveles de lípidos, glucemia y test de tolerancia a la glucosa. La EHDG fue caracterizada mediante técnicas histológicas convencionales. La inmunogenicidad al VHB se evaluó por detección de anti-HBs por RIA, y determinación de proliferación de linfocitos T con caracterización de subpoblaciones de linfocitos tipo CD4+, CD8+, CD3+ y CD45+ mediante citometría de flujo. Las muestras se compararon con U-Mann-Whitney y el test de Wilcoxon para muestras apareadas. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para los distintos CD+ y los títulos de anti-HBs.

Resultados: Las ratas alimentadas con DEG mostraron obesidad, hipertensión arterial, hiperglucemia, dislipemia y resistencia insulínica (síndrome metabólico), junto con presencia de esteatosis hepática. Los títulos de anti-HBs aumentaron después de la vacuna contra el VHB de forma significativa en ratas controles ($0,08 \pm 0$, vs $41,78 \pm 32,46$ mUI/ml, $p = 0,01$), en contraste con las ratas con DEG ($0,07 \pm 0,02$ vs $3,30 \pm 2,34$ mUI/ml, $p = 0,05$). En general las ratas con DEG, en comparación con ratas con DC, mostraron una respuesta inmunogénica inferior a la vacuna contra el VHB ($3,30 \pm 2,34$ vs $41,78 \pm 32,46$ mUI/ml, $p = 0,02$). Se observó una fuerte correlación entre las distintas subpoblaciones de linfocitos T dentro de los grupos ($r = 0,88$, $p < 0,001$). Sin embargo, no se encontró correlación entre las distintas subpoblaciones y los títulos de anti-HBs después de una sola dosis de la vacuna contra el VHB.

Conclusiones: Las ratas con EHDG y síndrome metabólico muestran una respuesta inmunogénica atenuada frente a la vacuna del VHB. Esta falta de respuesta no parece estar asociada a una población de linfocitos T específica. Nuestros resultados sugieren que la eficacia a la vacuna del VHB podría ser menor en EHDG y síndrome metabólico. Queda pendiente de estudio, si dosis adicionales de refuerzo lograría mejorar la respuesta inmunogénica.

Enfermedades colestásicas

P-74. EL ÁCIDO URSODEOXICÓLICO NEUTRALIZA LA APOPTOSIS INDUCIDA POR BILIRRUBINA Y ÁCIDO LITOCÓLICO EN CÉLULAS OSTEOBLÁSTICAS

S. Ruiz-Gaspá^{a,c}, M. Dubreuil^{a,c}, A. Combalia^c, P. Peris^{a,c}, A. Monegal^c, N. Guañabens^{a,c} y A. Parés^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^cUnidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: La osteoporosis asociada a la colestasis crónica se caracteriza por una baja formación ósea y un aumento de la resorción en distintas fases de la enfermedad hepática. El ácido ursodeoxicólico (UDCA) contrarresta los efectos negativos de la bilirrubina y el ácido litocólico (LCA) en la viabilidad, proliferación y mineralización osteoblástica. El UDCA es un agente anti-apoptótico en distintos tipos celulares pero este efecto no ha sido analizado en células óseas.

Objetivos: Analizar si la bilirrubina y el LCA inducen apoptosis en los osteoblastos y si el UDCA tiene efecto anti-apoptótico sobre estas células.

Métodos: Los experimentos se realizaron en osteoblastos primarios humanos (hOB), la línea celular de osteosarcoma humano Saos-2 y la línea celular de hepatocarcinoma HepG2. Las células se trataron a diferentes tiempos con camptotecina como agente pro-apoptótico, y UDCA, LCA y bilirrubina. La apoptosis se determinó con la cuantificación de la fragmentación de DNA, citometría de flujo (annexin V-FITC labeling), cuantificación de la actividad caspasa-3 y expresión génica de Bcl-2-associated X protein (BAX) como gen pro-apoptótico, y BCL2 y BCL2-like 1 protein (BCL2L) como genes anti-apoptóticos.

Resultados: El LCA (10 μ M) y la bilirrubina (50 μ M) inducen significativamente apoptosis según la cuantificación de la fragmentación del DNA (4,7 y 3,7 veces de inducción, respectivamente, $p < 0,001$), con resultados similares observados por citometría de flujo y actividad caspasa-3 en Saos-2 y hOB. El UDCA (10 μ M) reduce el efecto de la camptotecina (0,5 μ M) un 61%, ($p < 0,001$) y contra-

rresta los efectos apoptóticos del LCA y la bilirrubina determinados por fragmentación de DNA (56% y 60%, respectivamente, $p < 0,001$), citometría y actividad de la caspasa-3 en Saos-2, con efectos menores en hOB. El UDCA (10 μ M) disminuye la expresión génica de BAX (75%), y aumenta la expresión génica de BCL2L (10 veces $p < 0,01$), y neutraliza el aumento de la expresión génica de BAX ($p < 0,01$) y la disminución de la expresión génica de BCL2L ($p < 0,01$) inducida por LCA y bilirrubina.

Conclusiones: La bilirrubina y el ácido litocólico inducen apoptosis en células osteoblásticas. El ácido ursodeoxicólico tiene un claro efecto anti-apoptótico disminuyendo la apoptosis ocasionada por estas dos substancias aumentadas en la colestasis. Estos resultados sugieren que el ácido ursodeoxicólico puede tener efectos beneficiosos, neutralizando la disminución de la formación ósea en pacientes con colestasis.

P-75. TOCOFERSOLAN EN NIÑOS CON COLESTASIS CRÓNICA

G. Muñoz Bartolo, L. Hierro Llanillo, E. Frauca Remacha, A. de la Vega Bueno, C. Camarena Grande, M.D. Lledín Barbancho, M.C. Díaz Fernández y P. Jara Vega

Hospital La Paz, Unidad de Hepatología, Madrid.

Introducción: En niños con colestasis crónica se observa malabsorción de vitamina E. La suplementación con acetato alfa-tocoferol no siempre consigue la normalización de los niveles. Una alternativa es tocofersolan, preparado hidrosoluble de alfa-tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS).

Objetivos: Evaluar la eficacia de TPGS en niños colestáticos, con hipovitaminosis E a pesar de recibir alfa-tocoferol.

Métodos: Estudio de 22 niños con hipovitaminosis E (en tratamiento con alfa-tocoferol), convertidos a TPGS en el período 2010-13. Los diagnósticos eran S. Alagille (n: 9), atresia biliar (n: 5), colestasis idiopática (n: 4), defecto de MDR3 (n: 2), defecto de BSEP (n:1) y defecto de a-1-antitripsina (n: 1); la mediana de edad fue 13 meses (3-76). Fueron analizados 3 momentos (M) previos al cambio de fármaco (M 1-3) y los 3 posteriores (M4-6). Las determinaciones en cada momento fueron: vit E (normal 7-15 μ g/ml), cociente vitE/colesterol (VN: 6-12), vit A (VN: 0,3-0,6 μ g/ml), RBP, cociente vitA/RBP (VN: 0,8-1,2), prealbúmina, vit D (ng/ml) y bioquímica (GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, colesterol). Los parámetros de colestasis no se modificaron significativamente en el estudio. En M previo al cambio, medianas: colesterol 313 mg/dl (112-1.251), bilirrubina 9 mg/dl (1,5-22,6), GGT 805 UI/l (70-4.242). Tras la conversión a TPGS, colesterol 330 (114-1.500), bilirrubina 9,7 (1,5-21,4), GGT 841 (61-2.265). La dosis media de alfa-tocoferol recibida era 378 mg/día (20-1.200), 39 mg/kg/día. La dosis de TPGS en la conversión fue 17 mg/Kg/día. La dosis de vitA no cambió a lo largo del estudio, la de vit D fue modificada en 50% niños según niveles.

Resultados: 1) Vitamina E. Todos tenían nivel bajo, en M3: media $4,7 \pm 3,1$ μ g/ml; mediana 3,4 (0,7-12,1). El nivel aumentó significativamente tras TPGS, en M4: media $15,1 \pm 7,6$ μ g/ml; mediana 14,2 (5,9-29,6). 2) Cociente vit E/colesterol. Todos tenían cociente bajo en M3: $1,4 \pm 1,3$; mediana 1 (0,3-5,9). El cociente aumentó tras TPGS pero la mayoría no obtuvo la relación adecuada (M4: $4,2 \pm 2,7$; mediana 3,8). 3) Vitamina A y cociente A/RBP. No hubo cambios significativos tras la conversión. Vit A M3: $0,4 \pm 0,25$; M4: $0,45 \pm 0,35$. Cociente vit A/RBP M3: $0,85 \pm 0,47$; M4 $0,89 \pm 0,48$. 4) Vitamina D. Hubo aumento tras el cambio, pero pudo estar relacionado con modificaciones de dosis. M3: mediana 13 (2-69); M4: 27,5 (2-156).

Conclusiones: En niños colestáticos con hipovitaminosis E en tratamiento con alfa-tocoferol, la conversión a tocofersolan mejoró significativamente los niveles de vitamina E y el cociente vitamina

E/colesterol. La dosis prefijada de TPGS fue insuficiente para alcanzar cociente E/colesterol adecuado.

P-76. COLESTASIS TÓXICAS CON MANIFESTACIONES DE AUTOINMUNIDAD: ¿DESPRIERTAN LOS FARMACOS LA COLANGIOPATÍA AUTOINMUNE?

A. Ortega Alonso^a, I. Medina Cáliz^{a,b}, A. González Jiménez^{a,b}, M. Robles Díaz^{a,b}, J. Calle Calle^a, B. García Muñoz^a, G. Soriano Pastor^a, E.M. Román Abal^c, C. Fernández Sánchez^d, J.M. Navarro Jaraboe^e, M. Romero Gómez^{f,g}, H. Hallal^h, N. Hernándezⁱ, F. Bessone^j, M.I. Lucena González^{a,b} y R.J. Andrade Bellido^{a,b}

^aServicio de Farmacología Clínica y Unidad de Hepatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cDepartamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ^dHospital de Torrecárdenas, Servicio de Farmacia, Almería. ^eHospital Costa del Sol, Unidad de Digestivo, Málaga. ^fHospital Nuestra Señora de Valme, CIBERehd, Sevilla. ^gUnidad de Gestión Medico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. ^hHospital Morales Meseguer, Servicio de Aparato Digestivo, Murcia. ⁱHospital de Clínicas, Clínica de Gastroenterología, Montevideo, Uruguay. ^jHospital Provincial del Centenario, Unidad de Gastroenterología, Rosario, Argentina.

Introducción y objetivos: La colangiopatía autoinmune es una entidad a medio camino entre la hepatitis autoinmune (HAI) y la cirrosis biliar primaria (CBP). Los fármacos pueden precipitar una HAI. La colestasis tóxica con evidencia de reactividad inmune no ha sido caracterizada específicamente hasta el momento actual; Una proporción de casos de colangiopatía autoinmune “idiopática” podrían estar precipitados por fármacos. Nuestro objetivo fue analizar las colestasis de origen tóxico con autoanticuerpos positivos (AA+) y caracterizar su fenotipo y los agentes causales implicados.

Métodos: Se compararon los datos demográficos y parámetros clínico-bioquímicos de una cohorte de pacientes diagnosticados de hepatotoxicidad (DILI) con patrón colestásico o mixto y AA+ (ANA, ASMA) frente a aquellos con AA-, todos ellos incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad.

Resultados: Se incluyeron 247 casos de DILI colestásico, 39 presentaron AA positivo. No se encontraron diferencias en la presencia de manifestaciones de hipersensibilidad, ictericia, necesidad de hospitalización, distribución por sexos ni enfermedades subyacentes, salvo hipertensión arterial, más frecuente en el grupo AA+ 57% vs a 31% ($p = 0,019$). Los pacientes con AA+ eran de edad más avanzada (media 63 años vs 57 años; $p = 0,03$). Los fármacos más frecuentemente causantes del DILI fueron amoxicilina clavulánico (38% en el grupo AA+ y 33% en el grupo AA-) seguido de ibuprofeno (5% y 3%), azatioprina (5% y 2%) y atorvastatina (5% y 2%). El grupo de colestasis con AA positivos tuvo unos niveles más elevados de AST, con una media de $4,3 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) vs $3,7 \times$ LSN ($p = 0,008$) y un pico de bilirrubina menor $6,5 \pm 4,7$ vs $8,7 \pm 7,8$ mg/dL ($p = 0,023$). No se encontraron diferencias significativas en los valores de ALT y FA.

Conclusiones: La colestasis tóxica autoinmune posee un fenotipo distintivo, aunque los agentes causales son similares a la colestasis sin manifestaciones de autoinmunidad. Se necesitan estudios adicionales para determinar si los fármacos podrían ser precipitantes de una parte de los casos de colangiopatía autoinmune “idiopática”.

Financiación: Agencia Española del Medicamento (AEMPS), FIS PI12-00620. CIBERehd por ISCIII.

P-77. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE NEOPLASIAS EXTRAHEPÁTICAS EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA: ESTUDIO COMPARATIVO EN DOS CENTROS EUROPEOS

L. Caballería^{a,b}, N. Cazzagon^c, A. Spinazzè^c, A. Floreani^c, A. Reig^b, I. Franceschet^c, V. Baldo^d, A. Buja^d, P. Furlan^d y A. Parés^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

^cDepartamento de Cirugía, Oncología y Gastroenterología;

^dDepartamento de Medicina Molecular, Sección de Salud Pública, Universidad de Padua, Italia.

Introducción: La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica de supuesta patogenia autoinmune, con anomalías de la inmunidad humoral y celular. Existen hipótesis sobre un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia en pacientes con alteraciones de la inmunidad, y existe una información limitada y resultados divergentes sobre la prevalencia/incidencia, supervivencia y factores de riesgo para desarrollar neoplasias en la CBP. También se desconoce si existen diferencias geográficas.

Objetivos: Analizar la incidencia/prevalencia, factores de riesgo y la supervivencia de los pacientes con CBP que desarrollan neoplasias extrahepáticas (NE) y su comparación en dos centros europeos.

Métodos: El análisis se realizó en dos cohortes de pacientes con CBP de dos centros (361 de Padua, Italia y 397 de Barcelona, España) seguidos durante un período medio de $7,7 \pm 7$ años y $12,2 \pm 7$ años respectivamente. La incidencia de la NE se comparó con los datos de incidencia estimada de la IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer). Se registraron las características demográficas y los factores asociados con el desarrollo de tumores (género, edad, consumo de alcohol, tabaquismo, y predisposición familiar). El análisis de supervivencia se comparó con la supervivencia esperada predicha por el modelo de la clínica Mayo.

Resultados: 72 pacientes (35 de Padua y 37 de Barcelona) desarrollaron NE. La prevalencia de cáncer fue similar en Padua (9,7%) y Barcelona (9,4%). La incidencia de la NE también fue similar (855,0 vs 652,9 por 100.000 paciente-año, respectivamente, $p = ns$ [IC95% -0,002 a 0,006]). La incidencia global de NE en la población estudiada fue similar a la incidencia esperada en las mismas zonas geográficas (observada/esperada ratio = 1,18 [IC95% 1,0 a 1,2]). La mayor edad fue el único factor asociado con el desarrollo de la NE. Al analizar las dos series por separado, la NE se asoció con un mayor riesgo de predisposición familiar en Padua. La supervivencia fue similar en aquellos pacientes con una o sin NE (29,2 y 33,4 años, respectivamente, $p = ns$). La supervivencia real fue similar a la estimada según por el modelo pronóstico de la clínica Mayo.

Conclusiones: En los pacientes con cirrosis biliar primaria la prevalencia / incidencia de neoplasias extrahepáticas es similar en Italia y España, y no es diferente a la observada en la población general. La edad avanzada es el único factor de riesgo asociado con un cáncer extrahepático en la cirrosis biliar primaria, y la aparición de cáncer durante el curso de la enfermedad no influye en la historia natural ni en la supervivencia.

P-78. EFECTOS DE LA DIÁLISIS CON ALBÚMINA SOBRE EL PERFIL METABOLÓMICO DEL PRURITO DE LA COLESTASIS

A. Parés^{a,b}, M. Pérez-Cormenzana^c, A. Díaz^{a,b}, R. Mayo^c, A. Castro^c y A. Mas^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^cOWL Genomics, Bilbao.

Introducción y objetivos: El prurito es un síntoma común e incapacitante en los pacientes con enfermedades colestásicas, que en

ocasiones sólo mejora mediante diálisis con albúmina (MARS). La patogenia del prurito es desconocida y recientemente se ha observado un perfil lipídico y de ácidos biliares en los pacientes con prurito colestásico. En este estudio se evalúan los cambios en el perfil metabolómico antes y después de tratamiento mediante diálisis con albúmina, con el fin de identificar metabolitos relacionados con la patogenia del prurito.

Métodos: Se obtuvieron muestras de suero de antes y después de tratamiento con MARS y del dializado de albúmina de 9 pacientes (7 mujeres) con prurito refractario relacionado con la colestasis (7 cirrosis biliar primaria, 1 colestasis recurrente benigna y 1 colestasis por rechazo de trasplante). La extracción de los metabolitos se llevó a cabo mediante el fraccionamiento de las muestras en grupos de especies con propiedades fisicoquímicas similares. Todas las muestras fueron asignadas al azar 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: Se identificaron más de 470 metabolitos y el perfil fue claramente y significativamente distinto de los controles sanos. El análisis de los componentes principales no diferenció entre los sueros antes y después del tratamiento. Se observó un descenso de la mayoría de metabolitos, y de forma significativa ($p < 0,05$) de esteroides (ST), n-acil ethanolaminas (NAE), 1-éter, 2-acilglicero-fosfoetanolamina (MEMAPE) y bases esfingoides libres. Se observó un descenso significativo de los ácidos biliares primarios ($p = 0,04$), a expensas de los conjugados con taurina y glicina, y también un descenso, aunque no significativo, de los ácidos biliares secundarios. Los aminoácidos se mantuvieron sin cambios notables excepto un descenso de cistina, taurina y tirosina y un aumento de glutamina. Además de estos metabolitos, se observó un descenso muy significativo ($p < 0,01$) de sulfato de pregnenolona, un isómero de sulfato de androsterona, y de los glicerofosfolípidos PE(18:2e/20:4) (MEMAPE09) y PC(36:3e) (MEMAPC15_MEMAPC16). También se constató un descenso significativo de kinurenina. Cuatro (taurina, cistina, kinurenina y ácido glicocólico) de los 28 metabolitos que disminuyeron en el suero tras el tratamiento, estaban particularmente elevados en el dializado de albúmina, así como los ácidos biliares.

Conclusiones: La diálisis con albúmina ocasiona un descenso de metabolitos especialmente de algunos fosfolípidos, ácidos biliares primarios y esteroides. Este análisis metabolómico identifica un panel de biomarcadores que podría participar y contribuir en el conocimiento de la patogenia del prurito de la colestasis.

Hepatitis víricas

P-79. LA INTERLEUQUINA-7 NO EVITA LA APOPTOSIS DE LOS LTC-VHC ESPECÍFICOS DURANTE LA INFECCIÓN PERSISTENTE POR VHC

E. Moreno-Cubero, S. García-Garzón, J. Miquel, E. Sanz de Villalobos, A. Lázaro, A. González-Praetorius, C. Perna y J.R. Larrubia

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

Introducción y objetivos: La IL-7 participa en múltiples mecanismos implicados en el control infección virales no-citopáticas. Para abordar el potencial papel de IL-7 en la restauración de la reactividad de los LTC-VHC específicos durante la infección crónica, se estudió in-vitro la capacidad proliferativa de estas células tras el encuentro antigenico cuando fueron tratadas con IL-7 en función del grado de control viral.

Métodos: Se estudiaron pacientes HLA-A2+ con VHC genotipo 1 y se clasificaron en: Grupo 1: Infección resuelta y Grupo 2: Infección persistente. Para cuantificar los LTC-VHC específicos se obtuvieron CMSP y se tiñeron con un anticuerpo monoclonal anti-CD8 y con los complejos pentaméricos HLA-A2/péptido. La proliferación de los LTC-VHC específicos se estudió en presencia y ausencia de IL-7 y de z-VAD-fmk. Se midieron los niveles de Bim, Mcl-1 y CD127. Todas las células teñidas se analizaron por citometría de flujo.

Resultados: La expresión de CD127 en las células CD8+pentamer+ fue menor en el grupo 2 (MFI: 14,4) que en el grupo 1 (MFI: 26,0) ($p = 0,002$). En el grupo 2 la proliferación de los LTC-VHC específicos tras el encuentro antigenico fue menor (46%) que en el grupo 1 (80%) ($p < 0,006$). La capacidad proliferativa de estas células mejoró significativamente en el grupo 2 tras bloquear la apoptosis con z-VAD-fmk (60%) ($p = 0,025$), pero no tras el tratamiento con IL-7 (37%) ($p > 0,05$). La diferencia en la expresión Mcl-1/Bim fue mayor en el grupo 1 (MFI: 149) que en el grupo 2 (MFI: 37,8) ($p = 0,016$). La expresión de Bim aumentó tras el encuentro antigenico en el grupo 2 ($p = 0,028$), pero no en el grupo 1 ($p > 0,05$). El diferencia Mcl-1/Bim y la expresión de CD127 se correlacionó de forma negativa con la carga viral ($r = -0,60$; $p = 0,014$ y $r = -0,63$; $p < 0,001$).

Conclusiones: Durante la infección persistente por VHC, la reactividad de los LTC-VHC específicos está dañada debido a un desequilibrio entre Bim y Mcl-1 y presentan un fenotipo CD127low. La reactividad de estas células puede ser restaurada tras el bloqueo de la apoptosis intrínseca, pero no mediante tratamiento con IL-7.

P-80. UN DESCENSO DE CARGA VIRAL MAYOR QUE 3 LOG EN LA SEMANA 12 DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA SE CORRELACIONA CON LA RESTAURACIÓN DE LA RESPUESTA CELULAR CITOTÓXICA ESPECÍFICA

E. Moreno-Cubero, S. García-Garzón, J. Miquel, E. Sanz de Villalobos, A. Lázaro, A. González-Praetorius, C. Perna y J.R. Larrubia

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

Introducción y objetivos: Durante el tratamiento anti-VHC con PEG-interferón-a2b y ribavirina, un descenso en la carga viral (CV) en la semana 12 (s12) de tratamiento es un factor predictivo de respuesta al mismo y puede estar relacionado con la respuesta citotóxica específica para el VHC. Para contestar esta pregunta, se estudió la frecuencia de linfocitos T citotóxicos (LTC)-VHC específicos y su reactividad, de acuerdo con la CV, en la s12 del tratamiento.

Métodos: Se estudiaron un total de 32 pacientes HLA-A2+ con hepatitis crónica por VHC genotipo-1. Se obtuvieron CMSP en las semanas 0, 12 y 24 de tratamiento y post-tratamiento. La respuesta LTC-VHC específica fue estudiada ex-vivo y tras estimulación específica in-vitro, usando complejos pentaméricos. Las muestras se clasificaron en 2 grupos de acuerdo con el descenso de CV en la s12 de tratamiento (grupo 1: > 3log, grupo 2: < 3log). La frecuencia y capacidad de proliferación tras el encuentro antigenico fue comparada entre ambos grupos.

Resultados: La respuesta virológica sostenida (RVS) global fue 58%. (Grupo 1: 81% RVS; Grupo 2: 0% RVS ($p < 0,001$)). La variación en la frecuencia de LTC-VHC específicos en la s12 del tratamiento se correlacionó con la dinámica de la CV entre la s0 y la s12 ($p = 0,015$ $r = 0,354$). En ambos grupos se observó una frecuencia de LTC-VHC específicos basal similar. En el grupo 1 el porcentaje de muestras con LTC-VHC específicos detectables en la s12 y post-tratamiento fue mayor (48%, 45%) que en el grupo 2 (5%, 0%) ($p = 0,015$ y $p = 0,003$). Durante y después del tratamiento, el porcentaje de muestras con proliferación de LTC-VHC específicos fue ma-

yor en el grupo 1 (50%, 45%) que en el grupo 2 (0% y 25%) ($p = 0,003$).

Conclusiones: Una intensa bajada de la CV en la s12 del tratamiento con PEG-interferon-a2b/ribavirina se correlaciona con una restauración de la respuesta citotóxica VHC específica, y esta puede estar implicada en conseguir una RVS.

P-81. TENOFOVIR EN LA PROFILAXIS DE LA REACTIVACIÓN DEL VHB EN PACIENTES ANTI-HBC POSITIVOS CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA TRATADOS CON RITUXIMAB: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO (ESTUDIO PREBLIN)

M. Buti^a, R. Morillas^b, M.L. Manzano^c, M. García-Retortillo^d, M.L. Gutiérrez^e, L. Martín^f, M. Prieto^g, E. Suárez^h, F. Geaⁱ, M. Rodríguez^j, J.M. Zozaya^k, J. López^l, M. Gómez^m, M.A. Simónⁿ, L.E. Morano^o, A. Pardo^o y R. Esteban^a

^aHospital Vall d'Hebron, Unitat d'Hepatologia, Barcelona.

^bHospital Germans Trias i Pujol, Unitat d'Hepatologia, Badalona.

^cHospital 12 de Octubre, Madrid. ^dHospital del Mar, Unitat d'Hepatologia, Barcelona. ^eFundación Hospital Alcorcón, Unidad de Hepatología, Madrid. ^fHospital de Donostia, Unidad de Hepatología, San Sebastián. ^gHospital La Fe, Unidad de Hepatología, Valencia. ^hHospital de Valme, Sevilla. ⁱHospital La Paz, Unidad de Hepatología, Madrid. ^jHospital Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo. ^kHospital de Navarra, Pamplona. ^lHospital Ramón y Cajal, Servicio de Hematología, Madrid. ^mHospital de Getafe, Madrid. ⁿHospital Clínico Lozano Blesa, Unidad de Hepatología, Zaragoza. ^oHospital do Meixoeiro, Vigo. ^oHospital Joan XXIII, Unitat d'Hepatologia, Tarragona.

Introducción: La prevalencia de AgHBs y anti-HBc es del 0,7 y el 8,7%, respectivamente en nuestro medio. En estos pacientes existe riesgo de reactivación grave del VHB al recibir tratamiento inmunosupresor con rituximab (RTX). La profilaxis con lamivudina reduce sin eliminar el riesgo de reactivación por lo que es importante valorar la eficacia y seguridad de antivirales más potentes como tenofovir (TDF).

Objetivos: Comparar la eficacia de la profilaxis con TDF versus observación en pacientes anti-HBc positivo y AgHBs negativo tratados con RTX por neoplasia hematológica.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, abierto y multicéntrico con grupos paralelos. Los pacientes anti-HBc positivo con ADN-VHB negativo fueron aleatorizados antes del inicio de RTX a recibir TDF u observación durante 18 meses, con visitas y analítica cada 2 meses. Se definió la reactivación del VHB por elevación de ADN-VHB = 1 log10 UI/ml sobre la basal y/o reaparición del AgHBs. Los pacientes con ADN-VHB detectable al inicio no fueron aleatorizados y se trataron profilácticamente con TDF.

Resultados: Hasta el momento se han evaluado 69 pacientes incluyéndose 50 pacientes en el estudio. Se ha realizado un análisis preliminar de los 6 primeros meses de seguimiento. En este periodo 4 pacientes han abandonado el estudio, 3 por muerte relacionada con la enfermedad hematológica y uno por efecto adverso, todos ellos antes de la visita de los 2 meses. El análisis preliminar de eficacia comprende 25 pacientes, que basalmente eran AgHBs negativo, anti-HBc positivo, 66% varones, mediana de 70 años (rango 31-86), y presentaban como neoplasias hematológicas más comunes el linfoma no Hodgkin (62%) y la leucemia linfoides crónica (29%). Tres pacientes presentaban ADN-VHB detectable (promedio 183 UI/ml) en el momento basal. Estos 3 pacientes no fueron aleatorizados y recibieron TDF en régimen abierto. Los 22 pacientes restantes fueron aleatorizados, 11 pertenecían al grupo tratado con TDF y 11 al grupo observación. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento respecto a

las variables sociodemográficas y de tipo de neoplasia hematológica. El número de reactivaciones del VHB reportadas en ese periodo en el grupo tratado con TDF ($n = 14$) fue de 0 (0%), mientras que en el grupo de observación ($n = 11$) fue de 2 (18%; $p = 0,2$). La reactivación se identificó en la visita de los 4 meses (por elevación de la ADN-VHB = 1 log10 UI/ml sobre la basal, sin que se produjera sero-reversión del AgHBs) y en ambos casos fueron rescatadas con TDF, mostrando ADN-VHB indetectable en la visita de los 6 meses.

Conclusiones: Los resultados del análisis intermedio muestran que el 18% de los sujetos anti-HBc positivo tratados con RTX presentan reactivación del VHB. La administración de TDF previene en todos los casos la reactivación del VHB. El aumento en el número de pacientes y los datos derivados de su seguimiento hasta los 18 meses después de iniciado el tratamiento con RTX permitirá confirmar estos resultados preliminares.

P-82. HEPATITIS E: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

S. Lens^a, L. Mensa^b, M. Gambato^b, X. Torras^c, J. Muñoz^d, J. Costa^e, M. Navasa^f, S. Pérez del Pulgar^b y X. Forns^a

^aServicio de Hepatología; ^bUnidad de Hepatitis, Hospital Clínic de Barcelona. ^cSección de Hepatología, Departamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^dSalud Internacional; ^eServicio de Microbiología; ^fUnidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS.

Introducción: El virus de la hepatitis E (VHE) es el causante de un elevado número de hepatitis en el mundo. En los últimos años se ha descrito un creciente número de casos "autóctonos" en países desarrollados y de infección crónica en pacientes inmunodeprimidos. La IgM permanece elevada unas 4 semanas tras la infección aguda mientras que la IgG puede persistir años. El periodo de viremia es variable (4-6 semanas) pero no se disponen de técnicas comerciales para la detección de ARN-VHE.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el patrón epidemiológico y clínico de la infección por VHE en un hospital de tercer nivel en un área urbana de Barcelona entre 1/1/2011-1/8/2013.

Métodos: Se recogieron 392 solicitudes por sospecha de VHE (50% del Servicio de Hepatología). Se realizaron serologías (IgM e IgG ELISA) y determinación de ARN-VHE en todos los casos; se procedió al genotipado en aquellos casos ARN-VHE positivos.

Resultados: Se detectaron 9 casos de hepatitis E aguda: 5 en pacientes trasplantados (3 hepático, 2 renal) y 4 en individuos inmunocompetentes. Todos los pacientes excepto uno estaban infectados por el genotipo 3, a pesar de que tres de los pacientes inmunocompetentes presentaban antecedente de viaje a zona endémica para VHE. En cuatro pacientes trasplantados la infección evolucionó a cronicidad, por lo que se inició tratamiento con ribavirina y se logró la negativización del ARN-VHE y la normalización del perfil hepático en todos ellos. Los 4 pacientes inmunocompetentesclararon espontáneamente el virus pero uno de ellos, de edad avanzada y sin factores de riesgo epidemiológicos, desarrolló una neutropenia severa seguida de un shock séptico con desenlace mortal.

Conclusiones: En nuestra área, la mayoría de infecciones por el VHE son de adquisición autóctona (genotipo 3). En los casos en los que se produce la cronificación de la enfermedad en contexto de inmunosupresión, la administración de ribavirina es eficaz y segura para lograr el aclaramiento del virus. Aunque poco frecuentes, se pueden desarrollar manifestaciones extrahepáticas graves, (como la neutropenia severa) en el contexto de la infección por VHE.

P-83. MONOTERAPIA CON TENOFOVIR FRENTE A LAMIVUDINA MÁS ADEFOVIR EN PACIENTES CON FRACASO PREVIO A LAMIVUDINA RESCATADOS CON LA COMBINACIÓN LAMIVUDINA MÁS ADEFOVIR: ANÁLISIS INTERMEDIO DEL ENSAYO CLÍNICO TENOSIMP-B

F. Jorquerá^a, J.M. Pascasio^b, E. Fraga^c, J. Fuentes^d, M. García-Elizé^e, G. Sánchez-Antolín^f, J.L. Calleja^g, E. Molina^h, S. Tomé^h, L. Bonetⁱ, M.A. Blanco^j, M.L. García-Buey^k, J. Salmerón^l, J.A. Pons^m, J.M. Gonzálezⁿ y M.I. Rodríguezⁿ

^aComplejo Hospitalario de León, Unidad de Hepatología. ^bHospital Virgen del Rocío, Unidad de Hepatología, Sevilla. ^cHospital Reina Sofía, Córdoba. ^dHospital Miguel Servet, Zaragoza. ^eHospital La Fe, Unidad de Hepatología, Valencia. ^fHospital Río Hortega, Valladolid. ^gHospital Puerta de Hierro, Unidad de Hepatología, Madrid. ^hComplejo Hospitalario de Santiago, Unidad de Hepatología. ⁱHospital Son Espases, Baleares. ^jHospital General Universitario Gregorio Marañón, Sección de Hepatología, CIBERehd, Madrid. ^kHospital de la Princesa, Madrid. ^lHospital San Cecilio, Unidad de Hepatología, Granada. ^mHospital Virgen de la Arrixaca, Unidad de Hepatología, Murcia. ⁿHospital Clínico Universitario de Valladolid. ^oHospital Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo.

Introducción: Hasta la fecha no se ha publicado ningún ensayo clínico que compare la eficacia de la combinación lamivudina más adefovir (LAM+ADV) frente a la monoterapia con tenofovir (TDF) en pacientes con fracaso previo a LAM y viremia indetectable bajo tratamiento con LAM+ADV.

Métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, multicéntrico, de no inferioridad, con grupos paralelos en 14 centros españoles. Los criterios de inclusión fueron: enfermedad hepática compensada, fracaso previo a LAM, rescate con LAM+ADV y ADN VHB indetectable durante al menos un año. La variable principal fue la proporción de pacientes con ADN VHB indetectable durante el año de seguimiento. También se evalúa la función renal y la adherencia al tratamiento. Se realizaron controles clínicos, bioquímicos y virológicos cada 3 meses.

Resultados: Se aleatorizaron 53 pacientes, 26 en el grupo TDF y 27 en el grupo LAM + ADV. La mayoría (81%) varones, mediana de 57 años (rango 32-84) e IMC promedio de 27,2 kg/m². Todos, excepto uno, fueron HBeAg negativo en el momento del inicio del estudio. La edad y el IMC fueron similares en ambos grupos; la proporción de mujeres fue superior en el grupo TDF (28%) que en el grupo LAM + ADV (11%) [p = 0,09, NS]. Hasta septiembre de 2013, 45 pacientes habían completado el año de seguimiento, entre los que hay 4 abandonos (3 en LAM + ADV y 1 en TDF). No se ha observado ningún episodio de ADN VHB detectable en ningún paciente. La ALT permaneció estable y por debajo de 30 U/l en ambos grupos. El estudio cierra el seguimiento del último paciente en diciembre de 2013. Ambos tratamientos presentaron a tiempo basal un promedio de

fosfatemia de 2,8 mg/dl, creatininemia de 0,9 mg/dl y filtrado glomerular (FG, por MDRD) de 90 y 96 ml/min/1,73 m² para TDF y LAM + ADV, respectivamente (NS). Los cambios respecto a la basal en fosfatemia y FG se recogen en la tabla. Los pacientes identificados como altamente adherentes a los 6 meses fueron un 91% y 89% (NS) y a los 12 meses un 89% y 86% para TDF y LAM + ADV (NS) respectivamente (tabla).

Conclusiones: La simplificación del tratamiento con TDF ha mostrado en este análisis preliminar no ser inferior respecto a LAM+ADV en pacientes con fracaso previo a LAM. El análisis definitivo de los datos permitirá confirmar o no esta no inferioridad, así como otros aspectos relevantes como la seguridad renal y la adherencia al tratamiento.

P-84. ESTUDIO RETROSPETIVO Y TRANSVERSAL PARA EVALUAR LAS PRÁCTICAS Y LOS RESULTADOS DEL CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS (ESTUDIO REBIB-I)

M. García-Retortillo^a, J. Villaverde^a, B. Sampedro^b, J. Cabezas^b, A. Pardo^c, S. Montoliu^c, T. Salmand^c, M.P. Lisbona^d, J. Maymó^d, E. Graell^e, B. Dalmau^e, J. Inciarte^f, R. Sanmartí^f, J. Crespo^b y R. Solà^a

^aHospital del Mar, Unitat d'Hepatologia, Barcelona. ^bHospital Marqués de Valdecilla, Servicio de Digestivo, Santander. ^cHospital Joan XXIII, Unitat d'Hepatologia, Tarragona. ^dHospital del Mar, Servicio de Reumatología, Barcelona. ^eHospital Parc Taulí, Unitat d'Hepatologia, Sabadell. ^fHospital Clínic de Barcelona, Servicio de Reumatología.

Introducción: En España la prevalencia de HBsAg positivo sería de alrededor del 0,7% en la población general mientras que la prevalencia de sujetos con HBsAg negativo y anticuerpo anti-HBc positivo estaría alrededor del 8,9%. No hay estudios que confirmen si estos datos de prevalencia son aplicables a los pacientes con enfermedades reumatólogicas. En cuanto al cribado del VHB, se ha comunicado mediante encuestas entre reumatólogos que el 75% de ellos lo realizan de forma apropiada aunque se desconoce este dato en pacientes reales.

Objetivos: Evaluar la presencia de marcadores de infección por VHB en pacientes con enfermedades reumatólogicas antes de iniciar el tratamiento con agentes biológicos y/o otras terapias inmunomoduladoras, así como conocer las prácticas de cribado que realizan los reumatólogos españoles antes de iniciar estos tratamientos inmunosupresores.

Métodos: Estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico implicando servicios de reumatología y/o hepatología españoles. Se estima la inclusión de 1.000 pacientes con patología reumatólogica.

Resultados: Análisis intermedio en 713 pacientes que han completado los datos mínimos requeridos para evaluar las variables principales del estudio. La mediana de edad fue de 57 años (rango 19-90), siendo la mayoría mujeres (66%), con procedencia mayoritaria española (91%) seguido de países de América Latina (6%). Las enfermedades reumatólogicas más prevalentes fueron artritis reumatoide (63%), artropatía psoriásica (21%) y espondiloartropatías (12%). El uso de anti-TNF se reportó en 377 (53%) pacientes siendo etanercept, adalimumab e infliximab los más empleados. El uso del anti-CD-20 rituximab fue reportado en 19 pacientes. El HBsAg estuvo disponible en 515 pacientes, siendo positivo en 4 (0,8%). El anti-HBc estuvo disponible en 434 pacientes, de los que 35 (8,1%) fueron positivos para este marcador y negativos para HBsAg. El 62,5% de los pacientes con datos de serología (431/690) disponían de cribado del VHB de acuerdo a las guías al uso, mediante HBsAg y anti-HBc. De los 39 pacientes con algún marcador serológico positivo de in-

Tratamiento/parámetro de seguridad renal	Fosfatemia (dif. basal) (mg/dl)		Filtrado glomerular (dif. basal) (ml/min/1,73 m ²)	
	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
ADV + LAM	+0,10 (n = 19)	+0,06 (n = 13)	-3,55 (n = 21)	-7,01 (n = 14)
TDF	-0,01 (n = 17)	+0,08 (n = 15)	-3,28 (n = 20)	-0,92 (n = 18)
p*	0,42	0,96	0,79	0,29

*Mediante pruebas U-Mann-Whitney TDF vs LM + ADV.

fección por VHB el 15% (6) fue derivado al especialista de digestivo (3 con HBsAg+ y 3 con anti-HBc+/HBsAg-). Ninguno de estos pacientes con algún marcador positivo recibió como tratamiento rituximab o infliximab. Se identificaron 3 pacientes que habían recibido tratamiento antiviral oral (0,6%), todos ellos con HBsAg positivo, y uno de ellos en relación a la reactivación del VHB. Este paciente había sido tratado con etanercept, corticoides y antimaláricos. La reactivación se trató con tenofovir.

Conclusiones: Los resultados preliminares de este estudio confirman en esta subpoblación de pacientes reumatólogicos los datos de prevalencia reportados en la población general española de 2004, tanto para HBsAg (0,8 vs 0,7%) como anti-HBc (8,1 vs 8,9%). La tasa de cribado apropiado del VHB en esta subpoblación de pacientes reumatólogicos (62,5%) ha resultado algo inferior al apuntado por estudios previos basados en encuestas a reumatólogos (75%).

P-85. SUBTIPADO DE ALTA RESOLUCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA Y FILOGENIA

J. Quer^{a,b,c}, J. Gregorio^{a,d}, F. Rodríguez-Frías^{a,b,c}, M. Buti^{a,b,c}, A. Madejón^{a,e}, S. Pérez del Pulgar^{a,f}, D. García-Cehic^{a,b}, R. Casillas^b, M. Blasib^b, M. Horns^{a,b}, D. Tabernero^{a,b}, M. Álvarez-Tejado^d, J.M. Muñoz^d, M. Cubero^{a,b}, R. Esteban^{a,b,c}, J. Guardia^{a,b,c}, J. García-Samaniego^{a,e}, X. Forns^{a,f}, J.I. Esteban^{a,c} y CIBERehd Viral Hepatitis Group

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bHospital Vall d'Hebron, Unitat d'Hepatologia, Barcelona. ^cUniversitat Autònoma de Barcelona. ^dRoche Diagnostics S.L, Sant Cugat del Vallès. ^eHospital Carlos III, Liver Unit, Madrid. ^fUnidad de Hepatitis, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS.

Introducción: El virus de la hepatitis C (VHC) se clasifica en siete genotipos (G1 al G7), y de al menos 67 subtipos dentro de estos genotipos, y que se enumeran mediante minúsculas a-z. Estudios recientes sugieren que el subtipo va a ser uno de los factores más importantes de predicción de respuesta a los nuevos tratamientos libres de interferón. En este sentido, la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) a combinaciones con nuevos inhibidores de acción directa (DAAs) puede variar entre un 7% y un 45%, dependiendo del subtipo, debido a la diferente barrera genética de estos. Además, estudios recientes demuestran que el tipo de respuesta virológica, se ve alterada si el paciente está infectado por más de un subtipo a la vez (infección mixta). Las técnicas de genotipado comerciales más usadas, Genotype 2.0 System de Siemens (Versant/Siemens) y Real-time PCR HCV Genotypell assay de Abbott (Rt-PCR/Abbott), son capaces de genotipar en la gran mayoría de casos, pero su capacidad de subtipar está muy limitada.

Métodos: En este trabajo hemos evaluado la secuenciación masiva usando el 454/GS-Junior para el subtipado del VHC. Para ello hemos usado un grupo de muestras bien caracterizado (82 muestras genotipo 1 y 32 muestras difíciles de clasificar mediante LiPA de primera generación).

Resultados: Los resultados de secuenciación masiva y filogenia molecular se han comparado con las dos técnicas comerciales, usando la secuenciación directa del producto de PCR por Sanger como método de referencia. Los resultados muestran una concordancia absoluta entre el subtipado de alta resolución y la secuenciación por Sanger en el subtipado 1a y 1b. En cambio, las dos técnicas comerciales fueron incapaces de subtipar el 16% de muestras de genotipo 1 (13 de 82). Un resultado interesante fue que una muestra de subtipo 1b según Sanger y ambas técnicas comerciales resultó ser una infección mixta 1b (43%) + 3a (35%) + 1a (22%), tal

como determinó el subtipado de alta resolución. Respecto a las 32 muestras genotipo no-1, de nuevo se observó una concordancia absoluta entre Sanger y 454/GS-Junior en 28 de las 32 muestras (88%). En cuatro muestras, el subtipado con 454/GS-Junior identificó infección mixta por dos subtipos diferentes. Las dos técnicas comerciales fueron incapaces de subtipar a la inmensa mayoría de muestras. El subtipado de alta resolución basado en filogenia molecular de centenares o miles de secuencias, resuelve el subtipado del VHC con máxima precisión y además, permite detectar y cuantificar infecciones mixtas. Al dar como resultado un alineamiento de secuencias permite la comprobación, y además la reclasificación en caso de cambios futuros, para lo cual tan solo se requiere repetir la filogenia frente a las nuevas secuencias de referencia.

Conclusiones: Con el desarrollo de nuevas combinaciones de DAAs, el subtipado de alta resolución del VHC se postula como una herramienta clave para el diseño del tratamiento más idóneo para cada paciente.

P-86. EL TRATAMIENTO DURANTE 7 AÑOS CON TENOFOVIR DF PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B ES SEGURO 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, R. Flisiak^e, J. Petersen^f, S. Gurel^g, I. Kotzev^h, R. Aguilar Schallⁱ, J. Flaherty^j, A. Gaggar^k, K. Kitrinos^l, M. Subramanian^l, J. McHutchison^l y J. George^j

^aHospital Vall d'Hebron, Unitat d'Hepatologia, Barcelona.

^bHospital Beaujon, Clichy, Francia. ^cAuckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda. ^dUniversidad de Hawaii, Honolulu, EEUU. ^eUniversidad Médica de Bialystok, Polonia. ^fUniversidad de Hamburgo, Alemania. ^gUludag Universitesi tip Fakultesi, Gorukle, Turquía. ^hHospital Universitario Sveta Marina, Bulgaria. ⁱGilead Sciences, Foster City, EEUU. ^jStorr Liver Unit, Hospital Westmead, Sidney, Australia.

Introducción: El tratamiento durante 5 años con tenofovir DF (TDF) en pacientes con hepatitis crónica B no tratados previamente ha demostrado que produce la supresión virológica mantenida sin desarrollo de resistencias, así como la detención o regresión de la fibrosis en el 96% de los pacientes y la reversión de la cirrosis en el 74%. Se comunican los resultados tras 7 años de tratamiento con TDF en pacientes AgHBc positivos y negativos (estudios 102 y 103).

	AgHBc negativo (estudio 102) (n = 375)	AgHBc positivo (estudio 103) (n = 266)
ADN VHB < 400 copias/ml (análisis ELP) ^a	77% (269/348)	60% (149/247)
ADN VHB < 400 copias/ml (análisis ET) ^b	99% (271/273)	99% (159/160)
Normalización de ALT ^b	84% (213/255)	74% (115/155)
Pérdida de AgHBc ^b	-	54% (84/154)
Seroconversión del AgHBc ^b	-	40% (61/154)
Pérdida de AgHBs (KM%) ^c	- ^d	12% (n = 26)
Seroconversión del AgHBs (KM%) ^c	- ^d	10% (n = 21)

^aSin datos = fracaso (conjunto de análisis ELP o de Evaluación a Largo Plazo de TDF); ^bSin datos = excluido (conjunto de análisis ET o En Tratamiento); ^cKaplan-Meier %; ^dUn paciente experimentó pérdida/seroconversión del AgHBs en la semana 240.

Métodos: Despues 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.

Resultados: De un total de 641 pacientes aleatorizados y tratados inicialmente, 585 (93%) entraron en la fase de extensión de TDF y al año 7, 437 (68%) continuaban en el estudio. En la tabla se muestran los resultados del año 7. TDF se toleró bien durante el período de estudio de 7 años. Menos del 2,5% de los pacientes abandonaron TDF debido a un acontecimiento adverso y = 1,7% 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 3 años de evaluación. No se han detectado resistencias a TDF durante los 7 años de tratamiento (v. tabla en página anterior).

Conclusiones: En estos dos estudios TDF sigue siendo seguro y efectivo durante un período de tratamiento de 7 años, sin resistencias detectables. Se observó una tasa relativamente baja de acontecimientos renales y ningún signo de pérdida ósea clínicamente relevante.

P-87. EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN PEGILADO ALFA-2A MÁS RIBAVIRINA EN PRESOS CON Y SIN TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD. SUBANÁLISIS DEL ESTUDIO PERSEO

A. Marco^a, J.J. Antón^b, P. Sainz de la Hoya^c, J. de Juan^d e I. Faraco^e

^aCentre Penitenciari d'Homes. ^bCentro Penitenciario de Albolote.

^cCentro Penitenciario de Alicante. ^dCentro Penitenciario de Córdoba. ^eCentro Penitenciario Sevilla I.

Objetivos: Conocer la eficacia del tratamiento con interferón pegilado más ribavirina en presos españoles con y sin trastorno de la personalidad (TP).

Métodos: Estudio prospectivo y multicéntrico efectuado en 25 prisiones españolas. Se evaluó la eficacia, mediante respuesta virológica sostenida (SVR), en presos tratados en 2011 de hepatitis crónica por VHC con peginterferón alfa-2a más ribavirina. SVR fue definida como HCV RNA < 50 IU/mL 24 semanas tras finalizar el tratamiento. El estudio fue aprobado por las Administraciones Penitenciarias y un Comité Ético de Investigación Clínica. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes. Se utilizó el cuestionario PDQ-4+ (Personality Diagnostic Questionnaire-4+) validado en España para diagnosticar TP según criterios DSM-IV. Se analizó la eficacia según diagnóstico o no de TP. Para detectar factores predictivos se realizó un análisis bivariante y multivariante mediante regresión logística calculándose la odds ratio ajustada (ORA) con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados: Se incluyeron 236 pacientes. Edad media 40 años, 92,3% hombres, 79,1% intravenous drug users y 25,3% coinfectados por VIH. La prevalencia de TP era del 72,3% y el 51,3% presentaba más de un TP. Los más prevalentes eran el antisocial (46,7%), el límite (30,8%) y el paranoide (29,2%). Hubo alguna reacción adversa al tratamiento en el 63,1% (75,4% en coinfectados vs 58,6% en monoinfectados; p = 0,01). La dosis de peginterferón y/o ribavirina se modificó en el 16,9% (13,2% de monoinfectados vs 27,4% de coinfectados; p = 0,006). La respuesta virológica en semana 4 fue del 92,9% (54% completa y 38,9% parcial) en los casos con TP y del 90,7% (58,1% completa y 32,6% parcial) en los casos sin TP (p = 0,98). Hubo respuesta al final del tratamiento (RFT) en el 72,7% de los casos con TP y en el 55,1% de los casos sin TP (p = 0,02). La RFT se asoció con el genotipo 2-3 (ORA: 0,32; IC = 0,15-0,67) y con

presentar TP (ORA: 0,40; IC = 0,19-0,84). La SVR fue del 61,9% (78,7% en monoinfectados con genotipo 2-3; 56,7% en monoinfectados con genotipo 1-4 y 48,5% en coinfectados), sin diferencias significativas según TP. Sólo la CV basal elevada (> 400.000 UI/mL) se asoció con peor SVR (ORA: 5,60; IC = 1,21-25,89). Hubo 32,2% discontinuaciones de tratamiento; 38,2% por causas penitenciarias. Había más en los genotipos 1-4 y en los casos sin TP (ORA = 3,55; IC = 1,76-7,18 y ORA = 2,51; IC = 1,23-5,11, respectivamente).

Conclusiones: La eficacia del tratamiento con interferón pegilado alfa 2-a más ribavirina fue alta, sin diferencias significativas según hubiera o no TP. Los presos con TP presentaron más RFT y menos discontinuación del tratamiento. Estos datos avalan la no discriminación del tratamiento en los infectados con TP.

P-88. INFLUENCIA DE LOS FACTORES GENÉTICOS HLA EN LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y EN LA CRONIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN EN LOS NIÑOS

A. Ruiz-Extremera^{a,d}, E.J. Pavón Castillero^e, M. Florido^e, P. Muñoz de Rueda^{e,f}, J.A. Muñoz-Gámez^e, J. Casado^e, A. Carazo^e, R. Quiles^{e,f}, L. Sanjuán^g, S. Jiménez-Ruiz^g, P. León^{e,f} y J. Salmerón^{e,g}

^aDepartamento de Pediatría; ^bDepartamento de Medicina, Universidad de Granada. ^cUnidad de Apoyo a la Investigación (UPAI); ^dUnidad de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ^eUnidad de Pediatría; ^fUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^gCIBER enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción: A pesar de que la transmisión vertical (TV) está considerada en los niños como la principal ruta de infección por el virus de la hepatitis C, los posibles factores de riesgo no han sido completamente identificados, a excepción de los casos en los que las madres se encuentran coinfectadas con el VIH o con alta carga viral. El objetivo de este estudio es analizar el papel de los distintos antígenos leucocitarios humanos (HLA) como factores genéticos en la denominada TV-VHC.

Métodos: Entre septiembre de 1991 y diciembre de 2009, se recogieron muestras de 99 madres ARN-VHC positivas y de sus 104 niños. Se han analizado los siguientes factores de riesgo para el VHC: carga viral, genotipo viral, genotipo de la IL28B (rs12979860), tipo de parto, niveles de ALT y días de lactancia. A los niños se les tomó muestra en el nacimiento, a los 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 meses y desde este momento se citan anualmente hasta los 6 años. La transmisión vertical está definida en aquellos niños que presentan ARN-VHC positivo en al menos dos muestras de sangre consecutivas. La cronificación o infección persistente, se define como ARN-VHC positivo y seroconversión a anti-VHC en los niños al final del estudio. En todos los casos se analizaron los HLA tanto de clase I (A, B y Cw) como de clase II (DRB1, DQA1, DQB1, DPA1 and DPB1).

Resultados: De las 99 madres (y 104 niños) incluidos en el estudio, se detectaron 25 casos de TV, de los cuales 9 niños presentaron una infección crónica y en los 15 restantes el virus fue aclarado espontáneamente. Estudio de la TV: En las 99 madres, los alelos relacionados con la TV fueron la ausencia del B*3501 (p = 0,022), Cw*0602 (p = 0,013) y DRB1*1302 (p = 0,05); así como la presencia del DQA1*0301 (p = 0,010) y del DPB1*0201 (p = 0,05). Sin embargo, entre los 104 niños, el único alelo relacionado con la TV fue la presencia del DPB1*0201 (p = 0,01, P_c = 0,05). Cronificación en niños del VHC: En este caso, los alelos de las madres (n = 24) asociados a la cronificación fueron el DQA1*0101 (p = 0,028) y DQB1*0604 (p = 0,028); y entre los niños (n = 25) fueron el B*0801 (p = 0,037), DRB1*0301 (p = 0,037), DQA1*0501 (p = 0,037) y DQB1*0603 (p = 0,034). La concordancia alélica madre/niño fue mayor entre los

niños con infección crónica que en aquellos que habían aclarado el virus ($67\% \pm 4.06$ vs $57\% \pm 1.34$, $p = 0,045$).

Conclusiones: Con respecto a la TV-VHC, los alelos HLA de las madres, tanto los de clase I como los de clase II, poseen mayor importancia que los del niño. De esta forma, la presencia de los alelos HLA DQA1*0301 y el DPB1*0201 están directamente relacionados con la TV. Además el que exista mayor concordancia alélica entre los niños respecto a sus madres, va a estar asociado con la cronificación del virus en esos niños y no con el aclaramiento del mismo.

P-89. EFECTOS ADVERSOS GRAVES DURANTE LA TRIPLE TERAPIA ANTIVIRAL PARA LA HEPATITIS C EN PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA O CIRROSIS COMPENSADA: ESTUDIO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

M.L. Manzano, I. Fernández, R. Muñoz, O. Hernández, C. Muñoz, M. Ortiz y G. Castellano

Hospital 12 de Octubre, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid.

Introducción y objetivos: Los efectos adversos (EA) de la triple terapia antiviral pueden alcanzar especial relevancia en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada. El objetivo de este estudio ha sido evaluar en nuestro centro los EA graves durante el tratamiento completo con telaprevir (TEL) o boceprevir (BOC) asociado a interferón pegilado (P) y ribavirina (R) en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada.

Métodos: Se incluyeron los pacientes con fibrosis avanzada (F3 en biopsia hepática o FibroScan 9,5-12,5 Kpa) o cirrosis compensada (F4 o FibroScan > 12,5 Kpa) que finalizaron el tratamiento con TEL o BOC asociado a PR. Se analizaron los EA graves durante el tratamiento, su intensidad y manejo.

Resultados: Desde 1/2012 a 10/2013 se trajeron 158 pacientes; se evaluaron 96 que completaron el tratamiento con TEL (63, 67%) o BOC (33, 34%) y PR. Edad media: 54 años (18-70 años), 63 (66%) hombres. En 9 pacientes se acortó el tratamiento a 24/28 semanas (7 TEL/2 BOC). Los EAs graves (Grado 3-4) ocurrieron en 40 casos (41%) (24 TEL y 16 BOC), 10 F3 y 30 F4, 12 de los cuales tenían una cifra de plaquetas $< 90 \times 10^3/\mu\text{l}$ (30%) y 2 albúmina $< 3,5 \text{ g/dL}$ (5%). Estos EA graves obligaron a suspender el tratamiento en 7 (7%) pacientes (5 TEL y 2 BOC). La anemia grave (Hb $< 8 \text{ g/dL}$) apareció en 3 pacientes (2 (3%) TEL y 1 (3%) BOC), y ninguno alcanzó grado 4 (Hb $< 6,5 \text{ g/dL}$). En los 3 pacientes fue necesario reducir la dosis de R, eritropoyetina y transfusión. La trombopenia grado 3-4 se observó en 23 pacientes (14 (22%) TEL y 9 (14%) BOC) reduciéndose la dosis de P en 3 (TEL). Hubo 24 casos de neutropenia grado 3-4 (13 (21%) TEL y 11 (33%) BOC); en un paciente (TEL) se pautó filgrastim y en otro paciente (BOC) se redujo la dosis de P. Se observó deterioro de la función renal grave (creatinina $> 1,6-1,8 \times \text{LSN}$ y/o ingreso hospitalario) en 3 (5%) pacientes (TEL): se resolvió en dos pacientes con hidratación iv y el tercero mejoró espontáneamente. La enfermedad hepática se descompuso en 4 pacientes (2 (3%) TEL y 2 (6%) BOC). Se detectó exantema grado 3 en 2 pacientes (TEL) (3%): uno tras la semana 12, que se relacionó con P, y un segundo que obligó a suspender TEL. Sucedieron infecciones graves en 2 casos (3%) (TEL). Ambos precisaron antibioterapia iv con evolución satisfactoria: una infección respiratoria en semana 13 y una pericarditis purulenta por SAOR en semana 26. En los 56 casos sin EA graves fue inferior el porcentaje de pacientes con plaquetas $< 90 \times 10^3/\mu\text{l}$ (7%) y albúmina $< 3,5 \text{ g/dL}$ (1,7%).

Conclusiones: Los EA graves durante la triple terapia antiviral en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada son frecuentes y exigen una monitorización estrecha de los pacientes durante el tratamiento, aunque en nuestra serie obligaron a la interrupción prematura del tratamiento en pocos casos.

P-90. SIMEPREVIR (TMC435) CON PEGINTERFERÓN/ RIBAVIRINA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 1 EN PACIENTES CON RECAÍDA TRAS TERAPIA PREVIA CON INTERFERÓN: RESULTADOS DEL PROMISE, UN ESTUDIO FASE III

X. Forns^a, E. Lawitz^b, S. Zeuzem^c, E. Gane^d, J.P. Bronowickie^e, P. Andreone^f, A. Horban^g, A. Brown^h, M. Peetersⁱ, O. Lenz^j, S. Ouwerkerk-Mahadevan^j, R. Kalmeijer^k y M. Beumont-Mauviel^l

^aLiver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona. ^bTexas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, EEUU. ^cHospital Universitario J.W. Goethe, Francfort, Alemania. ^dAuckland Hospital Clinical Studies Unit, Auckland, Nueva Zelanda. ^eINSERM U954, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, Francia. ^fDipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Universidad de Bolonia, Italia. ^gUniversidad de Medicina de Varsovia, Wolska, Varsovia, Polonia. ^hImperial College Healthcare NHS Trust, Londres, Reino Unido. ⁱJanssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Bélgica. ^jJanssen Research & Development, Beerse, Bélgica. ^kJanssen Global Services, LLC, Titusville, Nueva Jersey, EEUU.

^lLiver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona. ^bTexas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, EEUU. ^cHospital Universitario J.W. Goethe, Francfort, Alemania. ^dAuckland Hospital Clinical Studies Unit, Auckland, Nueva Zelanda. ^eINSERM U954, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, Francia. ^fDipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Universidad de Bolonia, Italia. ^gUniversidad de Medicina de Varsovia, Wolska, Varsovia, Polonia. ^hImperial College Healthcare NHS Trust, Londres, Reino Unido. ⁱJanssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Bélgica. ^jJanssen Research & Development, Beerse, Bélgica. ^kJanssen Global Services, LLC, Titusville, Nueva Jersey, EEUU.

Introducción y objetivos: Simeprevir (TMC435) es un potente inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC en desarrollo clínico -actualmente en fase III - que se administra de forma oral una vez al día (QD). PROMISE (TMC435-HPC3007; NCT01281839) es un ensayo clínico fase III aleatorizado a doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la eficacia, seguridad y tolerabilidad de simeprevir más peginterferón a-2a/ribavirina (PR) en comparación con placebo/PR en pacientes con infección crónica por genotipo 1 del VHC que recaíron después de una terapia anterior con interferón. Se presentan los resultados de seguridad y RVS12 de un análisis primario en la semana 60.

Métodos: Los pacientes (N = 393) fueron aleatorizados (2:1) para recibir simeprevir (150 mg QD) más PR (n = 260) o placebo más PR (n = 133) durante 12 semanas, y después únicamente PR. Los pacientes se estratificaron según el subtipo de genotipo 1 del VHC y según el genotipo de IL28B. La duración total del tratamiento fue de 24 o 48 semanas, según criterios de terapia guiada por respuesta (TGR) (grupo de simeprevir: ARN del VHC $< 25 \text{ IU/mL}$ en semana 4 e indetectable en semana 12) o 48 semanas (para el grupo placebo).

Resultados: Simeprevir/PR fue superior a placebo/PR; RVS12: 80% y 37% respectivamente ($p < 0,001$; tabla). Una proporción significativa de los pacientes presentaba fibrosis en puentes (METAVIR F3; 15%) o cirrosis (METAVIR F4; 15%). El 42% estaba infectado por VHC genotipo 1a y el 24% presentaba el genotipo IL28B CC. La mayoría (93%) de los pacientes tratados con simeprevir cumplieron los

	RVS12, %	
	Placebo/PR	Simeprevir/PR
Todos los pacientes	37	80
Pacientes que cumplían los criterios TGR	n/a	83
Genotipo IL28B CC/CT/TT	63/30/10	94/79/50
VHC subtipo 1a u otros/1b	21/41	70/86
Puntuación METAVIR F0-F2/ F3-F4	41/24	82/74
n/a: no aplicable.		

criterios de TGR y finalizaron el tratamiento en la semana 24. En total, alcanzaron RVR el 77% de los pacientes tratados con simeprevir y el 3% de los tratados con placebo. El tratamiento con simeprevir/PR también produjo tasas inferiores de fracaso durante el tratamiento así como de recaída, en comparación con placebo/PR (3% frente a 27% y 19% frente a 48%, respectivamente). Los efectos adversos más comunes fueron fatiga, síntomas pseudogripales, prurito y cefaleas. Los índices de anemia y neutropenia fueron del 17% y 18% respectivamente en el grupo de simeprevir y del 20% y 22% en el grupo placebo. La aparición de prurito y exantema fue similares en el grupo de simeprevir (27,7% y 24,1%) y en el de placebo (27,8% y 22,6%, respectivamente) (v. tabla en página anterior).

Conclusiones: Simeprevir 150 mg QD en combinación con PR en pacientes con recaída tras terapia previa con PR resultó en general seguro y bien tolerado y alcanzando RVS en el 80% del conjunto de los pacientes, el 83% entre pacientes que cumplían los criterios de TGR y en el 74% en pacientes F3-F4. En la mayoría de los pacientes (93%) que recibieron simeprevir fue posible acortar el periodo de tratamiento a 24 semanas.

P-91. TRATAMIENTO TRIPLE DE PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1 Y FALLO A UN TRATAMIENTO PREVIO CON IFN-PEG Y RBV: ESTUDIO ÁGORA 2

T. Broquetas^a, J.A. Carrión^a, M. Diago^b, R. Muñoz^c, X. Torras^d, J.A. del Olmo^e, J. García-Samaniego^f, J. Crespo^g, S. Montoliu^h, I. Morenoⁱ, M.C. Peña^j, A. Palau^k, J. Buenestado^l, R.M. Morillas^m, J.L. Callejaⁿ y R. Solà^a, por los Investigadores del Estudio ÁGORA 2

^aHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^bHospital General de Valencia. ^cHospital 12 de Octubre, Madrid. ^dHospital de Sant Pau, Barcelona. ^eHospital Clínico de Valencia. ^fHospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ^gHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^hHospital Joan XXIII, Tarragona. ⁱHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^jHospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. ^kHospital General de Castellón. ^lHospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. ^mHospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. ⁿHospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: El grado de eficacia del tratamiento de la hepatitis C (HC-VHC) depende de múltiples factores relacionados tanto con el huésped como con el cumplimiento de la pauta prescrita en términos de adherencia, dosis y duración del tratamiento.

Objetivos: Investigar la aplicación de los criterios ÁGORA en el análisis de los motivos del fallo del tratamiento previo al iniciar tratamiento triple con IPs de 1.^a generación.

Métodos: Estudio prospectivo, abierto, multicéntrico que incluye 716 pacientes con hepatitis C sin respuesta sostenida tras un tratamiento previo con interferón pegilado (IFN-Peg) y ribavirina (RBV). Se analizó si habían presentado recidiva tras finalizar el tratamiento (RECID), recidiva durante el tratamiento (BKT) o no habían negativizado nunca la carga viral (NR parcial o nula). Además, se analizaron datos del tratamiento anterior con los criterios ÁGORA (Gastroenterol Hepatol. 2011;34:168) para evaluar el motivo del fallo.

Resultados: De los pacientes incluidos (edad 53 años; ARN VHC > 800 × 10³ UI/mL 72,8%; IL28B CC 21,2%; fibrosis 3/4 68,9%; cirrosis 40,2%), trescientos cuarenta y dos (47,8%) eran RECID, 37 (5,2%) BKT, 283 (39,5%) NR (parcial 17,7, nulo 21,8%) y en 54 (7,5%) la respuesta era desconocida. El análisis del tratamiento anterior con los criterios ÁGORA confirmó que hubo falta de adherencia en 20 (2,8%) de los pacientes (1,5% de los RECID, 1,1% de los NR), dosis insuficientes en 113 (15,8%) (15,5% de los RECID, 13,1% de los NR y 21,6% de los BKT), negativización tardía y por tanto duración insuficiente del tratamiento en 314 (43,9%) (83% de los RECID y 78,4% de los BKT) y ausencia completa de respuesta en 269 (37,6%) (85,9% de los NR). Se inició tratamiento triple con IFN-Peg alfa-2a, RBV y

boceprevir en 141 (19,7%) (100% con lead-in) y 575 (80,3%) con telaprevir (9,5% con lead-in).

Conclusiones: Uno de cada 5 pacientes que inician tratamiento triple con inhibidores de proteasa en pacientes con hepatitis C y fallo previo a un tratamiento previo con IFN-Peg y RBV, realizaron el tratamiento con dosis insuficientes.

P-92. CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB HBeAG NEGATIVA EN SITUACIÓN INDETERMINADA: UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA Y DE OTROS ÍNDICES INDIRECTOS DE FIBROSIS

A. Pardo Balteiro, C. Zugasti Gotchalk, A. Selva Muñoz, S. Montoliu Llopis, M. Vargas, F. Cañete Pizarro y J.C. Quer Bonquet

Hospital Universitario Joan XIII, Servicio de Aparato Digestivo, Tarragona.

Introducción: En la infección crónica por VHB HBeAg negativa la distinción entre portador inactivo (PI) y hepatitis crónica (HC) es crucial, pero frecuentemente difícil sólo con datos analíticos.

Objetivos: Evaluar las características de los pacientes con infección por VHB HBeAg negativa en situación indeterminada (SI) y estimar la posible fibrosis significativa (F2 METAVIR) mediante elastografía (ET), APRI, FIB4 y FORNS.

Métodos: Se estudiaron prospectivamente (mínimo 3 determinaciones de ALT y DNA-VHB en un año) aquellos pacientes HBeAg negativos sin criterios de HC obviamente activa (ALT > 2xLSN y DNA-VHB > 20.000 UI/ml) y no tratados. Se clasificaron como PI: DNA-VHB < 2.000 UI/ml y ALT < 40 UI/ml en todas las determinaciones y como SI: DNA-VHB entre 2.000 y 20.000 UI/ml y/o ALT entre LSN y 2xLSN en al menos una determinación. Los umbrales para definir sospecha de F2 fueron de 7,5 kPa para ET y de 0,5, 1,45 y 4,2 para APRI, FIB4 i FORNS respectivamente.

Resultados: 107 (35%) de 308 pacientes estudiados fueron clasificados como SI. 45 (42%) por DNA-VHB > 2.000 UI/ml con ALT normal y 62 (58%) por ALT > 40 UI/ml. En los SI se observó mayor proporción de varones (77% vs 59%; p = 0,001) y menor de HBsAg < 1.000 mUI/ml (4% vs 23%; p = 0,0001) que en los PI. Tanto ET (7,9 ± 5,36 vs 6,4 ± 4,3; p = 0,01) como APRI (0,5 ± 0,6 vs 0,3 ± 0,2; p = 0,001); FIB4 (1,4 ± 1,7 vs 1,1 ± 0,5; p = 0,05) y FORNS (4,2 ± 2 vs 3,7 ± 1,4; p = 0,05) fueron significativamente superiores en los SI. La proporción con sospecha de F2 también fue mayor en los SI evaluada por ET (32% vs 19%; p = 0,05); APRI (10% vs 4%; p = 0,0001) y FORNS (45% vs 33%; p = 0,05) pero no por FIB4 (22% vs 21%; p = NS). La concordancia para sospecha de F2 entre ET y los otros índices fue del 62% para FORNS, 50% para FIB4 y 32% para APRI. En los SI con ALT elevadas se observó mayor proporción de hombres (85% vs 67%; p = 0,03) mayor edad (41 ± 13 vs 35 ± 11; p = 0,03), HOMA-IR más elevado (3,1 ± 1,6 vs 2,4 ± 0,9; p = 0,03), mayor valor de ET (9,15 ± 5,6 vs 6,3 ± 4,5; p = 0,02) y mayor sospecha de F2 por ET (46% vs 13%, p = 0,01) que en los SI con ALT normal. En cambio, no se encontraron diferencias en ninguna de estas variables en relación a la presencia o no de valores de DNA-VHB > 2.000 UI/ml. En el de análisis de regresión logística, solamente el sexo masculino (OR 0,2; IC95% 0,09-0,6) y el HOMA-IR (OR 1,4; IC95% 1,1-1,8) se mantuvieron predictivas para F2 por ET.

Conclusiones: 1) Una proporción relevante de los pacientes con infección por VHB HBeAg negativa en situación indeterminada presentan indicios de fibrosis significativa mediante ET u otros métodos. 2) Este hecho se relaciona más con la elevación de ALT que del DNA-VHB y probablemente se asocia en muchos casos a la presencia concomitante de resistencia insulínica 3) Serían necesarios estudios a largo plazo con determinaciones seriadas y correlación con datos histológicos para establecer la utilidad real de estos métodos en la distinción, en este tipo de pacientes, entre PI y HC.

P-93. RETRATAMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS C Y FALLO A UN TRATAMIENTO PREVIO CON IFN-PEG Y RBV (ESTUDIO ÁGORA): RESULTADOS FINALES

M. Puigvehí^a, J.A. Carrión^a, M. Diago^b, J. Crespo^c, B. Dalmau^d, R.M. Morillas^e, D. Suárez^f, L. Bonet^g, S. Montoliu^h, F.X. Cervantesⁱ, R. Planas^e, J. García-Samaniego^j, M. Romero-Gómez^k, J.L. Calleja^l y R. Solà^a, por los Investigadores del Estudio ÁGORA

^aHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^bHospital General de Valencia. ^cHospital Marqués de Valdecilla, Santander. ^dHospital Parc Taulí, Sabadell. ^eHospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. ^fHospital Arquitecto Marcide, Ferrol. ^gHospital Son Dureta, Palma de Mallorca. ^hHospital Joan XXIII, Tarragona. ⁱXarxa Sanitària i Social de Santa Tecla, Tarragona. ^jHospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ^kHospital Nuestra Señora de Valme, CIBERehd, Sevilla. ^lHospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: El conocimiento de los motivos del fallo a un tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC) permite plantear medidas para corregirlos en un nuevo tratamiento.

Objetivos: Evaluar la eficacia del re-tratamiento con IFN-Peg alfa-2a y RBV aplicando las recomendaciones obtenidas del análisis del tratamiento previo con IFN-Peg y RBV en pacientes con HCC.

Métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico con 1206 HCC sin respuesta a tratamiento previo. Se decidió el re-tratamiento en 521 (53,4%) de los 975 pacientes previamente tratados con IFN-Peg y RBV tras aplicar los criterios ÁGORA de fallo al tratamiento.

Resultados: Quinientos veintiuno pacientes recibieron re-tratamiento con edad media 49 años; ARN VHC > 800 × 10³ UI/mL (65,5%); G-1 (77,2%), fibrosis 3/4 (29,8%); IL28B CC (25,9%). En el tratamiento previo presentaron recidiva 317 pacientes (60,8%) y 204 recidiva durante el tratamiento o eran no-respondedores (NR). El análisis con los criterios ÁGORA confirmó falta de adherencia en 38 (7,3%), dosis incompletas en 100 (19,2%), negativización tardía del ARN VHC en 273 (52,4%) y ausencia completa de respuesta en 110

(21,1%). Se aplicaron recomendaciones basadas en el fallo previo en 376 (72,2%) pacientes (adherencia 7,1%, trastornos hematológicos 15,2%, trastornos psiquiátricos 4,21%, prolongación del tratamiento según respuesta 48,1% y resistencia a la insulina 21,5%). La RVS fue del 39,5% (G1 36,3%, G2/3: 54,2%, G4 41,7%; p = 0,03) siendo en NR del 20,6% y en recidivantes del 50,8% (p < 0,0001). La tasa de RVS en pacientes con F3/F4 fue del 28,4%. Se consiguió RVS en el 39,3% de los 328 pacientes con G1 que cumplen las recomendaciones nacionales de tratamiento con terapia triple.

Conclusiones: Los criterios ÁGORA aumentan la eficacia del re-tratamiento con biterapia en pacientes con fracaso a tratamiento previo con IFN-Peg y RBV y puede permitir una mejor selección de los candidatos a terapia triple.

P-94. FRECUENCIA DE MUTACIONES PRIMARIAS ASOCIADAS CON RESISTENCIA A IPS EN PACIENTES INFECTADOS POR VHC GENOTIPO 1

M.C. García Galera, J.M. Echevarría Mayo y A. Avellón Calvo

Centro Nacional de Microbiología, Unidad de Hepatitis, Madrid.

Introducción: Los nuevos tratamientos frente al virus de la hepatitis C (VHC) incluyen inhibidores de la proteasa NS3 (IP), en España comercializados, boceprevir (BOC) y telaprevir (TEL). La ausencia de respuesta viral sostenida (RVS) a los IP en pacientes no tratados con VHC genotipo 1 se ha estimado en España en un 25% para TEL y 33% para BOC [Buti et al, 2011; Chueca et al, 2012]. La ausencia de RVS se asocia con mutaciones primarias o secundarias a los tratamientos en la secuencia de la NS3 consideradas de alto o bajo grado de resistencia. Cambios en estos aminoácidos impiden la unión efectiva del inhibidor con el sitio catalítico de la proteasa NS3 inhibiendo su acción. Las frecuencias de mutaciones primarias reportada es variable (0,3-25,9%) dependiendo de la posición estudiada y la técnica utilizada.

Posición	AA WT	Mutaciones	BOC	TEL	Mutaciones encontradas					
					1a (n = 40)		1b (n = 21)		Total	
					n	%	n	%	n	%
36	V	A/M/L/G/I/C	R	R	M = 1; L = 2	7,5	0	0	,	4,9
39	A	V	ND	ND	0		0			
41	Q	R	R	ND	0		0			
43	F	S/V/C/I	R	R	0		0			
54	T	A/S	R	R	S = 3	7,5	S = 1	4,8	4	6,7
55	V	A/I	R	ND	I = 2; A = 1	7,5	0		3	4,9
79	D	E	BOC	ND	E = 2	5	0		2	3,3
80	Q	R/K/L/H/G/N	R	R	K = 3	10	L = 2	9,5	6	9,8
					L = 1					
107	V	I	R	ND	0		0			
109	R	K	R	R	0		0			
122	S	K/R/A/G	ND	ND	G = 1	2,5	0		1	1,6
123	R	T	ND	ND	0		0			
132	I	V	ND	R	0		V = 15	71,4		24,6
138	S	T	R	ND	0		0			
155	R	K/T/Q/I/M/S/G/L	R	R	K = 1	2,5	0		1	1,6
156	A	S/G/V/T/F/N/I	R	R	0		0			
158	V	I	R	ND	0		0			
168	D	A/V/T/H/E/G/N/I/Y/Q	R	R	0		0			
170	V	A/T	R	R	0		0			

Objetivos: Evaluación de mutaciones primarias de resistencia en pacientes españoles infectados por VHC G-1a y G-1b, sin tratamiento previo con IPs.

Métodos: Sistema de RT PCR anidado para la amplificación de la proteasa NS3 (899nt [1a] y 882nt [1b]; análisis de 543nt) específica para cada genotipo. 40 muestras de G-1a y 21 muestras de G-1b correspondientes a pacientes no tratados previamente con IPs (tabla).

Resultados y conclusiones: Se utilizaron para la comparación las secuencias AF011753 (G-1a) y D90208 (G-1b). Se analizaron 19 posiciones descritas en la literatura asociadas a resistencias (36, 39, 41, 43, 54, 55, 79, 80, 107, 109, 122, 132, 138, 155, 156, 158, 168 y 170) en los dos G (v. tabla en página anterior). El porcentaje general de mutación, teniendo en cuenta las posiciones anteriormente detalladas fue del 27,9%. Respecto al G-1a, 14 secuencias (35%) mostraron alguna mutación asociada a resistencia a IPs. En el caso del G-1b, solo 3 muestras (14,3%) presentaban mutaciones. En tres secuencias del G-1a encontramos asociación de mutaciones T54S + V55I (n = 2) y T54S + R155K respectivamente. La frecuencia de mutaciones en esta región en los G estudiados, no es despreciable.

P-95. DINÁMICA DE LA COMPLEJIDAD DE CUASIESPECIES Y PRINCIPALES MOTIVOS REGULADORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) EN LA REGIÓN X/PROMOTOR BÁSICO DEL CORE/PRECORE ANALIZADA MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA (UDPS-ULTRADEEP PYROSEQUENCING)

A. Caballero^{a,b}, J. Gregori^b, M. Homs^{a,c}, D. Tabernero^{a,c}, M. Blasi^c, R. Casillas^b, J. Quer^{b,c}, L. Nieto^d, H. Valbuena^a, R. Esteban^{c,e}, M. Buti^{c,e} y F. Rodríguez-Frías^{a,c,d}

^aServicio de Bioquímica; ^bServicio de Microbiología;

^cDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^dInstitut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona. ^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: La región X del VHB codifica la proteína multifuncional HBx (asociada a la oncogénesis), contiene secuencias reguladoras esenciales; Enhancer 2 (ENH2) y Promotor Básico del Core (BCP) y solapa con la región preCore (PC). Variantes en esta región están asociadas con la severidad de la infección y desarrollo de

Resumen de los principales resultados

ID	Muestra	Gen	Hbe	% TATA boxes (TA1-TA4)				DR1	Complejidad cuasiespecie					
				1 (1.753)	2 (1.762)	3	4		Total	(^)	MF	SE		
1	BA	A/D	N	1	1,00	<	27,9	<	<	2,4	<	0,0175	0,6547	0,0252
	UT	A	P	<	<	<	19,1	<	<	<	0,0034	0,3816	0,0058	
	LA	A	P	<	<	<	16,6	<	<	<	0,0038	0,5671	0,0063	
2	BA	A	P	1,9	<	0,3	87,5	0,4	<	<	0,38	0,0012	0,3568	0,0023
	UT	A	P	<	<	<	92,9	<	<	<	1,74	0,0015	0,4601	0,0027
	LA	A	P	<	<	<	13,9	<	14	<	5,84	0,0028	0,5312	0,0049
3	BA	A/D	N	<	<	<	27,6	<	<	<	<	0,0221	0,6797	0,0286
	UT	A/D	N	2,1	<	<	23,2	<	<	<	<	0,0139	0,6791	0,0218
	LA (*)	A/D	N	<	88,00	<	84,3	<	<	1,5	1,51	0,0094	0,3711	0,0159
4	BA	D	P	<	<	<	<	<	<	0,4	0,60	0,0018	0,1701	0,0035
	UT	D	P	<	<	<	1,2	<	<	2,9	2,30	0,0023	0,2266	0,0045
	LA (*)	D	P	0,3	<	<	18,5	<	<	<	<	0,0209	0,4914	0,0262
5	BA	D	P	0,8	<	<	<	0,3	0,3	2,9	1,05	0,0006	0,3116	0,0011
	UT	D	P	0,3	<	0,3	<	0,3	<	0,6	0,29	0,0011	0,2488	0,0022
	LA	D	P	<	<	<	<	<	<	1,2	0,88	0,0026	0,2622	0,0051
6	BA	A	P	<	<	<	0,9	<	0,3	0,5	0,77	0,0002	0,1136	0,0003
	UT	A	P	0,5	0,50	<	<	<	0,4	1,5	0,42	0,0008	0,1588	0,0016
	LA	A	P	<	<	<	<	0,3	<	0,4	2,64	0,0022	0,4146	0,0039
7	BA	A/D	N	6,6	6,60	<	18	<	<	<	<	0,0112	0,6395	0,0187
	UT	D	N	<	<	<	<	<	<	<	<	0,0000	0,0422	0,0000
	LA (*)	D	N	<	<	<	<	<	<	2,5	<	0,0003	0,2413	0,0007
8	BA	A	P	<	<	<	98	<	<	<	<	0,0032	0,6040	0,0046
	UT	D	N	<	<	<	<	<	<	<	<	0,0002	0,2138	0,0005
	LA	A	P	<	<	<	4	<	<	<	<	0,0009	0,3299	0,0017
9	BA	D	P	0,4	<	6,3	0,65	0,4	0,6	0,6	0,53	0,0011	0,3758	0,0020
	UT	A	P	<	<	<	99,4	<	<	<	<	0,0015	0,7366	0,0022
	LA	A	P	<	7,50	<	<	<	<	<	<	0,0059	0,4403	0,0097
10	BA	D	P/N	<	<	<	63,5	<	<	<	<	0,0141	0,6548	0,0183
	UT	D	N	1,9	<	<	100	<	<	<	<	0,0021	0,3921	0,0042
	LA	A	N/P	<	<	<	<	<	<	3	<	0,0007	0,2940	0,0014

ID: paciente; GEN: genotipo por LiPA; HBe: estatus HBsAg; % TATA boxes: % de secuencias con cambios en TA1-TA4; DR1: % secuencias con cambios en DR1; (^): no identidad entre sitio acceptor DR1 y la secuencia correspondiente en el bulge PC; MF: mutation frequency; SE: Shannon Entropy; ND: nucleotide diversity; <: frecuencia inferior a 0,25%; *No VBK (viral breakthrough).

hepatocarcinoma. Incluye los motivos esenciales TATA boxes (TA1-TA4) y el motivo conservado DR1 con la secuencia diana (ASDR1) para el primer de 4 nt (4NT).

Objetivos: Caracterizar la complejidad de cuasiespecie del VHB mediante UDPS en la región HBX correspondiente a las regiones completas del ENH2 y PBC, región Ct de HBx y PC completa y el análisis de los motivos reguladores TA1-TA4 y DR1.

Métodos: Se analizó por UDPS (GS Junior-Roche) la región HBX, posiciones 1596-1912, en 10 pacientes con infección crónica por VHB sin respuesta a lamivudina (LMV). Se procesaron tres muestras por paciente: basal (BA), tras un tiempo sin tratamiento (UT) y después de tratamiento con LMV (LA). La complejidad de cuasiespecie se estimó mediante los parámetro: Shannon Entropy (SE), Mutation Frequency (MF) y Nucleotide Diversity (ND).

Resultados: Se obtuvieron 415.726 secuencias (cut-off 0,25%) entre las posiciones 1.596-1.912. Los resultados se resumen en la tabla (v. página anterior).

Conclusiones: Se ha observado una significativa variabilidad en regiones esenciales consideradas hasta ahora conservadas, especialmente en DR1, cuestionando los mecanismos de replicación asumidos para el VHB. El aumento de la complejidad en pacientes que seroconvierten sugiere el aumento de la evolución por efecto de la presión del sistema inmune una vez que desaparece el efecto inmunomodulador de HBeAg. Este estudio confirma la gran potencia de la tecnología UDPS-Roche para el estudio de mezclas genómicas complejas, incluyendo la presencia de delecciones, que ha permitido mostrar la gran complejidad de la cuasiespecie viral en las regiones HBX/BCP/preCore del VHB.

FIS-PI12/1893.

P-96. ESTUDIO DINÁMICO DE CUASIESPECIES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) EN LA REGIÓN DEL GEN X, PROMOTOR BÁSICO DEL CORE (PBC) Y PRECORE (PC) MEDIANTE ULTRADEEP PYROSEQUENCING (UDPS): ALTAS TASAS DE DELECCIONES Y CODONES STOP DE NOVO

J. Gregorio^a, A. Caballero^{a,b}, M. Homs^{b,c}, D. Tabernero^{b,c}, M. Blasi^c, R. Casillas^a, J. Quer^{a,c}, L. Nieto^d, H. Valbuena^b, R. Esteban^{c,e}, M. Buti^{c,e} y F. Rodríguez-Frías^{b,d}

^aInstitut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona. ^bServicio de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

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

^eDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: La región X del VHB codifica la proteína HBx (asociada a la oncogénesis) y se encuentra solapada con las secuencias reguladoras esenciales Enhancer II (ENH2) y Promotor Básico del Core (PBC) y parcialmente solapada con la región preCore (PC). Múltiples variantes de esta región se asocian con severidad de la infección y desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma.

Objetivos: Análisis mediante UDPS de la región X correspondiente a las regiones completas del ENH2, PBC y región Ct de HBx e incluyendo región PC, para caracterizar las cuasiespecies del VHB, incluyendo variantes por delección.

Métodos: Se analizó por UDPS (GS Junior-Roche) la región situada entre nt1596-1912 en 10 pacientes con infección crónica por VHB sin respuesta a lamivudina (LMV). De cada paciente se procesaron tres muestras: Basal (BA), tras un período sin tratamiento (UT) y después del tratamiento con LMV (LA). Algoritmos previamente usados se adaptaron para estudiar (1) la posible presencia de sustituciones de nucleótidos, (2) delecciones, (3) variantes de aa en el extremo Ct de HBx (aa 75-174) y (4) región PC completa.

Resultados: Se obtuvieron 415.726 secuencias (cut-off 0,25%) en las que se observó una enorme complejidad de cuasiespecie, incluyendo variantes por sustitución y delección. De estas últimas, el 33%

Resumen de los principales resultados						
ID	Muestra	Gen	HBeAg	% PC VAR	% DEL	% STOP
1	BA	A/D	N	1,03	1,30	1,42
	UT	A	P	<	0,27	0,25
	LA	A	P	<	0,29	0,27
2	BA	A	P	1,18	4,90	4,87
	UT	A	P	1,96	6,30	6,06
	LA	A	P	<	0,65	0,67
3	BA (#)	A/D	N	2,40	0,25	<
	UT	A/D	N	0,34	2,10	1,37
	LA (*) (#)	A/D	N	83,74	0,64	0,52
4	BA	D	P	0,85	1,98	1,84
	UT	D	P	0,50	1,16	1,00
	LA (*)	D	P	0,74	0,89	0,91
5	BA	D	P	1,96	2,98	2,25
	UT	D	P	2,32	3,90	3,50
	LA	D	P	1,55	1,92	1,66
6	BA	A	P	0,28	2,50	6,93
	UT	A	P	1,66	8,22	1,47
	LA	A	P	2,03	1,50	<
7	BA (#)	A/D	N	8,43	<	<
	UT	D	N	0,30	0,38	0,38
	LA (*)	D	N	1,17	0,42	0,29
8	BA	A	P	0,43	6,50	5,91
	UT	D	N	<	0,62	0,52
	LA	A	P	<	1,21	1,21
9	BA	D	P	3,51	15,11	12,93
	UT	A	P	8,00	0,26	0,26
	LA	A	P	11,96	12,30	8,70
10	BA (#)	D	P/N	23,80	10,20	10,25
	UT (#)	D	N	97,23	3,40	3,38
	LA	A	N/P	1,32	3,00	2,81

ID: paciente; GEN: genotipo VHB por LiPA; %PC VAR: variantes asociadas a la no expresión del PC (no inicio, stops y delecciones); %DEL: porcentaje de secuencias con delecciones; %STOP: porcentaje de secuencias con delecciones, inserciones y/o mutaciones puntuales que llevan a un codón stop; <: frecuencia inferior a 0,25%; *No VBK (viral breakthrough); # variante G1896A principal del PC.

corresponden a una delección de 8 nt entre 1.758-1.776, siendo la 1.763-1.770 la principal (71%) (tabla).

Conclusiones: La tecnología UDPS-Roche permite el estudio detallado de las cuasiespecies del VHB, mostrando una gran complejidad en las regiones HBX/PBC/PC, con la presencia sistemática de delecciones principalmente asociadas a codones de stop prematuros en HBx. Sugiriendo un mecanismo adicional al solapamiento de genes para la multicodificación en el VHB, lo que permitiría la presencia de cuasiespecies de "versiones truncadas o más largas de HBx" con posibles funciones alternativas, que habrían de valorarse por el carácter multifuncional de esta proteína.

FIS-PI12/1893.

P-97. ESTUDIO DINÁMICO DEL GENOTIPO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA (UDPS-ULTRADEEP PYROSEQUENCING): PRESENCIA SIGNIFICATIVA DE GENOTIPOS RECOMBINANTES. ¿ES CORRECTA LA ACTUAL CLASIFICACIÓN GENOTÍPICA DEL VHB?

A. Caballero^{a,b}, J. Gregorio^b, M. Homs^{a,c}, D. Tabernero^{a,c}, M. Blasi^c, R. Casillas^b, J. Quer^{b,c}, L. Nieto^d, H. Valbuena^a, R. Esteban^{c,e}, M. Buti^{c,e} y F. Rodríguez-Frías^{a,c,d}

^aServicio de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bInstitut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^dServicio de Microbiología; ^eDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: El virus de la hepatitis B (VHB) se clasifica en 8 genotipos (A-H), por una diferencia > 8% en las secuencias del genoma viral completo, y se han propuesto otros dos (I-J). Se sugiere que la recombinación entre genotipos genera nuevas variantes que contribuyen a la diversidad genética del VHB (Weifeng. *Virology*. 2012;427:51-9), estos recombinantes constituyen hasta el 30% de todas las secuencias completas en GenBank.

Objetivos: Estudiar mediante secuenciación masiva UDPS la evolución del patrón genotípico de la cuasispecie del VHB en ausencia y presencia de tratamiento con lamivudina (LMV) en dos regiones del genoma y la identificación de posibles recombinaciones genotípicas.

Métodos: Se analizó por UDPS (GS Junior-Roche) la región X entre nt1596-1912 y la región RT de la polimerasa entre nt616-969 en 10 pacientes con infección crónica por VHB sin respuesta a LMV. De cada paciente se procesaron tres muestras: Basal (BA), tras un pe-

riodo sin tratamiento (UT) y después del tratamiento con LMV (LA). Mediante un algoritmo bioinformático propio, se analizó filogenéticamente la frecuencia de los genotipos correspondientes a las secuencias obtenidas en ambas regiones.

Resultados: Se obtuvieron 379438 y 864944 secuencias (cut-off 0.25%) de las regiones X y RT, respectivamente. Los resultados se resumen en la tabla.

Conclusiones: La existencia de mezclas de genotipos y sus cambios a lo largo del tiempo (BA-UT-LA), evidencia una compleja dinámica de la cuasispecie. La selección predominante de genotipos con región RT correspondiente a genA sugiere una menor sensibilidad al tratamiento con LMV de este tipo de polimerasa. La discrepancia en el genotipo entre las dos regiones sugiere una recombinación intergenotípica, que está de acuerdo con las observaciones de Shi y col (1). Esta recombinación cuestiona la clasificación genotípica actual que debería ser revisada a la luz de los resultados obtenidos con las nuevas tecnologías.

FIS-PI12/1893.

Porcentaje de cada genotipo según la región secuenciada, región RT (nt 616-969) del gen P o región X (1.596-1.912)

ID	Muestra	Genotipo RT			Genotipo X		
		A	D	F	A	D/E	F
1	BA	93	3,6	3,4	92,2	5,3	2,5
	UT	100	0	0	98,9	1,1	0
	LA	100	0	0	84,5	14,4	1,1
2	BA	6	16,2	77,8	88,5	11,5	0
	UT	99	1	0	86,9	8,4	4,6
	LA	96,4	3,6	0	81,3	12	6,7
3	BA	98,5	1,5	0,00	92,5	7,5	0
	UT	100	0	0	93,5	4,3	2,2
	LA	100	0	0	83,6	15	1,3
4	BA	100	0	0	87,8	10,7	1,5
	UT	0	100	0,00	81,4	11,50	7,1
	LA	9,4	89,9	0,7	97,6	2,1	0,3
5	BA	100	0	0	100	0	0
	UT	100	0	0	87,5	12,20	0,3
	LA	100	0	0	90	7,4	2,6
6	BA	100	0	0	98,9	1,1	0
	UT	100	0	0	97,1	2,1	0,9
	LA	100	0	0	82,9	9,9	7,2
7	BA	100	0	0	93,2	2,6	4,3
	UT	100	0	0	95,9	2,2	1,8
	LA	100	0	0	71,4	0	0,9
8	BA	77	3	19,9	89,4	9,7	0,9
	UT	93	7	0	86,5	10,3	3,2
	LA	100	0	0	90,4	8,3	1,3
9	BA	87,2	12,8	0	86,8	7,9	5,4
	UT	0	100	0	*	*	*
	LA	100	0	0	76,5	19,30	4,2
10	BA	0	100	0	83,3	15,2	1,6
	UT	0	100	0	94,5	1,1	4,4
	LA	100	0	0	89,2	4	6,8

ID: paciente; BA: muestra basal; UT: muestra tras 1-2 años sin tratamiento; LA: muestra tras 1-4 años de tratamiento con LMV. *Paciente 9-UT: el nivel de carga viral no permitió el análisis por UDPS.

P-98. DISMINUCIÓN DE LA CARGA DE LA ENFERMEDAD CAUSADA POR HEPATITIS C EN ESPAÑA BASADA EN UN MODELO INTEGRAL DE SALUD PÚBLICA

M. Buti^a, H. Razavi^b, J.L. Calleja^c, J. García-Samaniego^d, A.J. Blasco^e y P. Lázaro^e

^aHospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCenter for Disease Analysis (CDA), Louisville, Colorado, EEUU. ^cHospital Puerta de Hierro, Madrid. ^dHospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ^eTécnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud, Madrid.

Introducción: El impacto de la hepatitis C (HC) en la población depende de las estrategias de salud pública de cada país. La disponibilidad de nuevos agentes antivirales directos (AAD) de alta eficacia, buena tolerabilidad y administración oral, aumentará en un futuro próximo el número de pacientes candidatos a tratamiento.

Objetivos: Estimar el impacto sobre la carga de enfermedad causada por la HC en España de estrategias que aumenten el número de casos diagnosticados y utilicen los AAD próximamente disponibles.

Métodos: Se construyó un modelo dinámico de progresión de la HC. La progresión se modelizó como transiciones entre estadios: HC (aguda y crónica F0, F1, F2 y F3), cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC), trasplante hepático (TH) y muerte. Las probabilidades de transición entre estadios y los valores de las variables del modelo se obtuvieron de la evidencia científica o de opinión de expertos. El modelo considera como resultados clínicos la disminución de casos de cirrosis, CHC, TH, y mortalidad, y como resultado epidemiológico la disminución de la prevalencia de HC. Se diseñó una estrategia que en el año 2015 aumentaría los casos diagnosticados en un 25% y los pacientes elegibles con genotipo 1 (G1) en un 10%. En 2016, aumentaría los casos diagnosticados un 30%, multiplicaría por 2,15 el número de pacientes con G1/2/3/4 tratados y la respuesta virológica sostenida (RVS) aumentaría al 70% para G1/3/4. En 2018, incrementaría los casos diagnosticados un 20%, ampliaría la edad de tratamiento hasta los 74 años y la RVS aumentaría al 90% en G1/2/3/4. En 2020, aumentaría los casos diagnosticados un 20% y se trataría a partir de F1. En 2025, se trataría a partir de F0. Los resultados de esta estrategia se compararon con los resultados del manejo actual de la HC en España y con los de iniciarla en 2017.

Resultados: Con respecto al manejo actual, la estrategia iniciada en 2015 disminuiría en el año 2023 un 54% la mortalidad por HC, un 54% el número de casos de CHC, un 66% los TH, y un 65% los pacientes descompensados. En 2030, habría evitado 21.444 nuevas infecciones y la población infectada sería de 19.020 pacientes. La misma estrategia iniciada en 2017 disminuiría en 2023 un 35% la mortalidad por HC, un 40% el número de casos de CHC, un 44% los

TH, y un 51% los pacientes descompensados. En 2030, habría evitado 17.976 nuevas infecciones y la población infectada sería de 24.799 pacientes.

Conclusiones: Con estrategias de salud pública y teniendo en cuenta la eficacia y seguridad de los futuros AAD que permiten aumentar el número de pacientes elegibles, se puede disminuir notablemente la prevalencia de HC, sus complicaciones y su mortalidad. Incluso se podría conseguir la práctica erradicación de la HC en el año 2030 en España. El retraso en la aplicación de la estrategia tiene un fuerte impacto negativo en los resultados.

P-99. CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS D EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB EN EL NORTE DE ESPAÑA

C. Ordieres^a, M.L. González-Diéz^a, M. Rodríguez^b, A. Rodríguez^c, R. Pérez^a, C.A. Navascués^a y M. Rodríguez^a

^aUnidad de Hepatología; ^bServicio de Microbiología; ^cEnfermedades Tropicales, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: En los últimos años el interés en la infección por virus de la hepatitis D (VHD) ha decrecido, pese a que estudios recientes muestran que no se trata de una enfermedad en extinción tal como se había previsto. El objetivo del presente estudio fue analizar las modificaciones en la prevalencia y en la epidemiología de esta infección durante los últimos 30 años en una región del Norte de España.

Métodos: La prevalencia del anti-VHD y su asociación con las principales características clínico-epidemiológicas, recogidas prospectivamente, fueron analizadas en 1.211 pacientes con infección crónica por VHB diagnosticados consecutivamente en un centro de 3^{er} nivel entre 1982 y 2011. De acuerdo al año del diagnóstico los pacientes fueron distribuidos en 2 períodos [“A”: 1982-1996 (n = 786), and “B”: 1997-2011 (n = 429)]. Con el fin de conocer en mayor detalle los cambios en la prevalencia, la misma se analizó también por quinquenios. Para establecer los factores asociados con la presencia de anti-VHD se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística en el que se incluyeron aquellas variables con p < 0,1 en el univariado.

Resultados: La prevalencia global de anti-VHD fue de 8,2% (9,4% en “A” y 6,1% en “B”; p = 0,04). Por quinquenios, la tasa más alta, 12,8%, se observó en el primero y la más baja, 4,8%, en el 2002-2006, incrementándose a 7,4% en el último. Se observó un descenso significativo en la prevalencia en “B” con respecto a “A” en varios subgrupos de pacientes: varones (11,7% vs 6,8%; p = 0,02); 21-30 años de edad (19,7% vs 10,1%; p = 0,04); nacidos en España (9,6% vs 4,4%; p = 0,007); positivos para HBeAg (12,3% vs 3,8%; p = 0,02), anti-VHC (57,6% vs 35,7%; p = 0,04) y anti-VIH (72,9% vs 25,9%; p < 0,001) y con ALT elevada (19,8% vs 9,6%; p = 0,001), mientras que se incrementó en aquellos con mecanismo de adquisición desconocido (0,2% vs 3,5%; p = 0,01). En “A”, la presencia de anti-VHD se asoció independientemente con el uso de drogas i.v. (UDI) (OR 261,08; IC95% 28,78-2.368,53), transfusiones (OR 28,08; IC95% 2,74-295,90), presencia de anti-HIV (OR 4,8; IC95% 1,63-14,52) y valores elevados de ALT (OR 14,48 IC95% 3,45-60,62), mientras que en “B” se asoció con inmigración (OR 20,0; IC95% 4,7-84,9), UDI (OR 683,5; IC95% 52,7-8.855,7), prácticas sexuales de riesgo (OR 22,6; IC95% 2,2-228,5) y valores elevados de ALT (OR 3,4; IC95% 1,1-10,0).

Conclusiones: Aunque se ha observado un descenso significativo en la prevalencia de infección por VHD en los últimos 30 años, ésta es aún superior al 5%. Además, en el último quinquenio se ha detectado un repunte en la misma. Los factores asociados con la presencia de anti-VHD han cambiado, emergiendo la inmigración y las prácticas sexuales no seguras como nuevos factores de riesgo.

P-100. SEGURIDAD DE LA RETIRADA DE LAMIVUDINA DE LA COMBINACIÓN LAMIVUDINA + TENOFOVIR EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B Y RESISTENCIA A LA MISMA

J. Herrero^a, M.L. González-Diéz^a, C.A. Navascués^a, M.E. Álvarez-Argüelles^b, V. Cadahía^a, M. Varela^a, S. Melón^b y M. Rodríguez^a

^aUnidad de Hepatología; ^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: Tras la experiencia negativa con la estrategia de cambiar lamivudina (LAM) por adefovir (ADV) en pacientes con resistencia a la primera, la pauta recomendada en las guías clínicas fue añadir tenofovir (TDF) o ADV. Sin embargo, las evidencias actuales sugieren que la monoterapia con TDF puede ser suficiente en esta situación. El objetivo del presente estudio fue analizar la seguridad de la retirada de LAM en pacientes con resistencia a la misma y con respuesta virológica sostenida con la combinación LAM+TDF.

Métodos: Entre enero y setiembre de 2012, 31 pacientes con resistencia a LAM documentada mediante secuenciación directa (Trugene HBV[®]) y con respuesta virológica sostenida (ADN VHB negativo por COBAS TaqMan[®]) durante al menos un año bajo la combinación LAM+TDF, fueron cambiados a monoterapia con TDF. Se analizó la posibilidad de reactivación mediante controles trimestrales de ADN VHB y ALT. Se analizaron los cambios en los niveles de creatinina (Cr), de aclaramiento de Cr (CCr) (Cockcroft-Gault) y de HBsAg sérico (Architect HBsAg QT[®]) entre los valores basales y al año de la monoterapia.

Resultados: La mayoría de los pacientes (71%) eran varones, con edad media de 59,4 ± 11,5 años (39-80), 87% con hepatitis crónica HBeAg negativo, 35% con cirrosis, 3 de ellos con historia previa de descompensación. En todos, el VHB portaba la mutación M204V/I y en el 58% estaba asociada la L180M. El 80% había recibido previamente ADV y 4 de ellos habían desarrollado resistencia al mismo (N236T y/o A181V). Los pacientes habían recibido tratamiento previo con LAM + TDF durante 39 ± 10 meses (21-67). Todos, salvo uno perdido al 6.^o mes, han completado un año de seguimiento. Los niveles de ALT al año de la monoterapia fueron similares a los basales (28,8 ± 14,5 vs 29,1 ± 15,9 UI/ml; p = 0,5). Todas las determinaciones de ADN VHB fueron negativas, salvo una al 3er mes de monoterapia (20 UI/ml), que no fue confirmada en otra determinación realizada 3 semanas después. No hubo diferencias en los niveles de Cr al año de monoterapia con respecto a los basales (1,12 ± 0,6 vs 1,08 ± 0,51 mg/dl; p = 0,3), así como tampoco en los de CCr (87,3 ± 34,1 vs 88,8 ± 33,2; p = 0,39). El cambio medio en los valores de Cr entre los basales y los observados al año fue de +0,04 mg/dl (-0,23 a +0,98 mg/dl); tan solo un paciente, portador de un trasplante renal, experimentó un aumento de la Cr > 0,5 mg/dl. Los niveles de HBsAg tras un año de monoterapia fueron inferiores a los basales (2.034 ± 2.708 vs 2.653 ± 3.151 UI/ml; p < 0,001).

Conclusiones: La LAM puede ser retirada con seguridad de la combinación LAM + TDF en pacientes con resistencia a LAM y con respuesta virológica sostenida a LAM + TDF. Aunque el número de pacientes es escaso, los resultados sugieren que esta estrategia es también segura en pacientes con resistencia a LAM y ADV. La retirada de LAM no modifica la función renal. La monoterapia con TDF en estos pacientes consigue reducir significativamente los niveles de HBsAg sérico.

P-101. EVOLUCIÓN CLÍNICA, SEROLÓGICA Y CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO DE UNA COHORTE DE PACIENTES TRATADOS “DE NOVO” POR HEPATITIS CRÓNICA B (HCB) EN EL PERÍODO 2002-2012

D. Acero Fernández^a, M.J. Ferri Iglesias^b, M. Barenys Lacha^c, R. Louvrie Freire^d, S. Fábregas Tió^e, X. Pamplona Portero^f, L. Vidal Plana^g, M. Hombrados Verde^a y C. López Núñez^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona. ^cHospital de Viladecans. ^dDivisión de Enfermería, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona. ^eHospital de Figueres. ^fHospital Santa Caterina, Salt. ^gHospital de Palamós.

Introducción: La cohorte GiV-1989/2012-HCB representa toda la experiencia en el tratamiento de la HCB de 5 hospitales de Cataluña que tenían en el año 2012 una población asignada de 638.738 habitantes (censo poblacional idescat.cat). Su seguimiento permite analizar la evolución de los pacientes y de variables asociadas al control del tratamiento. La inclusión de los pacientes en la cohorte fue la fecha del inicio del primer tratamiento y el reclutamiento prospectivo desde el 01-10-2008.

Objetivos: Analizar la evolución clínica y serológica de la cohorte así como de variables de cumplimiento de los controles y/o del tratamiento.

Métodos: Se analizaron 16 variables demográficas, clínicas, biológicas y terapéuticas en la cohorte total, en diversas sub-cohortes y entre poblaciones autóctona (pA) e inmigrante (pI). Dado que la inclusión de pI comenzó el año 2002, el análisis se limitó a la sub-cohorte 2002/2012. El análisis de variables evolutivas se ajustó al tiempo de seguimiento mediante modelo de Cox.

Resultados: GiV-2002/2012-HCB incluye 220 pacientes; 75,0% varones; edad media $43,6 \pm 13,7$ años; 40,9% pI; 35,2% HBeAg-positivo; 27,1% cirróticos. La pA fue significativamente más joven que la pI ($49,2 \pm 12,5$ vs $35,7 \pm 11,4$, $p = 0,000$). El seguimiento medio fue de $43,3 \pm 30,0$ meses, pA = $48,4 \pm 43,0$ pI = $36,0 \pm 27,8$ ($p = 0,001$). El 94,5% de los pacientes ($n = 208$) fue tratado sólo con NUC/s. Al final del seguimiento eran HBeAg-positivo el 21,4%, (11,0% de pA y 36,7% de pI) y 21 pacientes habían seroconvertido (8,52 casos/100 pacientes/año); 6 pacientes negativizaron el HBsAg (0,79 casos/100 pacientes/año) (ninguno pI). Clínicamente, eran cirróticos el 26,8%; 12 pacientes desarrollaron hepatocarcinoma (1,55 casos/100 pacientes/año). Fallecieron 14 pacientes, 7 por hepatocarcinoma, 2 por insuficiencia hepática y 5 por otras causas. La pI tuvo significativamente más pérdidas de seguimiento ($p = 0,003$), abandonos del tratamiento ($p = 0,004$), finales de tratamiento fuera de protocolo ($p = 0,0007$) e interrupciones del tratamiento > 2 semanas ($p = 0,000$) que la pA. El mal cumplimiento de cualquiera de estas variables fue especialmente prevalente en la pI de origen subsahariano (22,5%) y asiático (23,1%) y significativamente superior al de la pA (4,6%; $p = 0,002$ y $0,036$ respectivamente).

Conclusiones: En una cohorte de 220 pacientes, con 40,9% de población inmigrante, tratados “de novo” por HCB desde el año 2002 y seguida durante $43,3 \pm 30,0$ meses, se obtuvo un índice de negativización del HBsAg de 0,79 casos/100 pacientes/año, de aparición de hepatocarcinoma de 1,55 casos/100 pacientes/año) y de fallecimiento por causa hepática de 1,13 casos/100 pacientes/año. La población inmigrante no difirió de la autóctona en términos de evolución clínica aunque interrumpió y/o abandonó el tratamiento y/o los controles significativamente más. Ello, su menor edad y el inferior tiempo de seguimiento podrían ayudar a explicar las menores tasas de seroconversión HBeAg y HBsAg de la población inmigrante.

P-102. LA CIRROSIS Y EL TRASPLANTE HEPÁTICO SE ASOCIAN A UNA MAYOR SEROPREVALENCIA DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E

M. Riveiro Barciela^a, F. Rodríguez-Frías^{b,c}, L. Castells^a, I. Campos-Varela^a, M. Homs^{b,c}, C. Cantarell^d, M. Crespo^e, R. Esteban^{a,b} y M. Buti^{a,b}

^aServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en

Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cServicio de Bioquímica; ^dServicio de Nefrología; ^eServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: La hepatitis aguda por el virus de la hepatitis E (VHE) en pacientes trasplantados puede evolucionar a infección crónica y cirrosis hepática. En nuestro país la tasa de IgG anti-VHE se estima en torno al 7% en adultos sanos y 9% en pacientes afectos de infección por VIH, pero existen pocos datos en relación a pacientes trasplantados y con hepatitis crónica.

Métodos: Estudio descriptivo transversal que analiza la prevalencia de IgG anti-VHE (Biokit) en muestras de suero de 1.373 individuos: 200 sujetos sanos, 302 trasplantados renales, 238 pacientes con infección por VIH bajo TARGA (118 con coinfección por VHC, 9 VHB, 11 VHC y VHB, 100 sin hepatitis), 338 trasplantados hepáticos (27 con cirrosis postrasplante), 377 con hepatitis crónica (127 VHB, 231 VHC, 12 VHC y VHB y 6 con hepatopatía no viral) y 101 cirróticos no trasplantados (62 VHC, 19 VHB, 1 VHC y VHB, 19 hepatopatía no viral).

Resultados: Los anticuerpos Ig G anti-VHE se detectaron en el 3,5% de los sujetos sanos, 3,6% de los trasplantados renales, 4,7% en hepatitis crónica, 9,5% en trasplantados hepáticos y 22,7% en cirróticos. Un 33% de los pacientes trasplantados hepáticos con cirrosis sobre el injerto hepático, presentaban Ig anti-VHE positiva. En los pacientes con infección por VIH, la serología IgG anti-VHE fue positiva en el 8% de los pacientes sin hepatitis, el 10% de los afectos de hepatitis crónica y el 22% de los sujetos con cirrosis hepática. Globalmente, las variables que se asociaron a una mayor seroprevalencia de IgG anti-VHE positiva fueron la presencia de cirrosis (OR 7,87, IC95%: 4,5-13,7), trasplante hepático (OR 3,22, IC95%: 1,86-5,55), infección por VIH (OR 2,38, IC95%: 1,3-4,4) y VHC (OR 0,43, IC95%: 0,25-0,74).

Conclusiones: En esta cohorte, los pacientes trasplantados hepáticos y cirróticos presentan una mayor seroprevalencia de Ig G anti-VHE. La infección por VIH se asocia también a mayor seroprevalencia, principalmente si existe cirrosis hepática.

P-103. PREVALENCIA E INMUNIZACIÓN DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS EN ESPAÑA (ESTUDIO PIBHE)

S. Aoufi Rabih^a, R. García Agudo^b y G. Barril Cuadrado^c

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Nefrología, Unidad Hepatorrenal, Complejo Hospitalario La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan. Grupo de Virus en Diálisis de la Sociedad Española de Nefrología. ^cHospital Universitario La Princesa, Servicio de Nefrología, Madrid. Grupo de Virus en Diálisis de la Sociedad Española de Nefrología.

Introducción: La prevalencia de la infección crónica por el VHB es del 0-10% en hemodiálisis. La inmunización en los pacientes vacunados es del 40-70% en comparación con el 97% de la población general. El estudio PIBHE tiene como objetivo determinar la prevalencia del VHB en los pacientes en hemodiálisis en España y su situación respecto a la inmunización. No hay ningún registro español que determine la prevalencia del VHB en hemodiálisis.

Métodos: Estudio nacional multicéntrico, observacional, descriptivo, de corte transversal, aprobado por el CEIC del centro coordinador y realizado entre enero de 2013 y 2014. Se envió un cuaderno de recogida de datos a todos los servicios de nefrología y unidades extrahospitalarias de hemodiálisis de España, para ser cumplimentado a partir de la historia clínica del paciente, tras consentimiento informado. Los datos se incluyeron en una base central.

Resultados: Participaron 142 unidades de hemodiálisis (104 hospitales, 38 centros periféricos). De los 13845 pacientes recogidos, 125 eran VHB(+), resultando una prevalencia del VHB en hemodiá-

lisis del 0,9%. El 35,2% de los centros tenía algún paciente VHB(+). La edad media era de 66,6 años (20-98) en los VHB(-) y 45,5 años en los VHB(+) (26-72). En los pacientes VHB(+), el 17,3% estaba coinfectado por el VHC o VIH. El 70% presentaba antiHBe positivo. El 82% tenía una carga viral inferior a 2.000 UI/ml. Los niveles de GOT y GPT eran de $18,3 \pm 10,5$ UI/ml y $14,5 \pm 9$ UI/ml, respectivamente. Se había sometido a biopsia al 8,7%. El 32% había recibido tratamiento antiviral. Un 37,5% era candidato a trasplante renal y un 65,2% estaba en seguimiento por Aparato Digestivo. De los pacientes VHB(-), el 33,6% no había sido vacunado. El 14,2% tenía antiHBc positivo. Se empleaban 14 esquemas diferentes de vacunación. La respuesta inmunitaria se situaba en el 66,4%. Los niveles de antiHBs tras la vacunación eran de 10-99 mUI/ml en el 29,5%, 100-999 mUI/ml en el 23,9% e iguales o mayores de 1.000 mUI/ml en el 8,4%. El 56,7% había recibido un ciclo de vacunación, el 22,6%, dos ciclos; el 0,6%, tres ciclos; y el 9,5%, un recuerdo anual. La mayor probabilidad de conseguir una respuesta inmunitaria se alcanzaba con cuatro dosis de 40 µg de vacuna adyuvada (OR 4,9), a igualdad de edad y número de revacunaciones y recuerdos. La edad y el empleo y la dosis de la vacuna con adyuvante influyan en la respuesta inmunitaria y el título de antiHBs alcanzado ($p < 0,05$). El 81,1% de los investigadores afirmó que el cuestionario les había ayudado a valorar el manejo de la infección del VHB que realizaban sobre sus pacientes.

Conclusiones: La prevalencia de la infección crónica por el VHB en hemodiálisis en España es baja, así como las tasas de inmunización frente a este virus. Los esquemas de vacunación empleados son muy diversos y se han correlacionado con la respuesta inmunitaria, por lo que sería necesario protocolizar la pauta más eficaz para aumentar la inmunización en estos pacientes.

P-104. CREACIÓN DE UN MODELO PARA PREDECIR EL DESARROLLO DE CIRROSIS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C NO RESPONDEDORES A TERAPIA ANTIVIRAL

S. Lens^a, F. Torres^b, I. García-Juárez^a, S. Martínez^a, R. Miquel^c, A. García-Criado^d, R. Gilabert^d, C. Bru^d, J.M. Sánchez-Tapias^a y X. Forns^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona. ^bPlataforma de Bioestadística y Gestión de Datos. IDIBAPS-Hospital Clínic, Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica; ^dServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, Barcelona. CIBERehd. IDIBAPS.

Introducción: El fallo del tratamiento antiviral comporta riesgo de desarrollo de cirrosis, pero la enfermedad hepática puede no empeorar significativamente en muchos años. El objetivo de este estudio fue construir un modelo para identificar a aquellos pacientes no respondedores a tratamiento en riesgo de desarrollar cirrosis y sus complicaciones.

Métodos: Los pacientes no cirróticos no respondedores a un tratamiento antiviral administrado entre abril de 1990 y mayo de 2003 fueron seguidos periódicamente mediante exámenes clínicos, analíticos y ecográficos. Se efectuó un análisis comparativo de los datos basales de los pacientes que desarrollaron o no cirrosis durante el seguimiento.

Resultados: 896 pacientes no cirróticos recibieron tratamiento en el período mencionado. La biopsia hepática inicial mostró F0-F1 en el 76%. No alcanzaron una respuesta virológica sostenida 495 pacientes (55%). Tras 12 años de seguimiento medio 126 (25%) de estos pacientes desarrollaron cirrosis y 52 descompensación (26) o carcinoma hepatocelular (26). Entre los pacientes respondedores al tratamiento (401, 44,7%), sólo 9 (7%) desarrollaron cirrosis durante el seguimiento (7 presentaban estadio F3 basal) y de éstos, 2 pacientes presentaron hepatocarcinoma durante el seguimiento. Mediante un modelo de regresión de Cox, las variables basales asociadas independientemente al desarrollo de cirrosis entre los pa-

cientes no respondedores fueron: F = 2 (HR 2,61), edad > 40 años (HR 2,01), GGT > 40 UI/L (HR 2,35) y AST > 100 UI/L (HR 1,76). Un modelo construido con estas variables (con o sin biopsia hepática) permitió una buena predicción del riesgo de desarrollo de cirrosis a 3, 5, 7 y 10 años, con AUC comprendidas entre 0,83 y 0,89. Los marcadores no invasivos de fibrosis (APRI, FIB-4 y Forns) también demostraron excelente capacidad de predicción de cirrosis de forma independiente (HR 1,48, 1,5 y 1,58 respectivamente) con unas AUC a 3, 5, 7 y 10 años entre 0,76 y 0,87. Al analizar si los mismos modelos son eficaces en la predicción del desarrollo de descompensación clínica o hepatocarcinoma entre los pacientes no respondedores se obtuvieron unas AUC a 5, 7 y 10 años de entre 0,82 y 0,93 lo que añade robustez a los resultados.

Conclusiones: La curación tras el tratamiento antiviral presenta un gran impacto en la historia natural de los pacientes con hepatitis C, aunque no logra erradicar por completo la aparición de hepatocarcinoma en presencia de cirrosis. En pacientes no respondedores, la fibrosis F = 2, la edad > 40 años, la GGT o AST elevadas, así como los marcadores no invasivos de fibrosis (APRI, FIB4, Forns) pueden predecir el desarrollo de cirrosis a corto-medio plazo así como la probabilidad de desarrollar descompensación clínica o hepatocarcinoma. Este modelo es de gran utilidad para identificar a los candidatos a recibir nuevos tratamientos antivirales con mayor urgencia.

P-105. VARIANTES GENÉTICAS DEL RECEPTOR DE NIEMANN-PICK C1-LIKE-1 Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HEPATITIS C

J. Cabezas González^a, E. Fábrega García^a, F. Casafont Morencos^a, A. Puent Sánchez^a, M.T. Arias Loste^a, J.L. Fernández Luna^b, A. Fontalba Romero^b, I. Varela^b, J.A. del Campo^c, A. Rojas^c, M. García Valdecasas^c, M. Romero Gómez^c y J. Crespo García^a

^aServicio de Digestivo; ^bUnidad de Genética, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Fundación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Santander. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción: El receptor de Niemann-Pick C1-like-1 (NPC1L1) es una proteína transmembrana implicada en la entrada del virus de la Hepatitis C, y supone una nueva diana terapéutica. Los estudios de secuenciación muestran variantes comunes en la población general.

Objetivos: Evaluar la presencia de variantes genéticas del receptor NPC1L1 y su potencial relación con la respuesta antiviral en pacientes con hepatitis C crónica (HCC).

Métodos: Se incluyeron 38 pacientes con HCC genotipo 1 tratados con interferón pegilado y ribavirina. La secuencia completa del NPC1L1 se amplificó mediante 30 reacciones de PCR diferentes. El resultado de la amplificación se codificó y secuenció mediante la plataforma de secuenciación profunda Junior-454 (Roche). La secuenciación se comparó con el genoma humano (GRh37) mediante algoritmo BLAT y las variantes se identificaron mediante GATK Unified genotyper. El resultado funcional de las variantes se determinó mediante el algoritmo SNPEff y los estudios de asociación fenotípica se realizaron con Plink suite.

Resultados: Se identificaron 24 variantes del gen NPC1L1 en los 38 pacientes secuenciados, 15 fueron pequeñas inserciones y delecciones (indels), y nueve de ellas eran variantes de un solo nucleótido (single nucleotide variant - SNV), 6 descritas previamente en la base de datos dbSNP. Considerando una selección negativa de las variantes deletéreas en la población general, las variantes identificadas podrían jugar un papel regulador del gen. A pesar un tamaño muestral relativamente pequeño, los estudios de asociación mostraron una relación significativa (plink suite; $p < 0,03$) entre dos de las variantes (sustitución de un nucleótido, rs186726309 y

delección de una única base, Chr7: 44575955Del(G) y la respuesta antiviral (respuesta virológica sostenida del 18,7% si existía más de una variante genética; 22,2% con la variante rs186726309 A/G; 33,3% con la variante rs186726309 G/G; 33% con la variante 44575955Del(G) y 38,1% en los pacientes sin variantes). Además se encontró una nueva variante no descrita en la dbSNP, (Chr7: 44561370) en una pequeña proporción de pacientes de nuestra muestra, lo que provoca un cambio de aminoácido (S919C) en la región codificante del gen.

Conclusiones: Las nuevas técnicas de secuenciación han permitido caracterizar las variantes genéticas del NPC1L1 que muestran una asociación significativa con la respuesta al tratamiento antiviral. Se necesitan nuevos estudios para evaluar los potenciales valores pronóstico y terapéutico de estas variantes secuenciadas.

P-106. DIFERENCIAS EN LA CINÉTICA DE ELIMINACIÓN DEL ARN-VHC EN PLASMA Y CMSPS DE PACIENTES EN TRATAMIENTO TRIPLE CON TELAPREVIR

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

Unidad de Hepatología, Hospital Carlos III, CIBERehd, Madrid.

Introducción: La confirmación de la indetectabilidad del ARN-VHC sérico en puntos críticos durante el tratamiento (semanas 4, 12 y 24) es esencial en la monitorización de la respuesta de los pacientes con hepatitis crónica C (HCC) tratados con interferón pegilado (pegIFN) + ribavirina (RBV) + telaprevir (TVR). Sin embargo, no hay datos sobre la cinética de eliminación del genoma vírico en células mononucleares de sangre periférica (CMSPs), un tejido extrahepático de infección por VHC de significación clínica incierta.

Objetivos: Comparar la cinética de eliminación del ARN-VHC en plasma y CMSPs de pacientes con HCC en terapia triple basada en TVR.

Métodos: Se incluyeron 15 pacientes de raza blanca (4 naïve, 8 relapsers, 2 respondedores parciales y 1 paciente con respuesta nula al tratamiento previo con pegIFN + RBV) que completaron el periodo de tratamiento con terapia triple con TVR. Ocho (53%) completaron el periodo de seguimiento post-tratamiento (24 semanas). La determinación del ARN-VHC en plasma y CMSPs se realizó en la muestra basal y en las semanas 4, 12 y 24 de tratamiento en todos los pacientes, así como en la muestra final del seguimiento en 8 pacientes.

Resultados: La respuesta virológica rápida extendida (RVRe) se observó en 11/15 (73%) pacientes. En otros 3 pacientes el ARN-VHC fue indetectable en la semana 12. Solo un paciente abandonó el tratamiento por aplicación de la regla de parada (ARN-VHC en semana 4: 1.687 IU/ml). No se observó rebote virológico en ningún caso y los 14 pacientes tenían indetectabilidad del ARN-VHC al finalizar el tratamiento. Los 8 pacientes con seguimiento de 24 semanas post-tratamiento alcanzaron respuesta viral sostenida (RVS). Con respecto al ARN-VHC en CMSPs, este marcador fue detectable en 11/15 (73%) de las muestras basales, 7/15 (47%) en la semana 4, 4/14 (28%) en la semana 12 y 1/6 (24%) en la semana 24 (12 semanas después de la indetectabilidad del ARN-VHC plasmático). La persistencia del ARN-VHC en CMSPs fue significativamente mayor en los pacientes sin RVRe que en los respondedores rápidos (4/4 vs 3/11 (27%) en la semana 4; $p = 0,02$). No se encontraron diferencias en el polimorfismo de IL28B, cifra basal de ARN-VHC o subtipo de VHC entre los pacientes con y sin RVRe.

Conclusiones: Los niveles de ARN-VHC disminuyen de forma acusada en CMSPs de pacientes en tratamiento triple con TVR, aunque con una cinética de eliminación más lenta que la observada en plasma. La persistencia de ARN-VHC en CMSPs se asocia con ausencia de RVRe.

P-107. TRIPLE TERAPIA CON TELAPREVIR EN PACIENTES VHC G1 NAÏVE CON FIBROSIS LEVE A MODERADA

S. Zeuzem^a, M. Buti^b, R. DeMasi^c, G.R. Foster^d, J.M. Läuffer^e, D. Luo^c, J. Witek^c y M. Rizzetto^f

^aJ.W.Goethe University Hospital, Frankfurt, Alemania. ^bHospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^cJanssen Research & Development LLC, Titusville, NJ, EEUU. ^dQueen Mary, University of London, Reino Unido. ^eJanssen-Cilag AG, Zug, Suiza. ^fUniversity of Torino, Torino, Italia.

Introducción y objetivos: Los ensayos clínicos han demostrado la seguridad y eficacia de la triple terapia con telaprevir (TVR/PR), en comparación con PR, en pacientes con VHC G1. Este análisis aporta una caracterización detallada de la seguridad y eficacia de TVR/PR en pacientes VHC G1 con fibrosis leve a moderada (F0-F2), y explora la respuesta al tratamiento en función del estadio de fibrosis.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes naïve ($n = 1.642$) incluidos en los ensayos de registro de telaprevir y que recibieron 12 semanas de TVR (750 mg c/8h o 1.125 mg bid) + PR (P, 180 µg/semana; R, 1.000 o 1.200 mg/día), seguidas de 12 o 36 semanas adicionales de PR. Los datos fueron agrupados y analizados globalmente y por estadio de fibrosis (valor Metavir determinado por biopsia hepática). Se realizaron análisis por regresión logística multivariante (RLM), comparando resultados en función del estadio de fibrosis.

Resultados: La distribución de pacientes por estadio de fibrosis fue: F0-F1: 630 (38%); F2: 580 (35%); F3: 247 (15%); y F4: 185 (11%). Los pacientes con F0-F1 y F2 tuvieron factores pronósticos más favorables y más probabilidad de recibir 24 semanas de PR que los pacientes con F3 y F4. Los parámetros de seguridad y eficacia variaron por estadio de fibrosis, presentando los pacientes con F0-F1 y F2 resultados similares, pero más favorables en comparación con los pacientes en estadios más avanzados: RVS: F0-F1 + F2 = 79%; vs F3 = 68%; vs F4 = 54%; $p < 0,0028$, RLM. El aumento de eficacia de TVR/PR en pacientes F2 sobre los F3 y F4 no se acompañó de un exceso de riesgo de efectos clínicos o de laboratorio desfavorables.

Conclusiones: El análisis agregado de 1.642 pacientes con VHC G1 sugiere un balance beneficio-riesgo favorable para el tratamiento de triple terapia con telaprevir, resultando en una mayor eficacia y un perfil de seguridad y tolerabilidad similar o superior en comparación con los pacientes con F3 y F4. Estos resultados, sumados a los datos comparativos en pacientes F2 que demuestran la eficacia de TVR/PR sobre PR (79% vs 49%), apoyan el tratamiento de pacientes F2 con triple terapia con telaprevir frente a la doble terapia.

P-108. ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA CON TELAPREVIR EN PACIENTES VHC G1 NAÏVE BASADO EN DATOS COMBINADOS DE EFICACIA DE LOS ENSAYOS ADVANCE Y OPTIMIZE

M. Buti^a, B. Gros^b, I. Oyagüez^b, R.J. Andrade^c, M.A. Serra^d, J. Turnes^e y M.A. Casado^b

^aHospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^bPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid. ^cHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^dHospital Clínico de Valencia. ^eComplejo Hospitalario de Pontevedra.

Introducción y objetivos: La triple terapia con telaprevir (TVR/PR) es el estándar de tratamiento para pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 (VHC G1). Esta terapia se asocia con una mayor eficacia, pero también una mayor incidencia de efectos adversos (EAs) y un mayor coste de tratamiento en comparación con la doble terapia (PR). El objetivo de este estudio es determinar el ratio coste-efectividad incremental (ICER) de la triple terapia con TVR/

PR como primera línea de tratamiento en pacientes naïve frente a PR.

Métodos: Se ha realizado un análisis de coste-utilidad basado en un modelo de Markov que simula los resultados en pacientes, para estimar los costes y los años de vida ajustados por calidad (AVACs) de TVR/PR y PR desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Español (SNS). Las probabilidades de transición a un año entre estadios (leve, moderada y fibrosis en puentes; cirrosis compensada y descompensada; carcinoma hepatocelular; trasplante y post-trasplante hepático) y las utilidades se han obtenido a partir de fuentes públicas. La cohorte de referencia fue de 49 años de edad con un determinado perfil clínico (leve 41,1%, moderada 35,5%, fibrosis en puentes 14,2% y cirrosis 9,2%). Para TVR/PR se ha tomado el tratamiento guiado por respuesta durante 24 o 48 semanas. Los resultados de eficacia (respuesta viral sostenida: 74,6% [T/PR], 44,0% [PR]) y los EAs se obtuvieron de los ensayos ADVANCE y OPTIMIZE. Los costes totales (2.013 €) incluyeron: medicación, manejo de los efectos adversos y los costes por estado de salud. Para los costes farmacológicos se han tomado los precios de venta de laboratorio, con sus respectivas deducciones obligatorias. La estimación del coste del manejo de los EAs y los estados de salud se ha realizado tomando como base los datos de utilización de recursos validados por un panel de expertos. Los costes unitarios se obtuvieron de una base de datos de costes local. Se aplicó una tasa de descuento del 3% para costes y resultados. Se realizaron análisis univariantes y probabilísticos.

Resultados: TVR/PR mostró mejores resultados (14,44 vs 13,71 AVACs) y mayores costes (50.724 € vs 37.599 €) que PR, con un ICER de 17.887 €/AVAC ganado. Este ICER aumentó hasta 26.707 €/AVAC ganado con un horizonte de 20 años, y varía de 19.711 € a 16.048 €/AVAC ganado con un \pm 25% de variación de las probabilidades de transición, y de 9.889 € a 28.056 €/AVAC ganado cuando se aplican otras tasas de descuento (0% y 6%, respectivamente). El análisis también mostró que TVR/PR podría evitar 14 cirrosis y 5 trasplantes hepáticos por 1.000 pacientes comparado con PR. En el análisis probabilístico, la probabilidad de un ICER por debajo del umbral de 30.000 €/AVAC ganado fue del 98%.

Conclusiones: La triple terapia con telaprevir es una opción coste-efectiva comparada con la doble terapia en el tratamiento de pacientes VHC G1 naïve.

P-109. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA CON PEGINTERFERÓN, RIBAVIRINA Y BOCEPREVIR EN USO COMPASIVO EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1 CON FIBROSIS AVANZADA: ANÁLISIS FINAL (RVS SEMANA 12)

J.L. Calleja^a, J.M. Pascasio^b, B. Ruiz-Antorán^c, F. Gea^d, R. Bárcena^a, J.R. Larrubia^f, X. Forns^g, J.M. Sousa^b, R. Pérez-Álvarez^h, R. Soláⁱ, M. Romero-Gómez^j, J. de la Revilla^a, J.L. Arenas^k, M.B. Delgado^l, J. Crespo^m, J.M. Navarroⁿ, C.M. Fernández-Rodríguez^o, R. Planas^o y M. Buti^p, for the Spanish Group for the Study of the Use of Direct-Acting Drugs Hepatitis C with Severe Fibrosis.

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ^bHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cServicio de Farmacología Clínica, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ^dHospital La Paz, Unidad de Hepatología, Madrid. ^eHospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Madrid. ^fHospital Universitario de Guadalajara. ^gHospital Clínic, IDIBAPS, Servicio de Hepatología, Barcelona. ^hHospital Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo. ⁱHospital del Mar, Unitat d'Hepatología, Barcelona. ^jHospital Universitario de Valme, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^kHospital de Donostia, Unidad de Hepatología, San Sebastián. ^lHospital

Universitario A Coruña. ^mHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁿHospital Costa del Sol, Unidad de Digestivo, Málaga. ^oFundación Hospital Alcorcón, Unidad de Hepatología, Madrid. ^pHospital Germans Trias i Pujol, Servicio de Digestivo, Badalona. ^oHospital Universitario Vall d'Hebron, Departamento de Hepatología, Barcelona.

Objetivos: Se presentan los resultados de seguridad y eficacia del tratamiento con boceprevir asociado a peginterferón alfa/ribavirina en pacientes genotipo 1 con fibrosis avanzada (F3 (fibrosis en puente) - F4 (cirrosis) en biopsia o FibroScan® > 9,5 kPa) en la práctica clínica (Registro del uso compasivo).

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

Resultados: Se han incluido 170 pacientes con una edad media de 53 años. El 68% varones, 75% genotipo 1b y carga viral basal de 6,2 log. Un 79% de los pacientes tenían datos histológicos de cirrosis y un 38% tenían varices esofágicas. El 20% de los pacientes eran naïves y el 80% no respondedores a tratamientos previos (35% recaedores, 27% respondedores parciales y un 38% respondedores nulos). 62 pacientes (36,5%) desarrollaron al menos un evento adverso grave (tabla). Se observó un aumento en el riesgo relativo de SAES, infecciones graves y descompensación hepática en pacientes con albúmina < 3,5 g/dl, bilirrubina > 2 mg/dl y plaquetas < 90.000. En el análisis por intención de tratar (ITT, n = 170) el porcentaje de pacientes con SVRw12 fue de 46,5%, 41% para los pacientes sin tratamiento previo, 75% para los pacientes con recaída, 47% de respuesta parcial y 23% para los respondedores nulos. En pacientes con disminución de 1log en la semana 4 (lead-in), la SVRw12 fue del 67%, 47,6% en pacientes sin tratamiento previo, 85% en pacientes con recaída, 66,7% para los pacientes con respuesta parcial y 52,4% en respondedores nulos (tabla).

Pacientes, n (% pacientes con al menos un acontecimiento)	n = 170
Acontecimientos adversos graves (SAEs)	62 (36,5%)
Interrupción precoz	62 (36,5%)
Debido a SAEs	15 (8,8%)
Abandono paciente	7 (4,1%)
Fracaso virológico	40 (23,5%)
Muertes	
Shock séptico, fallo multiorgánico secundario a neumonía	2 (1,18%)
Modificación dosis (peginterferón alfa)	40 (23,5%)
Infección/Infección (grado 3/4)	51 (30,0%)/ 17 (10,0%)
Descompensación hepática (grado 3/4)	10 (5,9%)
Anemia	
Hg < 10,0 g/dl	81 (47,6%)
Hb < 8,0 g/dl	8 (4,7%)
Uso EPO	46 (27,1%)
Transfusión sanguínea	12 (7,6%)
Descenso de dosis de ribavirina	84 (49,4%)
Neutropenia	
N < 1.000/mm ³	98 (57,6%)
N < 500/mm ³	12 (7,1%)
Uso G-CSF	6 (3,5%)
Trombopenia	
Plaq < 50.000	44 (25,9%)
Plaq < 25.000	7 (4,1%)

Conclusiones: La triple terapia con boceprevir asociado a Peg-IFN/RBV en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis hepática es eficaz, con una respuesta viral sostenida (SVRw12) del 46%, pero se asocia con efectos adversos graves en el 36% de los pacientes.

P-110. ÓPTIMA CORRELACIÓN ENTRE LA CUANTIFICACIÓN DE ARN-VHD EN SUERO Y TEJIDO HEPÁTICO PARAFINADO

M. Homs^{a,b}, M. Blasi^{a,b}, M.T. Salcedo^c, F. Rodríguez-Frías^{a,b,d}, D. Tabernero^{a,b}, M. Lütgehemann^e, R. Esteban^{a,f}, M. Dandri^e y M. Buti^{a,f}

^aCIBER enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bServicio de Bioquímica; ^cServicio de Anatomía Patológica; ^dServicio de Microbiología; ^eDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^fUniversity Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Internal Medicine, Alemania.

Introducción: En la práctica clínica, la cuantificación del ARN del virus de la hepatitis delta (VHD) en suero es utilizada como marcador de replicación viral. Sin embargo, para estudiar el VHD a nivel intrahepático se requieren biopsias de hígado frescas. La disponibilidad de este tipo de muestras está muy limitada, además no existen datos relacionados con la estabilidad del ARN-VHD en muestras de biopsia hepática parafinada (BH-Par).

Objetivos: Determinar la estabilidad del ARN-VHD en muestras de BH-Par, cuantificar el VHD y comparar la cuantificación en hígado con muestras de suero.

Métodos: De 40 pacientes no tratados con hepatitis crónica delta, en 13 casos se dispuso de una BH-Par y una muestra de suero de la misma fecha con ARN-VHD positivo. Se incluyó como control un paciente con anti-VHD positivo y ARN-VHD negativo en suero. Las muestras se obtuvieron entre 1999 y 2012. La cuantificación del ARN-VHD se realizó por PCR a tiempo real (LightCycler, Roche) y se utilizó un nuevo estándar de genoma completo de ARN, de desarrollo propio. La sensibilidad del método se definió entre 10E3 a 1E06 copias HDV/uL.

Resultados: El ARN del VHD se detectó en la BH-Par de 13/13 pacientes con hepatitis crónica delta y el ARN-VHD en suero se testó con el nuevo estándar (tabla). La cuantificación hepática y en suero presentó una buena correlación ($R^2 = 0.89$) y significativa (p

< 0,001). El ARN-VHD no se detectó en el hígado del paciente anti-VHD positivo y ARN positivo. No se observaron diferencias significativas entre la histología y los niveles de cuantificación del VHD y VHB en suero e hígado (tabla).

Conclusiones: El ARN del VHD es estable en muestras de biopsias parafinadas durante más de 10 años y se puede cuantificar por PCR a tiempo real. Se detectó una buena correlación entre la cuantificación intrahepática y en suero del VHD mostrando que la cuantificación mediante un estándar de ARN en muestras de suero es un excelente marcador de replicación viral en pacientes no tratados.

P-111. LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD AURORA KINASA B MEDIADA POR VHC REGULA LA RESPUESTA ANTIINFLAMATORIA EN LAS FASES INICIALES DE LA INFECCIÓN

I. Francisco-Recuero^a, A. Madejón^b, J. Sheldon^c, C. Perales^{c,d}, E. Domingo^c, J. García-Samaniego^b y A. Sánchez-Pacheco^a

^aDepartamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. ^bUnidad de Hepatología, Hospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ^cDepartamento de Virología, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), CSIC, Madrid. ^dCIBERehd.

Introducción: Los cambios epigenéticos, entre los que se encuentran las modificaciones covalentes de histonas, son cruciales en la inducción de inestabilidad genética asociada a enfermedades en humanos, incluyendo el desarrollo de fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Sin embargo, se desconoce el papel que este tipo de modificaciones pueda tener en la evolución de la enfermedad hepática producida por el virus de la hepatitis C (VHC).

Objetivos: Estudiar las modificaciones covalentes de histonas inducidas por la infección por VHC y determinar los mecanismos moleculares implicados.

Métodos: Para determinar el papel del VHC en la inducción de cambios epigenéticos se utilizó un sistema de infección *in vitro* de VHC (VHCcc) sobre la línea celular Huh7.5. Alternativamente la región codificante de la proteína del core viral (genotipos 1a, 1b y 2a) se clonó en un vector de expresión eucariota con el que se realizaron ensayos de transfección transitoria sobre la línea celular Huh7.5. Las modificaciones de histonas se analizaron por Western-Blot, utilizando anticuerpos específicos. Para determinar las actividades enzimáticas implicadas se ensayó el efecto de inhibidores específicos como el ZM443979. La expresión de genes implicados en el control de la actividad inflamatoria, como NF-κB y COX-2, se determinó por RT-PCR cuantitativa.

Resultados: El modelo de infección *in vitro* del VHC demostró que la infección viral inhibe la fosforilación del residuo Serina 10 de la histona H3 (H3Ser10ph), un marcador epigenético asociado a la regulación de la actividad transcripcional y la mitosis celular. Estos resultados se confirmaron en los experimentos de transfección transitoria utilizando la proteína del core viral aislada de pacientes infectados con los genotipos 1a, 1b y 2a. Los ensayos con inhibidores de actividades enzimáticas implicadas en la fosforilación de histonas demostraron que el efecto sobre la H3Ser10 inducida por la proteína del core viral se inhibía en presencia de ZM443979, un inhibidor de la actividad Aurora Kinasa B (AKB). Mediante ensayos de coimmuno-precipitación observamos una interacción directa entre la proteína del core viral y la AKB. La interacción con la proteína del core indujo una inhibición de la actividad kinasa de la AKB. Asociado a la inhibición de la actividad AKB se observó una inhibición de transcripción de NF-?B y COX-2, genes implicados en el control de la respuesta inflamatoria. La sobreexpresión de AKB revirtió este efecto y disminuyó la infectividad extracelular del virus.

CHD Pt	ADN HB (UI/ml)	Suero		Hígado	
		HBeAG	ALT	ARN-VHD (copias/ul)	Ishak
1	1,20E+03	N	204	4,50E+05	1
2	1,70E+03	N	73	2,28E+10	1
3	1,50E+05	N	94	6,00E+06	3
4	< 20	N	130	3,15E+07	3
5	5,60E+03	N	223	5,33E+07	3
6	1,30E+05	N	203	1,70E+06	4
7	1,70E+03	N	155	1,70E+07	5
8	< 20	N	44	6,34E+05	6
9	1,30E+06	N	47	4,05E+05	6
10	1,50E+04	N	70	7,46E+08	6
11	1,60E+07	P	57	1,02E+04	6
12	1,10E+03	N	125	1,20E+04	6
13	< 20	P	49	3,49E+06	6

Conclusiones: La proteína del core del VHC interacciona con AKB inhibiendo su actividad kinasa y disminuyendo los niveles de fosforilación de la H3Ser10ph así como la expresión de NF- κ B y COX-2, dos genes implicados en la regulación de la respuesta inflamatoria. Este mecanismo podría ser una nueva estrategia del VHC para asegurar su infectividad y persistencia en la célula huésped.

P-112. EL ARN DEL VIRUS HEPATITIS C DETECTABLE PERO NO CUANTIFICABLE PERMITE PREDICIR LA PROBABILIDAD DE RECIDIVA DESPUÉS DE TRATAMIENTO CON INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA

M. Puigvehi^a, J.A. Carrión^a, A. Viu^b, V. Plasencia^b, M. García-Retortillo^a, N. Cañete^a, M.T. Broquetas^a, S. Coll^a, M. Salvadó^b y R. Solà^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona. ^bLaboratori de Referència de Catalunya, Barcelona.

Introducción: La importancia clínica del ARN del virus hepatitis C (VHC) detectable pero no cuantificable ha sido descrita recientemente en el tratamiento guiado por respuesta durante la terapia triple con telaprevir o boceprevir.

Objetivos: Evaluar la influencia del ARN-VHC detectable pero no cuantificable para predecir la probabilidad de recidiva después de tratamiento con interferón pegilado (IFN-PEG) y ribavirina (RBV).

Métodos: Se analizaron 665 pacientes con hepatitis crónica C (HCC) tratados con IFN-PEG y RBV. La duración del tratamiento antiviral y la dosis de ribavirina se realizaron según las recomendaciones existentes en las guías clínicas. El ARN-VHC se cuantificó con el Roche COBAS TaqMan HCV 2.0 a las semanas 0, 4, 12 y 24 de tratamiento, y a las 24 semanas post-tratamiento. Se consideraron 3 niveles diferentes de ARN-VHC: cuantificable (= 25 UI/mL), detectable pero no cuantificable (ILQ) (10-25 UI/mL), e inferior al límite de detección (ILD) (< 10 UI/mL).

Resultados: La probabilidad de recidiva después del tratamiento en aquellos pacientes con genotipo 1 y ARN-VHC ILQ a las semanas 4, 12 y 24 fue del 8,3%, 25% y 75%, respectivamente ($p < 0,001$). Estas probabilidades fueron del 11,9%, 25% e 25% en aquellos pacientes infectados por los genotipos 2/3 ($p = ns$). 411 (61,8%) pacientes presentaron un ARN-VHC < 25 UI/mL en la semana 24 de tratamiento. De estos, 175 (42,6%) pacientes estaban infectados por el genotipo 1, 188 (45,7%) por los genotipos 2/3 y 48 (11,7%) pacientes por el genotipo 4. De los 411 pacientes, 24 eran ILQ y 387 eran ILD. 331 (80,5%) pacientes consiguieron la respuesta viral sostenida (RVS), 321 de los cuales eran ILD (82,9%) y 10 eran ILQ (41,7%) ($p < 0,001$) (tabla).

	Pacientes (n)	RVS (n, %)	Recidiva (n, %)	p
Semana 4				
ILQ	59	53 (89,8)	6 (10,2)	
ILD	111	107 (96,4)	4 (3,6)	0,08
Semana 12				
ILQ	45	32 (71,1)	13 (28,9)	
ILD	296	262 (88,5)	34 (11,5)	0,003
Semana 24				
ILQ	24	10 (41,7)	14 (58,3)	
ILD	387	321 (82,9)	66 (17,1)	< 0,0001

Conclusiones: El ARN-VHC detectable pero no cuantificable puede predecir la probabilidad de recidiva en los pacientes en tratamiento con IFN-PEG y RBV.

P-113. FACTORES BASALES PREDICTIVOS DE RVS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR EL VHC TRATADOS CON TERAPIA ANTIVIRAL DOBLE O TRIPLE. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

A. García^a, M.C. Londoño^b, R.M. Morillas^c, M. Miquel^d, A. Gallego^e, S. Lens^b, A. Baiges^b, M. Vergara^d, X. Torras^e, R. Planas^c, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona. ^bServicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. ^cUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. ^dUnidad de Enfermedades Digestivas, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, CIBERehd, Sabadell.

^eDepartamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: El tratamiento antiviral triple, en pacientes con genotipo 1 y cirrosis hepática, presenta una eficacia superior al tratamiento doble. Sin embargo, estudios recientes han demostrado una elevada incidencia de efectos adversos graves (EAGs) en pacientes con plaquetopenia (< 100.000) o hipertensión portal clínicamente significativa (Hezode et al EASL2013; Rutter et al. EASL2013). La presencia de hipertensión portal es un factor predictivo independiente de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes tratados con IFN-Peg y RBV (Conrado et al, AJG2010).

Objetivos: Identificar las variables basales predictivas de RVS en pacientes con cirrosis hepática que recibieron tratamiento antiviral doble o triple.

Métodos: Desde enero del 2010 se evaluaron, en 5 centros de referencia, todos los pacientes con un valor de ET > 14 kPa (n = 190) que recibieron tratamiento antiviral doble o triple. Se incluyeron 102 (54%) pacientes con infección por genotipo 1 que habían finalizado el seguimiento tras realizar tratamiento doble (IFN-peg y RBV) (n = 38) o triple (con BOC o TVR) (n = 64). En 66 (65%) pacientes se realizó estudio endoscópico basal.

Resultados: Se alcanzó la RVS en 7 (18%) pacientes que recibieron terapia doble y en 28 (44%) que recibieron terapia triple ($p = 0,010$). No se observaron diferencias significativas respecto a la mediana de edad, carga viral, subtipo viral, nivel de bilirrubina o albúmina o cifra de plaquetas entre los pacientes que alcanzaron la RVS y los que no (NR). Los pacientes con RVS presentaron valores basales más bajos de ET ($p = 0,08$) y de HALT-C ($p = 0,05$) respecto a los NR. Se realizó tratamiento triple en el 80% (n = 28) de los pacientes con RVS y en el 54% (n = 36) de los NR ($p = 0,010$). Se observaron signos endoscópicos de hipertensión portal (varices esofágicas y/o gastropatía, VE-GHTP) en el 56% de los NR y en el 25% de los pacientes con RVS ($p = 0,019$). El análisis multivariado (OR; IC95%, p) demostró que la ausencia de signos endoscópicos de hipertensión portal (0,26; 0,7-0,8, $p = 0,026$) era el único factor predictivo independiente asociado a la RVS. Tan solo el 12,5% de los pacientes con VE-GHTP que recibió terapia antiviral doble alcanzó la RVS en comparación al 44% de los pacientes que recibió terapia triple y no presentaba signos endoscópicos de hipertensión portal ($p = 0,023$).

Conclusiones: La presencia de signos endoscópicos de hipertensión portal se asocia a una menor eficacia del tratamiento antiviral del VHC genotipo 1, en especial en pacientes que reciben terapia doble. Por ello, estaría indicado el estudio endoscópico previo al inicio del tratamiento en pacientes con ET > 14 kPa.

P-114. UTILIDAD DE LOS MARCADORES SÉRICOS Y DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA PARA IDENTIFICAR EFECTOS ADVERSOS GRAVES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON CIRROSIS POR EL VHC. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

M. Puigvehí^a, M.C. Londoño^b, R.M. Morillas^c, M. Miquel^d, A. Gallego^e, S. Lens^b, A. Baiges^b, M. Vergara^d, X. Torras^e, R. Planas^c, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona. ^bServicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. ^cUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. ^dUnidad de Enfermedades Digestivas, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, CIBERehd, Sabadell.

^eDepartamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: El tratamiento antiviral en pacientes con enfermedad avanzada por el VHC no está exento de eventos adversos graves (EAGs) por lo que se requiere una evaluación cuidadosa de los candidatos. Recientemente una cifra baja de plaquetas (< 100.000) y de albúmina (< 35 g/L) se ha relacionado con el desarrollo de EAGs (Hezode et al, EASL2013) y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH > 10 mmHg) con el desarrollo de infecciones bacterianas (Rutter et al, EASL2013) en pacientes con fibrosis avanzada que han recibido tratamiento antiviral triple.

Objetivos: Evaluar la utilidad de los marcadores séricos de fibrosis y de la elastografía de transición (ET) para identificar EAGs durante el tratamiento antiviral doble o triple.

Métodos: Desde Enero del 2010 se incluyeron todos los pacientes, evaluados en 5 centros de referencia, con un valor de ET > 14 kPa ($n = 190$) que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento doble (IFN-Peg y RBV) ($n = 73$) o triple (con BOC o TVR) ($n = 117$).

Resultados: No se observaron diferencias significativas respecto a la mediana de edad, el nivel de bilirrubina o albúmina, la cifra de plaquetas o el valor de ET entre los pacientes que recibieron tratamiento antiviral doble o triple. El 68% ($n = 50$) de los pacientes con terapia doble y el 81% ($n = 95$) con terapia triple presentaron acontecimientos adversos ($p = 0,050$) pero tan solo el 14% requirió parar el tratamiento. Se produjo infección bacteriana en 4 (5%) pacientes con terapia doble y en 26 (22%) con terapia triple ($p = 0,002$). El 10% ($n = 18$) de los pacientes desarrolló EAGs definido como la parada del tratamiento por fallecimiento ($n = 3$), descompensación ($n = 5$), infección bacteriana ($n = 7$) o efecto hematológico ($n = 3$). El análisis univariado comparando los pacientes con y sin EAGs demostró diferencias significativas en el valor mediano de albúmina, plaquetas, rigidez hepática, FIB-4 y HALT-C. El análisis multivariado (OR; IC95%, p) mostró que el nivel de albúmina (5,1; 1,5-16,9, $p = 0,004$) y el HALT-C (3,5; 1,2-10,1, $p = 0,03$) eran factores predictivos independientes de presentar EAGs. El 50% de los pacientes con albúmina $< 3,5$ g/L y HALT-C $> 68\%$ presentó EAGs y solo el 5% de los pacientes con albúmina $> 3,5$ g/L y HALT-C $< 68\%$ presentó complicaciones graves ($p = 0,029$).

Conclusiones: El tratamiento antiviral del VHC en pacientes con elastografía > 14 kPa que presentan hipoalbuminemia $< 3,5$ g/L y un valor de HALT-C $> 68\%$ se asocia a efectos adversos graves en la mitad de los casos; por ello se debería realizar en centros de referencia.

P-115. FACTORES RELACIONADOS CON LA RETIRADA ANTICIPADA DE LA TRIPLE TERAPIA POR INEFICACIA TERAPÉUTICA EN LA INFECCIÓN POR VHC

J.M. Navarro^a, M. Prieto^b, M.A. Serra^c, J.M. Pascasio^d, E. Molina Pérez^e, R. Quiles^{f,g}, M. Fernández Bermejo^h

P. Muñoz de Rueda^{f,g}, F. Jorqueráⁱ, T. Ferrer^d, J.A. Pons^j, J.J. Urquijo^k, C. Fernandez^l, M. Romero^m, M.A. Simónⁿ, D. Espinosa^o, M. Testillano^o, M. Casado Martíñ^p, E. Baeyens^q, F.L. Sousa^q, J.M. Vázquez^s, M.L. Gutiérrez^t y J. Salmerón^{f,g}

^aAgencia Sanitaria Costa del Sol, Unidad de Aparato Digestivo, Málaga. ^bHospital La Fe, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Valencia. ^cHospital Clínico de Valencia.

^dHospital Virgen del Rocío, Unidad de Hepatología, Sevilla.

^eHospital Clínico Xerencia, Santiago de Compostela. ^fCIBERehd, Hospital Universitario de San Cecilio, Servicio de Digestivo, Granada. ^gUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^hHospital San Pedro de Alcántara, Servicio Aparato Digestivo, Cáceres. ⁱComplejo Hospitalario de León, Unidad de Hepatología. ^jHospital Virgen de Arrixaca, Unidad de Hepatología, Murcia. ^kHospital General de Valencia. ^lHospital Universitario Fundación Alcorcón, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid. ^mHospital Nuestra Señora de Valme, CIBERehd, Sevilla.

ⁿHospital Clínico, Zaragoza. ^oHospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Digestivo, Granada. ^pHospital Universitario de Cruces, Servicio de Digestivo, Vizcaya. ^qComplejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería. ^rComplejo Hospitalario de Jaén.

^sHospital Santa Ana de Motril, Granada. ^tHospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Introducción: La triple terapia con Peg-IFN-Ribavirina-IPs (BOC/TVR) supone un avance en la curación de la infección por VHC, pero su eficacia está limitada por los efectos adversos y las frecuentes recaídas virológicas durante el tratamiento.

Objetivos: Analizar las variables que han influido en la retirada del tratamiento indicada por criterios de fracaso virológico en las primeras 24 semanas (24s) de tratamiento. Se analizaron los pacientes incluidos en el registro que han cumplido el tratamiento al menos hasta el control de 24s. Se han excluido los pacientes en los que la retirada haya sido por efectos adversos. Los criterios de retirada usados fueron incumplimiento de lead-in, reglas de parada o rebrotos virológicos. Se realizó un análisis bivariado tomando como variable de resultado la retirada del tratamiento. También se realizó un análisis de supervivencia con el tiempo de tratamiento (o retirada) utilizando el test de Long-Rank para comparar variables independientes cualitativas, y describiendo medias de tiempo e intervalos de confianza al 95%.

Resultados: Un total de 564 pacientes cumplían estos criterios, 177 naïve y 387 retratados: 149 no respondedores (NR), 65 respondedores parciales (PR), 147 recidivantes (RR) y 27 no conocidos (NC). Del total, 160 (28,4%) suspendieron el tratamiento. Se indicó TVR en 330 y BOC en 224. Ambos grupos fueron heterogéneos respecto a su uso en pacientes naïve/RR (naïve: BOC 69/TVR 98; RR: BOC 38/TVR 109 respectivamente) pero homogéneos en NR y RP. En el análisis univariante las variables asociadas a retirada de tratamiento fueron: retratados $>$ naïve ($< 0,001$), NR $>$ RP $>$ RR ($< 0,001$); genotipo 1a $>$ 1b ($0,006$); IL-28 noCC $>$ CC ($< 0,001$); F3-4 $>$ F2 $>$ F0-1 ($< 0,001$); Lead-in $<$ 1Lg $>$ Lead-in $>$ 1Lg ($< 0,001$). Los pacientes que retiraron el tratamiento tuvieron niveles basales más altos de Kpa en el Fibroscan ($< 0,001$), de ALT (0,02), AST (0,001), GGT ($< 0,001$) y triglicéridos ($< 0,001$); y niveles más bajos de neutrofílos ($< 0,001$), plaquetas ($< 0,001$) y colesterol total (0,008). Del análisis multivariante los factores asociados con retirada fueron el tipo de respuesta: NR: OR 8,57 (4,38-16,78), RR: OR 0,44 (0,18-1,05); genotipo 1a: OR 2,66 (1,44-4,9) y plaquetas (0,002). Los pacientes que retiraron la medicación tuvieron una media de tiempo de tratamiento de 11,7 semanas ($\pm 8,8$), y en la función del tiempo de retirada del tratamiento influyeron el genotipo 1a: HR 2,04 (1,17-3,55; $p = 0,011$); tipo de respuesta: NR: HR 8,33 (4,55-15,26, $p < 0,001$), RR: HR 0,38 (0,16-0,89, $p = 0,026$); y las cifras de plaquetas: HR 0,992 (0,987-0,996, $p < 0,001$).

Conclusiones: En práctica clínica habitual, casi una tercera parte de los pacientes interrumpen el tratamiento por fracaso virológico en las primeras 24 semanas. Los pacientes con respuesta previa desfavorable (NR), genotipo 1a y con cifras más bajas de plaquetas se deberían de monitorizar de forma más estrecha para identificar precozmente a los no respondedores.

P-116. EFECTOS ADVERSOS (EA) DE LA TRIPLE TERAPIA CON BOCEPREVIR (BOC) Y TELAPREVIR (TVR) EN PRÁCTICA CLÍNICA: IMPORTANCIA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

J. Salmerón^{a,b}, J.A. Pons^c, R. Quiles^{a,b}, J.M. Pascasio^d, I. Carmona^e, M.A. Simón^f, A. Gil^{a,b}, G. Sánchez Antolín^g, J.M. Sousa^d, M.A. Serra^h, M. Diagoⁱ, M. Romero^{j,k}, C. Fernández^l, J.M. Navarro^m, M.A. Lópezⁿ, M. Testillano^ñ, R. Andrade^o, R. Granados^o, J.J. Sánchez Ruano^q, O. González López^r, A. Ortega^o, F. Jiménez^s y M. Prieto^t

^aCIBERehd, Hospital Universitario de San Cecilio, Servicio de Digestivo, Granada. ^bUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^cHospital Virgen de la Arrixaca, Unidad de Hepatología, Murcia. ^dHospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^eHospital Universitario Virgen Macarena, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^fHospital Clínico, Zaragoza. ^gUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^hHospital Clínico de Valencia. ⁱHospital General de Valencia. ^jHospital Nuestra Señora de Valme, CIBERehd, Sevilla. ^kUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^lFundación Hospital Alcorcón, Unidad de Hepatología, Madrid. ^mAgencia Sanitaria Costa del Sol, Unidad de Aparato Digestivo, Málaga. ⁿHospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Digestivo, Granada. ^ñHospital Universitario de Cruces, Servicio de Digestivo, Vizcaya. ^oHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^pHospital Universitario Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. ^qComplejo Hospitalario de Toledo, Servicio de Aparato Digestivo. ^rHospital Arnau de Vilanova, Servicio de Digestivo, Valencia. ^sHospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^tHospital La Fe, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Valencia.

Introducción: En la actualidad se está priorizando el tratamiento con triple terapia en pacientes con fibrosis hepática avanzada, que son los que tienen más posibilidades de presentar EA y alteraciones hematológicas graves que pueden comprometer el cumplimiento y éxito del tratamiento.

Objetivos: Estudiar los EA y las alteraciones de laboratorio en pacientes tratados con BOC o TVR y relacionarlo con el grado de fibrosis hepática: no-F4 frente a F4.

Métodos: Se analizan 1.006 pacientes, 342 (33%) naïve y 664 (66%) retratados: 380 (37%) con BOC y 626 (61%) con TVR. Las características basales fueron similares (BOC vs TVR, ns). Los EA fueron frecuentes, destacando el prurito > TVR (44% vs 25%, p = 0,000), reacciones dermatológicas > TVR (41% vs 22%, p = 0,000), patología anorrectal > TVR (28% vs 8%, p = 0,000), disgeusia > BOC (29% vs 12%, p = 0,000) e infecciones similares en BOC y TVR (14%). Se retiró el tratamiento por EA graves en 25 (6.5%) con BOC, 3 exitus, y en 59 (8.8%) TVR, 7 exitus. Había 30 reacciones dermatológicas graves, 8 (27%) BOC y 22 (73%, p < 0,05) TVR.

Resultados: Aunque la anemia fue muy frecuente en los dos grupos (\approx 90%), la anemia grave grado 3-4 se presentó en el 7% BOC y 10% TVR (ns). Fueron transfundidos el 8% BOC y el 16% TVR (p = 0,000) con mayor consumo de EPO (16% vs 23%, p = 0,000). El inicio de la anemia < 9,5 g/dL fue en semana 17 \pm 10 para BOC y 11,2 \pm 5 para TVR (p = .000). En las primeras 12 semanas la Hb fue inferior

en TVR (4s, 8s, 12s, p < 0,05) y en ese momento se invierte la curva siendo la Hb inferior en BOC (p < 0,05) hasta la 36s que se igualan los datos. La disminución de ribavirina fue parecida en BOC y TVR (41% vs 43%, ns). La neutropenia grave (= 750 μ l) fue más frecuente con BOC (31% vs 18%, p = 0,000); el recuento de neutrófilos fue durante todo el tratamiento inferior en BOC (p < 0,05) hasta la semana 32 que se iguala al TVR. Sin embargo, la disminución del Peg-INF fue similar en los dos grupos (17% BOC vs 14% TVR). La trombopenia grave (= 50.000 μ l) fue parecida en BOC y TVR (18%) y durante el tratamiento no se observaron diferencias significativas. Los F4 presentaron con diferencias significativas los siguientes EA: el 100% de 11 descompensaciones hepáticas, el 64% de las infecciones, el 69% de los insomnios y el 67% de las depresiones; el resto de los EA no fueron significativas. Con respecto a las alteraciones de laboratorio, solo la trombopenia fue más frecuente en F4 (24% vs 8%, p = 0,000). La trombopenia persiste durante el tratamiento (p < 0,05) hasta la semana 32 que se iguala con no-F4.

Conclusiones: Los efectos adversos son frecuentes en la triple terapia: el 6,5% con BOC y el 8,8% con TVR presentaron EA graves que motivó la retirada del tratamiento. Destaca por su importancia la anemia, las infecciones y las reacciones dermatológicas graves. Los pacientes F4 presentaron efectos adversos más frecuentes que los no-F4, siendo la trombopenia el dato más importante. Todo esto indica que es necesario controlar estrechamente a los pacientes en triple terapia.

P-117. CÁLCULO DEL COSTE POR RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA POR VIRUS C CON TRIPLE TERAPIA

M.A. Serra^a, J.M. Pascasio^b, M. Prieto^c, F. Rodríguez^a, M. Diago^d, A. Escudero^a, C. Fernández^e, J. del Olmo^a, A. Gil^{f,g}, P. Muñoz de Rueda^{f,g}, C. Vinaixa^c, M.T. Ferrer Ríos^b, J.J. Sánchez Ruano^h, M.A. Lópezⁱ, M. Romero^{j,k}, J.M. Navarro Jarabo^l, J.A. Pons^m, J. Monteroⁿ, M. González Sanchez^ñ, T. Jordán^o, J. Fuentes^p, L. Cortés^q y J. Salmerón^{f,g}

^aHospital Clínico de Valencia. ^bHospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^cHospital La Fe, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Valencia.

^dHospital General de Valencia. ^eFundación Hospital Alcorcón, Unidad de Hepatología, Madrid. ^fCIBERehd, Hospital Universitario San Cecilio, Servicio de Digestivo, Granada. ^gUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^hComplejo Hospitalario de Toledo, Servicio de Aparato Digestivo. ⁱHospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Digestivo, Granada. ^jHospital Nuestra Señora de Valme, CIBERehd, Sevilla.

^kUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^lAgencia Sanitaria Costa del Sol, Unidad de Aparato Digestivo, Málaga. ^mHospital Virgen de la Arrixaca, Unidad de Hepatología, Murcia. ⁿHospital Clínico, Zaragoza. ^ñComplejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.

^oHospital de Poniente, Almería. ^pHospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^qHospital San Jorge, Huesca.

Introducción: A pesar de que estos fármacos son muy caros, se desconoce el coste en práctica clínica de un paciente curado con triple terapia.

Objetivos: Conocer el coste de los fármacos por respuesta viral sostenida (RVS) de los pacientes tratados con triple terapia en práctica clínica real en base a condicionantes como tratamiento previo y presencia o ausencia de cirrosis hepática.

Métodos: Siguiendo el esquema de la ficha técnica, se incluyen 190 enfermos tratados con boceprevir (BOC) y 268 con telaprevir

Coste por	Todos		No tratados (naïve)		Recidivante	
RVS	Boceprevir 46.730 €	Telaprevir 49.801 €	Boceprevir 37.786 €	Telaprevir 51.777 €	Boceprevir 45.741 €	Telaprevir 37.613 €
Coste por	Respuesta parcial		Respuesta nula		Respuesta desconocida	
RVS	Boceprevir 41.075 €	Telaprevir 56.087 €	Boceprevir 95.813 €	Telaprevir 82.666 €	Boceprevir 53.851 €	Telaprevir 62.477 €
Coste por	No cirrosis hepática		Cirrosis hepática			
RVS	Boceprevir 39.502 €	Telaprevir 41.028 €	Boceprevir 63.086 €	Telaprevir 65.981 €		

(TVR). Los criterios de inclusión son: (a) pacientes que han logrado una RVS 12 semanas después de finalizar el tratamiento, (b) fracaso terapéutico por abandono del tratamiento y (c) rebrote durante el tratamiento o al finalizar el mismo. Los grupos de estudio son los siguientes: (a) 148 enfermos no tratados previamente (57 BOC y 91 TVR), (b) 105 con recidiva al tratamiento con doble terapia (24 BOC y 81 TVR), (c) 55 con respuesta previa parcial (27 BOC y 28 TVR), (d) 131 con respuesta previa nula (68 BOC y 63 TVR) y (e) 30 con respuesta previa desconocida (15 BOC y 15 TVR). Se ha calculado el coste en fármacos por RVS en base a las semanas de tratamiento con doble, fase lead- in" y triple terapia, según los costes obtenidos en farmacia a noviembre de 2013 del Hospital Clínico de Valencia.

Resultados: Los resultados del tratamiento con BOC son: 62 con RVS, 104 sin respuesta por abandono o por reglas de parada, 10 por "breakthrough" y 14 por rebrote tras finalizar el tratamiento. En el caso del TVR: 128 presentaron una RVS, 91 abandonaron o se retiró el tratamiento por reglas de parada, 27 presentaron un "breakthrough" y 22 se reactivaron tras finalizar el tratamiento (tabla).

Conclusiones: Estos son los primeros datos obtenidos en práctica clínica real y muestran un importante gasto para conseguir la curación de un paciente en todos los escenarios posibles, sensiblemente superior a los calculados en los estudios de registro (http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm). Existen diferencias a favor del BOC a excepción de los recidivantes y respondedores nulos donde el TVR muestra un coste inferior. Por último, destaca un perfil de pacientes con cirrosis hepática o respuesta nula con un coste por RVS muy elevado y en dónde sería necesario considerar el coste beneficio.

P-118. EFECTOS DE LA RBV EN MONOTERAPIA SOBRE LA POBLACIÓN VIRAL EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C (HCC) GENOTIPO 1: ANÁLISIS POR SECUENCIACIÓN DIRECTA Y PIROSECUENCIACIÓN DE LAS REGIONES VIRALES

R. Quiles Pérez^{a,b}, P. Muñoz de Rueda^{a,b}, A. Martín Lagos^b, A. Gila^{a,b}, A. Martín-Alvarez^b, E.J. Pavón Castillero^b, J. Quer^{c,d}, J.I. Esteban^{c,d}, E. Ruiz Escolano^b, S. Jiménez Ruiz^b, A. Ruiz Extremera^{a,e,f} y J. Salmerón^{a,b,j}

^aCIBERehd, Hospital Universitario San Cecilio, Servicio de Digestivo, Granada. ^bUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^cUnidad de Investigación Digestiva, Institut de Recerca de la Vall d'Hebron, Barcelona.

^dCIBER enfermedades hepáticas y digestivas, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^eDepartamento de Pediatría, Universidad de Granada. ^fUnidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^gUnidad de

Apoyo a la Investigación (UPAI), Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ^hUnidad de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ⁱUnidad de Pediatría, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ^jDepartamento de Medicina, Universidad de Granada.

Introducción: La ribavirina (RBV) es un componente esencial en el tratamiento estándar de la HCC y una parte importante del tratamiento con los nuevos IP, aunque su mecanismo de acción antiviral no se conoce con exactitud actualmente. Se estudia la influencia de la RBV en monoterapia, administrada antes del tratamiento combinado de Interferón-pegilado (Peg-IFN) y RBV, en niveles de ALT, hemoglobina, cinética viral, concentraciones plasmáticas de RBV (RBV Ctrough), variabilidad genética de las regiones Core, NS5B y NS5A (ISDR y PKRBD) del VHC y la respuesta al tratamiento antiviral.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo. Total de 27 pacientes con HCC genotipo 1 naïve recibieron durante 4 semanas RBV monoterapia seguido de pegIFN-a-2.^a+RBV durante 48 semanas (grupo A). Los resultados fueron comparados con un grupo histórico control (grupo B) de 27 pacientes tratados con pegIFN-a-2.^a+RBV durante 48 semanas. El estudio de la tasa de mutación se realizó mediante el alineamiento de secuencia mayoritaria de las regiones del Core, NS5B y NS5A (ISDR y PKRBD) en periodo basal, 4 semanas RBV monoterapia y 4 semanas pegIFN-a2a+RBV. Por otro lado, el estudio de variabilidad genética se realizó, mediante la plataforma Genome Sequencer FLX 454 Life Sciences (Roche SL), la pirosecuenciación de la región NS5A (6.069-7.630 nt), de un paciente seleccionado al azar en periodo basal y 4 semanas con RBV monoterapia. La amplificación se lleva a cabo con 5 amplicones superpuestos de PCR, con una media de lecturas de 11.883,4 secuencias (min.-máx: 4.555-20.759).

Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre las características basales de los dos grupos de tratamiento. Los valores de la respuesta virológica rápida, temprana y sostenida fueron del 44%, 89% y 52% respectivamente, en el grupo A, y de 41%, 89% y 48% en el grupo B, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en la semana 4 de tratamiento combinado, los pacientes del grupo A mostraron una disminución mayor en el RNA-VCH (2,3 log10 IU/mL vs 1,2 log10IU/mL; p = 0,04), menores niveles de Hb (12,48 ± 1,7 g/dL vs 13,6 ± 1,9 g/dL; p = 0,039), menores niveles de ALT (23,5 ± 1,3 U/L vs 60,11 ± 18 U/L; p < 0,001) y mayores concentraciones plasmáticas de RBV Ctrough (3,28 ± 1,26 mg/L vs 1,76 ± 0,69 mg/L; p = 0,001). En el análisis de las secuencias mayoritarias, no se observaron variaciones, con respecto a la basal, en el número de mutaciones después de la RBV monoterapia, ni en la región NS5B, ISDR o PKRBD, sin embargo, se observó una disminución de las mutaciones silenciosas en el Core (p = 0,04). En los resultados de pirosecuenciación de la región NS5A en muestra basal y al mes de RBV monoterapia, no se encontraron diferencias significativas ni en número de quasiespecies, ni tipo de mutaciones, ni frecuencia de mutaciones, ni en complejidad de las quasies-

pecies. Las distancias genéticas entre los amplicones pirosecuenciados de las dos muestras fueron prácticamente nulas.

Conclusiones: La administración de RBV en monoterapia durante un periodo de 4 semanas, no mejora las tasas de RVS en pacientes naïve infectados por VHC genotipo 1. Sin embargo, la mayor reducción de la carga viral, Hb y ALT, y los valores más altos de RBV Cthrough a la semana 4 del tratamiento combinado podrían reflejar la mayor efectividad del tratamiento. Por otro lado, la RBV en monoterapia durante 4 semanas no es capaz de actuar sobre la población viral, ya que no induce un incremento de mutaciones en las secuencias mayoritarias de las regiones del Core, NS5B e ISDR- PKR-BD (NS5A) del VHC ni cambios en la variabilidad de las quasiespecies virales analizadas por pirosecuenciación.

P-119. SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA DURANTE 12 O 24 SEMANAS EN PACIENTES VHC CON GENOTIPO 2 O 3. ESTUDIO VALENCE

R. Esteban^a, J.L. Calleja^b, S. Zeuzem^c, G.M. Dusheiko^d, R. Salupere^e, A. Mangia^f, R. Flisiak^g, R.H. Hyland^h, A. Illeperuma^h, E.S. Svarovskaiaⁱ, D.M. Brainard^h, W.T. Symonds^j, J.G. McHutchison^j, O. Weiland^k, H.W. Reesink^l, P. Ferenci^m y C. Hezodeⁿ

^aHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^cJohann Wolfgang Goethe University, Frankfurt, Alemania. ^dRoyal Free and University College School of Medicine, Royal Free Hospital, London, Reino Unido. ^eTartu University Hospital, Tartu, Estonia. ^fCasa Sollievo della Sofferenza Hospital, San Giovanni Rotondo, Italia. ^gMedical University of Bialystok, Bialystok, Polonia. ^hGilead Sciences, Inc., Foster City, CA, EEUU. ⁱGilead Sciences, Inc., Foster City, CA, EEUU. ^jGilead Sciences, Inc., Foster City, CA, EEUU. ^kKarolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Suecia. ^lAcademic Medical Center, Amsterdam, Holanda. ^mMedical University of Vienna, Vienna, Austria. ⁿHôpital Henri Mondor, Créteil, Francia.

Introducción y objetivos: En estudios fase 3, se ha demostrado que 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir (SOF) + ribavirina (RBV) consigue una alta proporción de RVS en pacientes infectados por el genotipo 2 y 3 del VHC, siendo la tasa de respuesta mayor en pacientes infectados con el genotipo 2 que en los infectados con el genotipo 3. El estudio Valence es un estudio fase 3 realizado en Europa que evalúa la seguridad y eficacia de SOF + RBV administrado durante 12 o 24 semanas.

Métodos: Se aleatorizaron pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 del VHC tanto naïve como con experiencia terapéutica previa 4:1 para recibir SOF + RBV o placebo durante 12 semanas. Este estudio fue posteriormente modificado para extender el tratamiento a 24 semanas para los pacientes con genotipo 3 independientemente de su historia terapéutica anterior. La variable principal fue RVS12.

Resultados: Se aleatorizaron 421 pacientes donde 334 recibieron SOF + RBV, 261 (78%) eran genotipo 3, 195 (58%) eran pacientes con experiencia terapéutica previa, 70 (21%) eran cirróticos, y 114 (34%) tenían el polimorfismo cc en el gen IL28b. Todos los pacientes que recibieron SOF + RBV se mantuvieron ARN VHC negativos durante el tratamiento; hasta la fecha la recaída ha sido la causa de todos los fracasos virológicos. De los 73 pacientes genotipo 2, 68 (93%) consiguieron RVS4. Los pacientes genotipo 3 todavía no han alcanzado la semana 4 postratamiento. Al concluir el estudio se presentarán los datos finales de la RVS12 para todos los pacientes. En general, SOF + RBV durante 12 o 24 semanas fue bien tolerado; 2 pacientes (< 1%) tuvieron un abandono temprano del tratamiento (malestar y dolor de cabeza en un paciente, e intento de suicidio en otro). Los efectos adversos y las alteraciones de laboratorio fueron generalmente

consistentes con el perfil de seguridad de la RBV. Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que recibieron SOF + RBV fueron: dolor de cabeza, 28%; fatiga, 27%; prurito, 24%; astenia, 22%; náusea, 17%; insomnio, 14%; disnea, 11%; y piel seca, 11%.

Conclusiones: SOF + RBV fue bien tolerado en una población predominantemente con experiencia terapéutica previa, tratados durante 12 semanas (genotipo 2) o 24 semanas (genotipo 3). La eficacia en el genotipo 2 es similar a la observada en los estudios fase 3. Los datos sobre la eficacia de SOF + RBV durante 24 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3 del VHC es fundamental para optimizar la duración del tratamiento en estos pacientes y ofrecer mejores tasas de RVS.

P-120. EFECTIVIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA EN PRÁCTICA CLÍNICA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C PREVIAMENTE NO TRATADOS (NAÍVE): IMPORTANCIA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN LA RESPUESTA VIROLÓGICA A LAS 12 SEMANAS POSTRATAMIENTO

M. Prieto^a, J.M. Pascasio^b, C. Vinaixa^a, A. Gilab^{c,d}, M.A. Serra^e, E. Ruiz Escolano^d, M. Cuaresma^b, J.J. Urquijo^f, R. Millán^g, J.J. Sánchez Ruano^h, S. Alonsoⁱ, D. Espinosa^j, J.M. Navarro^k, M. Testillano^l, J.A. Pons^m, F. Jordneraⁿ, M. Fernández Bermejo^o, J. Fuentes^o, H. Hallal^p, M. Estévez Escobar^q, E. Molina Pérez^q, C. Llamoza^s y J. Salmerón^{c,d}

^aHospital La Fe, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Valencia. ^bHospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^cCIBERehd, Hospital Universitario San Cecilio, Servicio de Digestivo, Granada. ^dUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^eHospital Clínico de Valencia. ^fHospital General de Valencia.

^gHospital Nuestra Señora de Valme, CIBERehd, Sevilla. ^hComplejo Hospitalario de Toledo, Servicio de Aparato Digestivo. ⁱFundación Hospital Alcorcón, Unidad de Hepatología, Madrid. ^jHospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Digestivo, Granada. ^kAgencia Sanitaria Costa del Sol, Unidad de Aparato Digestivo, Málaga. ^lHospital Universitario de Cruces, Servicio de Digestivo, Vizcaya. ^mHospital Virgen de Arrixaca, Unidad de Hepatología, Murcia. ⁿHospital de León. ^oHospital San Pedro de Alcántara, Servicio Aparato Digestivo, Cáceres. ^pHospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^qHospital Morales Meseguer, Murcia. ^rHospital de Poniente, Almería. ^sHospital Clínico Xerencia, Santiago de Compostela. ^tHospital Rafael Méndez, Lorca.

Introducción: Aunque los resultados de la triple terapia (TT) en los ensayos clínicos en pacientes naïve han sido excelentes, la efectividad de estos fármacos en práctica clínica es poco conocida y los datos en pacientes con cirrosis hepática son muy escasos.

Objetivos: Estudiar la efectividad de la triple terapia en pacientes naïve y comparar la respuesta virológica según el grado de fibrosis hepática.

Métodos: Se estudian 322 pacientes, no se incluyen coinfectados, 129 (40%) tratados con boceprevir (BOC) y 193 (60%) con telaprevir (TPV), según ficha técnica. Las características basales fueron muy parecidas en los dos grupos, no obstante, en el límite de la significación estadística estaba la fibrosis hepática (BOC 16,2 vs TVR 17,3 kPa; $p = 0,06$), la protrombina (BOC 87% vs TVR 89,8%; $p = 0,055$) y la ALT (BOC 81 vs TVR 99 UI/mL; $p = 0,056$). Al separar a los pacientes según el grado de fibrosis, 120 (43%) eran no-F4 y 159 (57%) F4; el grupo no-F4 presentaba más PMN ($p = 0,028$), más plaquetas ($p = 0,000$), más tasa de protrombina ($p = 0,000$), menos ALT ($p = 0,000$), menos FA ($p = 0,002$) y menos GGT ($p = 0,000$).

Resultados: La negativización del ARN-VHC por intención de tratar durante el tratamiento fue la siguiente: a las 4 semanas (4s), el

	Boceprevir (n = 108)	Telaprevir (n = 172)
eRV (n = 204)	75/108 (69%)	129/172 (75%)
Breakthrough	1	2
Recidivas	7	6
No eRV (n = 73)	30/108 (31%)	43/172 (25%)
Breakthrough	1	5
Recidivas	0	1

16% (n = 19) con BOC y 75% (132) con TVR; 12s, el 77% (n = 88) BOC y 81% (n = 152) TVR; final de tratamiento (FT), el 68% (n = 37) BOC y 72% (n = 77) TVR; por último, a las 12s postratamiento el 55% (n = 26) con BOC y el 55% (n = 38) con TVR tenían una respuesta virológica sostenida (RVS). Hay que destacar que no todos los pacientes han terminado el tratamiento y que la respuesta virológica 12s postratamiento está condicionada por el número de pacientes. La negativización del ARN-VHC fue mayor en los pacientes no-F4 en los períodos antes indicados: (4s) 51% (n = 56), (12s) 88% (n = 97), (24s) 89% (n = 81), (FT) 84% (n = 55) y 61% (n = 30) 12s postratamiento; mientras que en F4 fue del (4s) 51% (n = 76), (12s) 76% (n = 112), (24s) 74% (n = 87), (FT) 64% (n = 44) y 54% (n = 24) a las 12s postratamiento. Los datos de la respuesta virológica extendida (RVe) y no-RVe y los breakthrough están recogidos en la tabla.

Conclusiones: Aunque los datos son preliminares, la efectividad de la triple terapia es algo inferior a la descrita en los ensayos clínicos, debido a que los pacientes F4 (57%) son más numerosos y presentan una tasa de RVS menor (54%) que los no-F4 (61%). Los pacientes que presenta una respuesta virológica extendida responden mejor y se reactivan menos que los que no la presentan.

P-121. SIMEPREVIR (TMC435) CON PEGINTERFERÓN/ RIBAVIRINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES NAÏVE CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 1: EFICACIA EN SUBPOBLACIONES DE PACIENTES DE DIFÍCIL TRATAMIENTO EN LOS ENSAYOS DE FASE III QUEST-1 Y 2

I.M. Jacobson^a, G.J. Dore^b, G.R. Foster^c, M. Fried^d, M. Manns^e, P. Marcellin^f, F. Poordad^g, E.S. Affonso de Araujo^h, M. Peetersⁱ, O. Lenz^j, S. Ouwerkerk-Mahadevan^j, G. de la Rosa^k, R. Kalmeijer^k, R. Sinha^l y M. Beumont-Mauviel^l

^aWeill Cornell Medical College, Nueva York, NY, EEUU. ^bThe Kirby Institute, University of New South Wales, Darlinghurst, Nueva Gales del Sur, Australia. ^cQueen Mary's, University of London, Londres, Reino Unido. ^dUniversity of North Carolina at Chapel Hill, Carolina del Norte, EEUU. ^eMedizinische Hochschule Hannover, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover, Alemania. ^fHôpital Beaujon, Service d'Hépatologie, INSERM U-481, Clichy, Francia. ^gTexas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, EEUU. ^hHospital das Clínicas de la Escuela de Medicina de la Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil. ⁱJanssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Bélgica. ^jJanssen Research & Development, Beerse, Bélgica. ^kJanssen Global Services, LLC, Titusville, Nueva Jersey, EEUU.

Introducción: QUEST-1 y QUEST-2 fueron ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego, para evaluar simeprevir (SMV), un inhibidor de la proteasa NS3/4 del VHC en desarrollo clínico, de pauta una vez al día (QD) por vía oral, administrado conjuntamente con PegIFN a-2a (QUEST-1) o PegIFN a-2a/2b (QUEST-2) más RBV en pacientes VHC genotipo 1 (GT), naïve, adultos. Este análisis conjunto compara la eficacia de SMV/PR frente a PR en subgrupos de pacientes (genotipo IL28B, puntuación METAVIR, subtipo GT del

	RVS12, n/N (%)		RVR, n/N (%)	RVS12, n/N (%) de los que alcanzaron RVR
	SMV/PR	PBO/PR	SMV/PR	SMV/PR
Todos los pacientes	419/521 (80,4)	132/264 (50,0)	404/521 (77,5)	(89,6)
METAVIR F4	29/48 (60,4)*	11/32 (34,4)	32/48 (66,7)	(75,0)
IL28B TT	47/77 (61,0)*	8/38 (21,1)	53/77 (68,8)	(77,4)
VHC FT 1a	191/254 (75,2)*	62/131 (47,3)	184/254 (72,4)	(87,0)
total	49/84 (58,3)*	62/131 (47,3)†	53/84 (63,1)	(79,2)
Con Q80K				

*p < 0,05 en todas las comparaciones SMV vs PBO; †Placebo agrupado, incluye todos los pacientes GT 1a.

VHC y nivel basal del polimorfismo Q80K en la proteína no estructural 3 [NS3] del VHC.

Métodos: Los pacientes (QUEST-1, n = 394; QUEST-2, n = 391) fueron aleatorizados en proporción 2:1 al grupo de SMV 150 mg QD (12 semanas) más PR (24-48 semanas) o al grupo placebo (PBO, 12 semanas) más PR (48 semanas). El parámetro de eficacia primario fue RVS12.

Resultados: El análisis conjunto incluyó a 785 pacientes: 14,6% IL28B TT; 10,4% METAVIR F4; 48,4% GT 1a; 16,8% Q80K+ (excepto dos, todos los pacientes con Q80K presentaban GT 1a). Globalmente la RVS fue significativamente superior con SMV/PR que con PBO/PR (80,4% vs 50%; p < 0,001). Entre los pacientes que mostraron respuesta virológica rápida (RVR; ARN del VHC < 25 IU/mL indetectable en la semana 4) en el grupo de SMV/PR (77,5% del total de estos), el 89,6% alcanzó también RVS12. Con SMV/PR se obtuvo RVS12 en 94,7% de pacientes con genotipo IL28B CC; 92,3% de pacientes con ARN del VHC basal = 800.000 IU/ml; 85,4% de pacientes GT 1b, y 83,9% de pacientes con METAVIR F0-F2. La RVS en los subgrupos difíciles de tratar analizados fue también significativamente más alta en el grupo de SMV/PR que en el de PBO/PR, incluso en los pacientes con cirrosis (F4) (tabla). Así como en la población total, se observaron altos índices de RVR en pacientes con TT, F4 y Q80K (68,8, 66,7 y 63,1%, respectivamente), con RVS también alta (77,4; 75,0 y 79,2%, respectivamente; tabla).

Conclusiones: Simeprevir mostró beneficio clínico en todas las subpoblaciones de pacientes, no sólo en las que exhibían predictores positivos de respuesta (IL28B CC, METAVIR F0-F2, GT 1b y GT 1a/Q80K-), sino también en los pacientes con características de base desfavorables, como IL28B TT, METAVIR F4 y GT 1a/Q80K+. La cuantificación del ARN del VHC en la semana 4 permite identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la terapia con SMV.

P-122. ADVANCED MEDICAL DEVICES FOR HCV HIGH RESOLUTION SUBTYPING, GENOTYPING AND DRUG RESISTANCE TESTING USING NEXT GENERATION SEQUENCING

D. Gonzalez^a, O. Fernando^a, C. Sayada^b, M. Barralon^b and R. Boulme^b

^aABL Therapy Edge Spain S.L., Barcelona. ^bABL S.A., Luxemburgo.

Introduction: Introducing Next Generation Sequencing (NGS) in HCV patient management leads to a more precise detection of

strains related to virological failure. Since new direct antiviral agents (DAAs) are increasingly being evaluated and approved for the management of chronic viral hepatitis C, efficient and reliable data management software to analyze and optimize patient management is now required. We developed DeepChek-HCV, a sequencing data analysis system for chronic hepatitis C patients.

Methods: We used DeepChek-HCV, a secured and validated software application, in process of CE-IVD marking, to perform within minutes automated analysis, high-resolution subtyping and HCV resistance interpretation of NGS (5'UTR and NS5B samples sequenced by the Roche 454 technology) and Sanger sequencing data. The results and the user-friendliness of the system were compared to a pipeline developed by the Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR-HUVH - patent ID EP13382278, CDTI project MINECO; Ref. IDI-20110115) and a third methodology provided via internet by the Oxford University. Besides subtyping, DeepChek-HCV was also used to assess drug resistance on NS5A, NS5B and NS3 virtual datasets, manually generated from several resources. Those assessments were determined using 3 different algorithms (Geno-2Pheno, IAS and an In-vivo/In-Vitro literature review) for the main DAAs including: Boceprevir, Daclatasvir, Faldaprevir, Simeprevir, Sofosbuvir and Telaprevir.

Results: On a panel of 129 samples coming from 6 NGS runs and designed with 2 amplicons covering the 5'UTR and NS5B regions (170 sample/amplicon combinations), a total of 22,126 unique haplotypes were analyzed by DeepChek-HCV. The high-resolution subtyping analysis classified all the reads within 30 seconds while the other method identified a subset of 297 haplotypes (representing 48% of the reads) in about 20 minutes. The majority of the sample/amplicon combinations were classified with more than one subtype (17/170 = 10% for DeepChek-HCV and 13/170 = 7.6% for VHIR-HUVH) suggesting that heterogeneous quasispecies were present in the vast majority of the samples. Among the 297 sequences which could be subtyped by both methodologies, the agreement of the classification reached 97.6%. The majority of the differences were found with a low confidence level (< 60%) and related to genotype 2 and/or to the 5'UTR region (less discriminative than NS5B). Increasing the list of genotype 2 reference strains will reduce the observed discrepancies. Genotyping and drug resistance assessments were also performed and the related clinical genotyping reports were produced for validation by a panel of expert who confirmed its usefulness.

Conclusions: This study illustrates the benefits of using well-validated downstream analysis software combining high-resolution subtyping and drug resistance assessment of major and minor variants, for the management of patients infected with HCV in order to target personalized medicine.

P-123. IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE EVOLUCIÓN DE VARIANTES MINORITARIAS DE ARN-VHC DURANTE LA TERAPIA TRIPLE BASADA EN TELAPREVIR

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

Unidad de Hepatología, Hospital Carlos III, CIBERehd. Madrid.

Introducción: La variabilidad de la cuasiespecie del virus de la hepatitis C (VHC) puede afectar a la sensibilidad al interferón pegilado durante el tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC). Asimismo, la preexistencia y emergencia de mutaciones de resistencia pueden comprometer la respuesta al tratamiento con inhibidores de proteasa (IPs). Se dispone de pocos datos acerca de la evolución de la población de VHC durante las primeras etapas del tratamiento triple basado en IPs.

Objetivos: Analizar, mediante las técnicas de RT-PCR-estándar y Cold-PCR, la presencia y evolución de variantes minoritarias de

ARN-VHC en plasma y CMSPs de pacientes con HCC durante el tratamiento triple con telaprevir.

Métodos: Se incluyeron 12 pacientes de raza blanca con HCC que completaron el tratamiento triple con interferón pegilado, ribavirina y telaprevir. El ARN-VHC en suero y CMSPs se analizó mediante PCR-estándar y Cold-PCR en la muestra basal y en las semanas 4, 12 y 24 de tratamiento. Los productos amplificados se analizaron por secuenciación poblacional y el análisis filogenético se realizó con el paquete informático Mega 4.0.

Resultados: Análisis de ARN-VHC por PCR estándar: El ARN-VHC sérico fue detectable en las 12 (100%) muestras basales y en 3 (25%) pacientes en la semana 4 de tratamiento. El ARN-VHC en CMSPs, fue detectable en 10 (83%), 6 (50%), 4 (38%) y 2 (17%) en la semana 0, 4, 12 y 24 de tratamiento, respectivamente. Análisis por Cold-PCR: La sensibilidad de la técnica de Cold-PCR fue muy diferente entre plasma y CMSPs. Así, 11/15 (73%) de las muestras de plasma positivas por PCR estándar lo fueron también por Cold-PCR, correspondiendo todas ellas a muestras basales con alta carga viral. Por el contrario, todas las muestras de CMSPs fueron negativas. Análisis de secuencias: En 6/10 (60%) pacientes con muestras positivas paradas en suero y PBMCs se observó una compartimentalización de secuencias entre plasma y CMSPs. En los 4 pacientes restantes, incluyendo los 3 sin RVRe, se observó una distribución homogénea de secuencias entre suero y CMSPs. El análisis de los productos amplificados por Cold-PCR demostró que en 7/11 (64%), incluyendo los 4 pacientes sin RVRe, se detectaban poblaciones diferentes a las obtenidas por PCR estándar, mientras que en los 4 restantes fueron idénticas. El rango de variabilidad en nucleótidos osciló entre el 7-20% de posiciones. En ningún caso se detectaron mutaciones de resistencia a IPs previamente descritas.

Conclusiones: La técnica de Cold-PCR permite la identificación de secuencias minoritarias en las muestras basales de suero con alta carga viral. Los resultados negativos obtenidos en CMSPs se pueden relacionar con la baja carga viral y/o a la elevada homogeneidad de la población infectante de VHC. La presencia de secuencias de origen linfocítico en suero se asocia con falta de RVRe.

P-124. MUTACIONES EN EL EPÍTOPO INMUNODOMINANTE DE LA REGIÓN NS3 DEL VHC FRENTE AL HLA-DQB1*0301 SE ASOCIAN A LA NO RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL COMBINADO: ANÁLISIS POR PIROSECUENCIACIÓN

P. Muñoz de Rueda^{a,b}, R. Quiles Pérez^{a,b}, M.A. Lopez Nevot^c, J. Casado^b, A. Carazo^b, A.B. Martín Álvarez^b, A. Gila Medina^{a,b}, S. Jiménez Ruiz^b, J.A. Muñoz Gámez^b, E.J. Pavón Castillero^b, L. Sanjuán Núñez^b, A. Ruiz Extremera^{a,d-h} y J. Salmerón^{a,b}

^aCIBERehd, Hospital Universitario San Cecilio, Servicio de Digestivo, Granada. ^bUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^cServicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

^dDepartamento de Pediatría, Universidad de Granada. ^eUnidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^fUnidad de Apoyo a la Investigación (UPAI), Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ^gUnidad de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^hUnidad de Pediatría, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ⁱDepartamento de Medicina, Universidad de Granada.

Introducción: El alelo HLA-DQB1*0301, se correlaciona con un aclaramiento viral espontáneo, y con lesiones hepáticas leves. Datos previos de nuestro grupo de investigación demuestran que los pacientes con genotipo 1 que expresan el alelo DQB1*0301 tienen una probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral combinado de un 72%, mientras que el 28% restante no responden al mismo,

	RVS (n = 21)	RC (n = 6)	NR (n = 10)	p
Quasiespecies	2,19 ± 0,2	5,17 ± 2,3	4,5 ± 1,3	ns
Número mutaciones/ quasiespecies	0,48 ± 0,1	1,24 ± 0,7	1,24 ± 0,8	0,03
Número de sitios polimórficos	1,43 ± 0,3	4,5 ± 1,9	4,6 ± 1,3	ns
	RVS (n = 21)	No-RVS (n = 16)	p	
Quasiespecies	2,19 ± 0,2	4,75 ± 1,1	ns	
Número mutaciones/ quasiespecies	0,48 ± 0,1	1,24 ± 0,3	0,01	
Número de sitios polimórficos	1,43 ± 0,3	4,56 ± 1	0,02	

probablemente debido a que el epítopo inmunodominante del VHC (NS3 aa 1253-1272) frente al alelo DQB1*0301, se encuentra mutado impidiendo su correcta unión a la molécula de HLA.

Métodos: Se ha pirosecuenciado el epítopo inmunodominante NS3 aa 1253-1272 del VHC mediante el ultrasecuenciador FLX 454 (Roche SL), de 37 pacientes: 21 con respuesta virológica sostenida (RVS), 6 recidivantes (RC) y 10 No respondedores (NR). Los pacientes RC y NR se han considerado no-RVS. Se ha realizado un estudio de: 1) Número de quasiespecies por muestra; 2) Número de mutaciones por quasiespecies; y 3) Número de sitios polimórficos.

Resultados: Se ha realizado una media de lectura de 18.197,7 secuencias (Min-max: 4.815-42.788), con una media de longitud de lectura de 185,54 (min-max: 22-553). Aplicando los controles de calidad, finalmente nos encontramos con 34 quasiespecies diferentes. En la tabla aparecen el número de quasiespecies, mutaciones por quasiespecies y de sitios polimórficos por grupo. A pesar de que los pacientes con RVS presentan una media de menos quasiespecies

que los no-RVS, no encontramos diferencias significativas. Sin embargo observamos que los pacientes con RVS tienen menor número de mutaciones por quasiespecies, y menor número de sitios polimórficos que los No-RVS (p = 0,01 y p = 0,02, respectivamente). Estudiando las posiciones del epítopo inmunodominante más susceptibles de encontrarse mutadas y su posible relación con la respuesta, observamos dos posiciones que únicamente se encuentran mutadas en los pacientes con No-RVS, aa 5 (L/P) y aa 7 (L/P) (no-RVS = 4/16; RVS: 0/21; en ambos casos), encontrando diferencias estadísticamente significativas en ambos casos (p = 0,02). Por otro lado, el aa 15 (L/S), se encuentra mutado en 2/21 con RVS, y en 7/16 no-RVS, (p = 0,02) tabla.

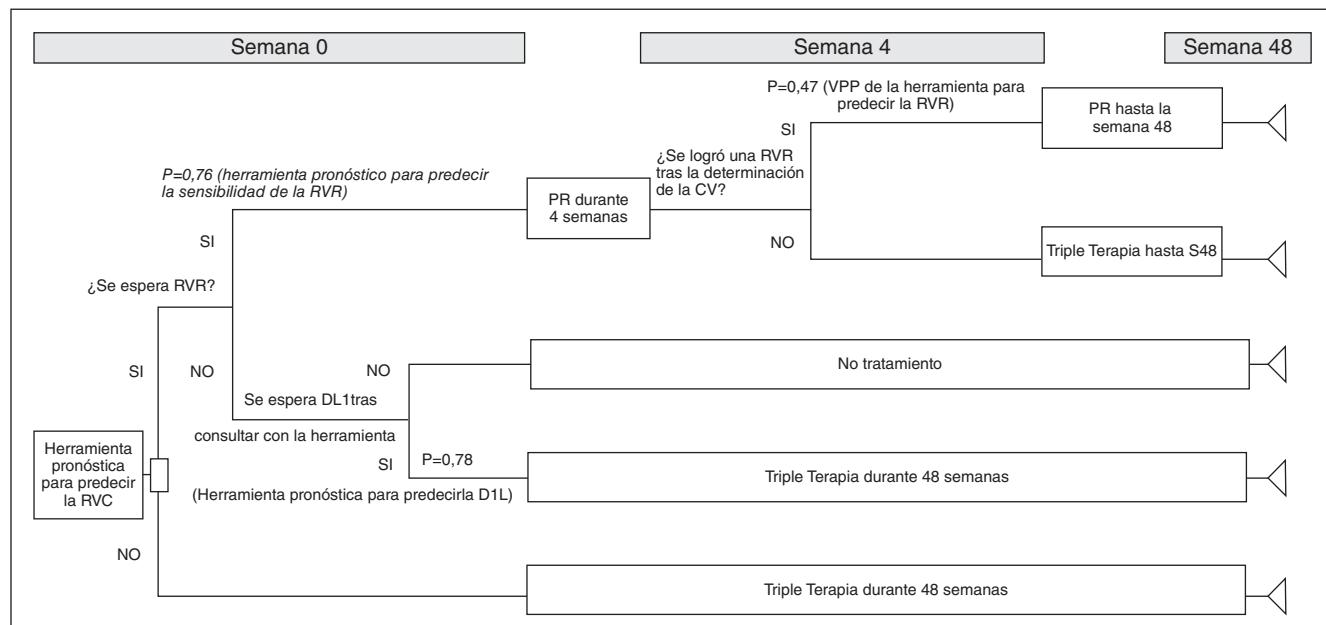
Conclusiones: Los pacientes DQB1*0301 que presentan No-RVS, tienen mayor número de mutaciones por quasiespecie, y mayor número de sitios polimórficos en su epítopo inmunodominante del VHC (NS3 aa 1253-1272), que los pacientes con RVS, impidiendo su correcta unión a la molécula de HLA-DQB1*0301.

P-125. ESTRATEGIA DE AHORRO DE COSTES DE LA TRIPLE TERAPIA PARA LA HEPATITIS C CON LA HERRAMIENTA PRONÓSTICA OPTIM PARA PREDECIR LA RESPUESTA VIRAL A LA SEMANA 4 DE PEGINTERFERÓN Y RIBAVIRINA EN PACIENTES CON GENOTIPO 1

J. Turnes^a, I. Oyagüez^b, R. Planas^c, J. García-Samaniego^d, M. Diago^e, J. Crespo^f, J.L. Calleja^g, R. Solá^h, M.A. Casado^b y M. Romeroⁱ

^aComplejo Hospitalario de Pontevedra. ^bPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid. ^cHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^dHospital Carlos III, Madrid. ^eHospital General de Valencia. ^fHospital Marqués de Valdecilla, Santander. ^gHospital Puerta de Hierro, Madrid. ^hHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ⁱHospital de Valme, Sevilla.

Introducción: Recientemente se ha desarrollado una herramienta pronóstica (OPTIM) para predecir la respuesta viral rápida (RVR) y/o una disminución de 1 log10 del ARN del VHC (D1L) en la semana 4 de biterapia en pacientes naïve. En pacientes tratados con triple terapia con boceprevir o telaprevir, la respuesta viral a semana 4 tras la biterapia podría predecir la posibilidad de obtener una res-



puesta viral sostenida. El objetivo de este estudio consiste en evaluar el impacto económico de diferentes estrategias sobre el coste total dependiendo de la utilización de la herramienta OPTIM.

Métodos: Se realizó un análisis de costes para evaluar las diferencias de costes de tratamientos de 48 semanas utilizando la herramienta OPTIM. Se diseñó un árbol de decisión (fig.) para predecir la RVR y la D1L. Los costes de la triple terapia se calcularon como el coste medio de los tratamientos con boceprevir y telaprevir durante 48 semanas (36.218,62 €). Se analizaron escenarios alternativos modificando la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la herramienta OPTIM, y los costes de la triple terapia.

Resultados: El coste total (de 2013) del tratamiento de la hepatitis C por paciente se estimó en 36.218,62 € durante 48 semanas. El uso de la herramienta OPTIM se asoció a un ahorro de 10.720,15 € por paciente en el caso base. El ahorro total por paciente en los escenarios alternativos osciló entre 9.716,08 € y 12.326,86 €. Considerando un presupuesto fijo de 1.000.000 €, el uso de la herramienta OPTIM permitiría una reducción de costes del 29,6%, lo que se traduciría en el tratamiento de 12 pacientes más en el caso base respetando el presupuesto existente (v. figura en página anterior).

Conclusiones: El modelo mostró que el uso de esta herramienta podría ser una estrategia de ahorro de costes respecto a la triple terapia universal para la hepatitis C, lo cual podría contribuir a asignar de forma más eficiente los recursos disponibles.

P-126. LA FORMACIÓN DE P-BODIES SE ALTERA EN EL HÍGADO DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC

C. Fernández-Carrillo^a, G. Pérez-Vilaró^b, L. Mensa^a, S. Pérez del Pulgar^a, X. Forns^a y J. Díez^b

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^bDepartamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Virología Molecular, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

Introducción y objetivos: Los cuerpos de procesamiento (P-bodies) son gránulos citosólicos altamente dinámicos, presentes en las células eucariotas bajo condiciones normales de crecimiento. Los P-bodies contienen ARNs mensajeros cuya traducción está reprimida, junto con proteínas relacionadas con su degradación que incluyen la maquinaria de los micro-ARNs. El papel de los P-bodies parece clave en el control post-trascripcional de la expresión génica. La compleja interacción que se establece entre los virus ARN y estos gránulos ya ha sido demostrada en estudios previos en cultivo celular, en los que se ha visto que el virus de la hepatitis C (VHC) utiliza componentes de los P-bodies para su ciclo, induciendo así su disrupción en líneas celulares derivadas de hepatoma. Estos hallazgos podrían tener consecuencias in vivo más allá de la mera infección vírica, dado que algunos estudios han sugerido una relación entre la disrupción de los P-bodies y procesos inflamatorios. Como primera aproximación in vivo, analizamos cómo la infección por el VHC afecta a la formación de P-bodies en el hígado humano.

Métodos: Se seleccionaron 24 pacientes infectados por el VHC (19 inmunocompetentes, 5 trasplantados hepáticos), frente a un grupo control de 18 pacientes negativos para el VHC (10 donantes sanos vivos de hígado; 4 trasplantados con cambios histopatológicos mínimos; 4 trasplantados con cambios histopatológicos inflamatorios). Se utilizaron muestras de tejido hepático parafinado de todos los pacientes, analizando mediante inmunofluorescencia la expresión de DDX6 y Dcp1, dos componentes fundamentales de los P-bodies. Se estudiaron los hallazgos por microscopía confocal y se compararon los cambios entre muestras infectadas y no infectadas.

Resultados: La abundancia de P-bodies que contenían DDX6 se redujo significativamente en los hepatocitos de pacientes infectados por el VHC respecto de los controles ($p < 0,05$). Tales alteracio-

nes fueron específicas de hepatocito, el tipo celular que soporta la infección, ya que las células de los espacios porta no sufrieron esta reducción de P-bodies. No se detectaron cambios estadísticamente significativos entre los controles con alteraciones inflamatorias y sin ellas, indicando que la reducción de DDX6 puede estar ligada a la infección por el VHC, independientemente de los procesos inflamatorios por se. Curiosamente, al contrario que *in vitro*, DDX6 y Dcp1 no co-localizaban en los P-bodies de los hepatocitos de ningún paciente. En cambio, DDX6 y Dcp1 co-localizaban en las células de los espacios porta, sugiriendo una especialización en la composición de los P-bodies según el tipo celular.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que, tal y como se ha observado en líneas de hepatoma infectadas por el VHC, la formación de P-bodies se ve alterada en el hígado humano infectado por el VHC. Hasta donde conocemos, éste es el primer estudio reportado *in vivo* que investiga el efecto de la infección vírica sobre los P-bodies.

P-127. COMPARACIÓN DE PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB, HBEAG NEGATIVO Y VALORES NORMALES DE ALT CON NIVELES “BAJOS” Y “MUY BAJOS” DE REPLICACIÓN VIRAL

L. Blanco^a, M.L. González-Diéz^a, C.A. Navascués^a, M. Rodríguez^b, L. Franco^a, V. Cadahía^a, M. Varela^a y M. Rodríguez^a

^aUnidad de Hepatología; ^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: En pacientes con infección crónica por VHB, HBeAg negativo y niveles normales de ALT, la distinción entre la fase de inactividad y la de hepatitis crónica HBeAg negativo (HC-BEN) viene determinada fundamentalmente por los niveles de ADN VHB (inactividad: < 2.000 UI/ml; HC-BEN: > 20.000 UI/ml). Aquellos con niveles entre 2.000 y 20.000 se encuentran en la denominada “zona gris” o fase de “portador activo”. El objetivo del estudio ha sido comparar las características de pacientes HBeAg negativo, con valores de ALT persistentemente normales (ALTPN) y ADN VHB permanentemente < 2.000 UI/ml, con aquellos con niveles entre 2.000 y 20.000 UI/ml.

Métodos: Se incluyeron 146 pacientes naïve, monoinfectados, HBeAg negativo, con ALTPN (varones < 42 U/l; mujeres < 34 U/l; = 4 determinaciones) y ADN-VHB < 20.000 UI/ml (PCR-TR; = 4 determinaciones). Fueron distribuidos en 2 grupos [“A”: ADN-VHB < 2.000 UI/ml en todas las determinaciones ($n = 92$) y “B”: ADN-VHB entre 2.000 y 20.000 UI/ml en alguna determinación ($n = 54$)]. Se analizaron las características demográficas, los niveles de ALT y HBsAg sérico (Architec HBsAg QT®) y el grado de fibrosis (Fibroscan® y APRI).

Resultados: El número medio de determinaciones de ALT y ADN-VHB fue de $5,3 \pm 1,3$ (4-11) y el seguimiento medio de $2,4 \pm 0,9$ años. La distribución por sexos fue similar en ambos grupos (varones: 47% vs 44%; $p = 0,7$). Los pacientes del grupo A fueron de más edad ($46,3 \pm 13,8$ vs $41,9 \pm 11,3$; $p = 0,04$), tuvieron niveles de ALT basales más bajos ($21,0 \pm 6,7$ vs $24,3 \pm 7,3$ UI/l; $p = 0,001$), así como de HBsAg ($2,7 \pm 1,1$ vs $3,4 \pm 0,8$ log UI/ml; $p < 0,001$). La proporción de pacientes con HBsAg > 1.000 UI/ml fue de 49% en “A” y de 74% en “B” ($p = 0,003$). No hubo diferencias en los niveles máximos de ALT observados durante el seguimiento ($25,4 \pm 7$ vs $27,6 \pm 6$ UI/l; $p = 0,09$). El valor medio de APRI fue inferior en “A” que en “B” ($0,26 \pm 0,07$ vs $0,32 \pm 0,1$; $p = 0,003$), aunque la proporción de pacientes con APRI < 0,5 fue similar (97,6% vs 92%; $p = 0,1$). No se observaron diferencias en los valores medios de elastometría ($5,5 \pm 1,9$ vs $5,5 \pm 1,2$; $p = 0,9$), ni en la proporción de pacientes con valores < 6,2 (69,5% vs 70%), entre 6,2 y 9,4 (27,1% vs 29,6%) y > 9,4 kPa (3,2% vs 0%) ($p = 0,3$). Durante el seguimiento se observó un descenso anual medio en los niveles de HBsAg de $0,25 \pm 0,37$ log

SNPs	n		Genotipo 1	Genotipo 3	p	OR (IC95%)
rs10946818	436	GG	240 (63,3%)	45 (78,9%)	0,01	2,17 (1,11-4,25)
		AG/AA	139 (36,7%)	12 (21,1%)		
rs6929846	731	CC	395 (61,5%)	45 (50,6%)	0,032	0,64 (0,46-0,99)
		CT/TT	247 (38,5%)	44 (49,4%)		
rs6456729	721	CC	389 (61,6%)	66 (74,2%)	0,013	1,79 (1,09-2,96)
		AC/AA	243 (38,4%)	23 (25,8%)		
rs4711108	587	CC	447 (86,5%)	54 (77,1%)	0,034	0,53 (0,29-0,97)
		CT/TT	70 (13,5%)	16 (22,9%)		
SNPs	n		Esteatosis	No esteatosis	p	OR (IC95%)
rs1407045	449	GG	64 (28,2%)	45 (20,3%)	0,032	0,64 (0,42-1,00)
		GA/AA	70 (13,5%)	16 (22,9%)		
rs10946818	278	GG	120 (77,4%)	78 (63,4%)	0,008	0,51 (0,30-0,86)
		GA/AA	35 (22,6%)	45 (36,6%)		
rs6929846	428	TT	2,4%	7,3%	0,014	3,25 (1,17-9,03)
		CT/TT	97,6%	92,7%		

UI/ml, sin diferencias entre ambos grupos ($0,28 \pm 0,36$ vs $0,20 \pm 0,38$; $p = 0,2$).

Conclusiones: Los pacientes con infección crónica por VHB, HBeAg negativo y con ALT persistentemente normal, que tienen niveles de ADN VHB entre 2.000 y 20.000 UI/ml no se diferencian实质icamente de aquellos que se encuentran en fase de inactividad, salvo en que son más jóvenes y tienen niveles más altos de HBsAg sérico. La severidad de la fibrosis hepática y la cinética del HBsAg sérico parece ser similar en ambos tipos de pacientes. Todo ello sugiere que la fase de "portador activo" o "zona gris" podría ser en la mayoría de los casos un estadio previo a la fase de inactividad.

P-128. MAPEO FINO DE LA REGIÓN GENÓMICA DE LAS BUTIROFILINAS: PAPEL DE LA FAMILIA BTN EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS C

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

^aUnidad MQ de Enfermedades Digestivas y Ciberehd. Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^bHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^cHospital del Mar, Unitat d'Hepatologia, Barcelona. ^dHospital Clínic de Barcelona, Servicio de Hepatología. ^eHospital de la Princesa, Madrid. ^fHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^gHospital General de Valencia. ^hHospital San Cecilio, Unidad de Hepatología, Granada. ⁱHospital Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo. ^jHospital Virgen de la Arrixaca, Unidad de Hepatología, Murcia. ^kHospital Costa del Sol, Unidad de Digestivo, Málaga. ^lHospital Puerta de Hierro, Madrid. ^mHospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ⁿHospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: Los genes que regulan las butirofilinas (BTN) se localizan en una posición yuxta-telomérica del locus del HLA de clase I cromosoma 6. Estos genes conforman un cluster con varias familias BTN, BTN2A1, BTN2A2, BTN2A3, BTN3A1, y BTN3A3. Se ha demostrado que BTN3A2 podría seleccionar la infección por VHC dependiendo del genotipo (Del Campo et al, AEEH 2012).

Objetivos: Mapeo fino de la región del gen que codifica la familia génica de BTN en una cohorte de pacientes con VHC y confirmar las señales genéticas asociadas a la infección por los diferentes genotipos.

Métodos: Se incluyeron 1.415 pacientes con VHC. Edad media 46 + 11 años; 60% (852/1.410) hombres. 79% (1.115/1.413) genotipo 1, 4% (49/1.413) genotipo 2, 11% (159/1.413) genotipo 3, 6% (90/1.413) genotipo 4. IL28B-CC: 33% (457/1.394). Fibrosis avanzada (F3-F4): 22% (224/1.001). Esteatosis si: 51% (296/586). Se analizó la región del gen, localizada entre 26369549- 26505036 (Chr.6) mediante la plataforma Sequenom MassARRAY iPLEX.

Resultados: La distribución alélica y genotípica de los SNPs analizados en la cohorte de pacientes con hepatitis crónica C fue muy similar a la esperada en población caucásica. Se realizó el análisis univariante de la distribución de los diferentes SNPs en función del genotipo viral (1&3) y de la presencia de esteatosis. El genotipo GG del SNP rs10946818 del gen BTN2A1 mostró una fuerte asociación con la infección por genotipo 3 y la presencia de esteatosis hepatocitaria tanto en el análisis univariante como multivariante. El polimorfismo rs10946818 (OR: 1,75; IC95%: 1,03-3,13; $p < 0,05$) se asoció de manera independiente con el riesgo de presentar esteatosis junto al genotipo 3a (OR: 1,52; IC95%: 1,02-2,22; $p < 0,05$) (tabla).

Conclusiones: El rs10946818 del gen BTN2A1 podría estar implicado en la selección del genotipo viral en el momento de la infección. La interacción de factores genéticos virales y del huésped regulan el desarrollo de esteatosis hepatocitaria en pacientes con hepatitis crónica C.

P-129. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPO 1 CON FIBROSIS AVANZADA O CIRROSIS COMPENSADA: PROGRAMA DE ACCESO TEMPRANO (EAP) CON TELAPREVIR EN ESPAÑA

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

^aHospital Universitario 12 de Octubre, Sección de Aparato Digestivo, Madrid. ^bHospital General Universitario de Valencia, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Valencia. ^cHospital Germans Trias i Pujol, Servei de l'Aparell Digestiu, Badalona. ^dHospital General Universitario, Unidad de Hepatología. Universidad Miguel Hernández, CIBERehd, Alicante. ^eHospital Clínic, Servicio de Hepatología, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. ^fHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, Sevilla. ^gHospital Carlos III, Unidad de Hepatología, CIBERehd, Madrid. ^hHospital Universitario La Paz, Servicio de Hepatología, Madrid. ⁱHospital del Mar, Servicio de Hepatología, Barcelona.

Porcentaje de ARN-VHC indetectable	Semana 4 (RVR)	Semana 4 + 12 (eRVR)	RVS24
Naïve (n = 26)	17 (65%)	17 (65%)	20 (77%)
Recaedores (n = 42)	24 (57%)	21 (50%)	35 (83%)
Respondedores parciales (n = 36)	25 (69%)	23 (64%)	27 (75%)
Respondedores nulos (n = 48)	19 (40%)	17 (35%)	21 (44%)
Total* (n = 160)	90 (56%)	82 (51%)	106 (66%)

*Incluye 6 pacientes sin respuesta previa no especificada y 2 con rebrote viral, no incluidos en las cuatro categorías arriba mencionadas.

^jMetaVirology Ltd, Londres, Reino Unido. ^kJanssen Pharmaceuticals, París, Francia. ^lHospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Madrid.

Introducción y objetivos: El ensayo clínico de diseño abierto HEP3002, actualmente activo en 16 países, corresponde al Programa de Acceso Temprano (EAP) con telaprevir para pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 y fibrosis avanzada o cirrosis compensada. Este análisis incluye datos de RVS24 de los 160 pacientes de España.

Métodos: Pacientes naïve o con fracaso a un tratamiento previo fueron tratados con telaprevir, peginterferón alfa y ribavirina (PR) durante 12 semanas, seguido de PR durante 12 o 36 semanas. Para la inclusión se requería una biopsia hepática o una prueba no invasiva que mostrase fibrosis avanzada (Metavir F3 o Ishak 3-4) o cirrosis (Metavir F4 o Ishak 5-6) y un recuento de plaquetas > 90 000/mm³. El ARN-VHC se evaluó basalmente, en las semanas 4, 12, 24 y 48 de tratamiento y en la semana 24 tras finalizar el tratamiento (RVS24).

Resultados: La edad media fue 53 años, 68% fueron hombres, 99% caucásicos, el 80% tenía ARN-VHC ≥ 800.000 UI/mL, tenían fibrosis avanzada en el 32% de los casos y cirrosis en el 67%, y el 24% genotipo 1a. El 16% fueron pacientes naïve, 26% recaedores previos, 23% respondedores parciales, 30% respondedores nulos y 1% rebrote viral previo. La respuesta viral (% ARN-VHC indetectable) a las semanas 4 y 12, y RVS24 (análisis ITT) se muestran en la tabla: Las respuestas virales son comparables con las de la población global del EAP donde el 57% alcanzaron RVS24 comparado con el 66% de la población española. Veinticinco pacientes (16%) interrumpieron el tratamiento con telaprevir, de los cuales 19 (12%) lo hicieron por efectos adversos (tabla).

Conclusiones: En este Programa de Acceso Temprano a telaprevir para pacientes difíciles de tratar con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, incluyendo un tercio de pacientes con respuesta nula previa, las respuestas virales durante el tratamiento, así como las tasas de RVS, son alentadoras. La tasa de interrupción de telaprevir fue similar a la de los estudios de fase 3.

P-130. PROGRAMA DE ACCESO TEMPRANO (EAP) A TELAPREVIR: MANEJO Y RESULTADOS DE LA ANEMIA EN LOS PACIENTES ESPAÑOLES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1

J.L. Calleja Panero^a, E. Ortega González^b, R.M. Moriillas Cunill^c, J. Such Ronda^d, S. Lens^e, J.M. Pascasio Acevedo^f, J. García Samaniego-Rey^g, F. Gea Rodríguez^h, R. Solà Lamogliaⁱ, A. Hill^j, I. Lonjón-Domanec^k e I. Fernández Vázquez^l

^aHospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Madrid. ^bHospital General

Universitario de Valencia, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Valencia. ^cHospital Germans Trias i Pujol, Servei de l'Aparell Digestiu, Badalona. ^dHospital General Universitario, Unidad de Hepatología, Universidad Miguel Hernández, CIBERehd, Alicante. ^eHospital Clínic, Servicio de Hepatología, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. ^fHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, Sevilla. ^gHospital Carlos III, Unidad de Hepatología, CIBERehd, Madrid. ^hHospital Universitario La Paz, Servicio de Hepatología, Madrid. ⁱHospital del Mar, Servicio de Hepatología, Barcelona. ^jMetaVirology Ltd, Londres, Reino Unido. ^kJanssen Pharmaceuticals, París, Francia. ^lHospital Universitario 12 de Octubre, Sección de Aparato Digestivo, Madrid.

Introducción y objetivos: La anemia es un efecto adverso común durante el tratamiento de la hepatitis C. El ensayo clínico de diseño abierto HEP3002, activo en 16 países, corresponde al EAP a telaprevir (TVR) para pacientes con hepatitis C crónica G1 y fibrosis avanzada o cirrosis compensada. Este análisis corresponde a los 160 pacientes españoles evaluados a las 16 semanas.

Métodos: Se requería una biopsia hepática o fibroscan mostrando F3 o cirrosis compensada. Tratamiento con telaprevir, peginterferón alfa y ribavirina (PR) durante 12 semanas, seguido de PR durante otras 12 o 36 semanas. La definición de anemia incluyó tanto los términos de efectos adversos (EA's) clínicamente relevantes como los descensos de hemoglobina. Se permitió el uso de suplementos de hierro, eritropoyetina (EPO) y transfusiones. Los análisis se han realizado por intención de tratar (ITT) utilizando datos de semana 16.

Resultados: Edad media 53 años, 69% hombres, 99% caucásicos, 80% ARN-VHC ≥ 800.000 UI/mL, fibrosis avanzada en el 32% de los casos y cirrosis en el 67%, y el 24% genotipo 1a. Hasta la semana 16, el 74% de los pacientes desarrollaron anemia grado 1-4 (tabla). Hasta la semana 16, el 52% de los pacientes desarrollaron EA's grado 3 o 4, incluyendo 7 pacientes (4%) con exantema grado 3 o 4; el 16% presentaron EA's graves. Dieciocho pacientes (11%) suspendieron TVR por EA's, incluyendo cinco pacientes (3%) que lo hicieron por una reacción cutánea. Durante el estudio tres pacientes fallecieron. Los resultados de seguridad son comparables a los resultados globales del EAP con un 32% anemia grado 3 o 4, comparados con el 43% de la población española (tabla).

Conclusiones: En este Programa de Acceso Temprano a telaprevir para pacientes difíciles de tratar con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, el 43% de los pacientes sufrieron anemia de grados 3 o 4, pero la interrupción por anemia fue poco frecuente (6%). La anemia se controló principalmente con la reducción de dosis de ribavirina.

Grado de anemia	Definición	Total (n = 160)
Grado 1-2	Hb 9-10,9 o descenso de 2,5-4,4 g/dl	50 (31%)
Grado 3	Hb 7-8,9 o descenso > 4,5 g/dl	56 (35%)
Grado 4	Hb < 7 g/dl	13 (8%)
Interrupción por anemia		9 (6%)
Anemia como EA grave	Muerte/amenaza para la vida/rquiere hospitalización/Médicamente relevante	9 (6%)
Reducción de dosis de RBV		77 (48%)

Miscelánea

P-131. EVALUACIÓN DEL PUNTO DE CORTE (“CUT-OFF”) FERRITINA > 1.000 NG/ML EN EL DIAGNÓSTICO DE SOBRECARGA FÉRRICA HEPÁTICA

E. Zapata^a, A. Castiella^a, I. Urreta^b, L. Zubiaurre^a, A. iribarren^a, J.M. Alustiza^c, E. Salvador^c, A. Azkune^b, E. Zubillaga^b, M.L. Rincón^d, J.I. Emparanza^b y B. Taldea^b

^aHospital de Mendaro, Guipúzcoa. ^bHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^cOsatek Donostia. ^dHospital del Bidasoa, Hondarribia.

Objetivos: Establecer las características nosológicas de la ferritina para diagnosticar sobrecarga férrica hepática de alto grado (SFHAG) (CHH/edad: índice de hierro hepático > 1,9) (HIO) y para diagnosticar sobrecarga férrica hepática significativa (SFHS) (> 60 µmol/g Fe hepático).

Métodos: Cohorte de pacientes consecutivos para estudio del metabolismo férrico, a los que se les han recogido las variables de edad, sexo, ferritina, hierro hepático medido por RM en µmol/g. Se calculan la media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas. La relación entre la ferritina y el hierro hepático medido mediante MR se analiza mediante un modelo de regresión lineal simple. Para establecer las características nosológicas de la ferritina calculamos la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) junto con sus IC al 95%. Se excluyeron de la cohorte aquellos pacientes con historia de politransfusiones o síndromes diseritropoyéticos.

Resultados: Se reclutaron un total de 538 pacientes, 449 hombres (83,6%) y 88 mujeres (14,4%) con una media de edad de 53,6 (DE 13,4). Ferritina con una media 804,5 (DE 655,2). 56 pacientes (10,4%) presentaban SFHAG y 59 (23,2%) SFHS. Los pacientes con una ferritina > 1.000 tienen un hierro hepático medido mediante MR medio de 55,9 micromoles/g. El VPP para SFHAG es de 27,1% (IC95% de 19,9 a 35,8) y el VPN de 94,3% (91,6 a 96,1). Con nuestra prevalencia del 10,4%, los resultados esperables al azar son VPP = 10,7% (5 a 21,5) y VPN = 89,6 (86,6 a 92), próximos a los valores obtenidos con la ferritina > 1000. Para diagnosticar SFHS, el VPP de la ferritina es de 50% (41,1 a 58,9) y el VPN de 84,3% (80,5 a 87,5). Los resultados esperables al azar son VPP 24,6% (17,7 a 33,1) y VPN 77,1% (72,9 a 80,9).

Conclusiones: La ferritina > 1.000 tiene un escaso valor diagnóstico para la sobrecarga férrica hepática de alto grado (IHH > 1,9) y para la sobrecarga férrica hepática significativa.

P-132. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA SOBRECARGA FÉRRICA HEPÁTICA DE ALTO GRADO (ÍNDICE DE HIERRO HEPÁTICO > 1,9)

E. Zapata^a, A. Castiella^a, I. Urreta^b, J.M. Alustiza^c, L. Zubiaurre^a, E. Salvador^c, G. Letamendi^d, B. Arrizabalaga^e, U. Mendarte^b, P. Otazua^f, M.L. Rincón^g, J.I. Emparanza^b y B. Taldea^b

^aHospital de Mendaro. ^bHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^cOsatek Donostia. ^dHospital de Galdakao. ^eHospital de Cruces, Barakaldo. ^fHospital de Mondragón. ^gHospital del Bidasoa, Hondarribia.

Objetivos: Desarrollar y validar un algoritmo diagnóstico para la sobrecarga férrica hepática de alto grado (SFHAG)- IHH > 1,9.

Métodos: Cohorte retrospectiva de todos los pacientes consecutivos estudiados mediante RM para determinar la concentración de hierro hepático (CHH) entre 2001-2008. Esta cohorte sirvió para establecer la hipótesis de trabajo a comprobar con el grupo pros-

pectivo (derivation set). Hemos analizado todas las variables utilizando estadísticos univariantes tomando la CHH por RM como gold standard. Hemos estudiado la mejor combinación de variables diagnósticas para construir el algoritmo. Hemos validado el algoritmo en una cohorte prospectiva, recogiendo todos los pacientes remitidos a nuestros hospitales para estudio de alteración del metabolismo férrico desde 2009 en adelante (validation set). Hemos estimado la sensibilidad, especificidad y valores predictivos con su intervalo de confianza 95% (IC95%).

Resultados: Cohorte retrospectiva: 242 pacientes (198 hombres/44 mujeres), edad media 52,4 (DE 13,3). Treinta y seis tuvieron SFHAG. Casi la mitad de los pacientes (117/242 = 48,4%) tuvieron elevados tanto el índice de saturación de transferrina (IST) como la ferritina sérica (FS). Veintiocho pacientes (11,5%) fueron C282Y/C282Y. El algoritmo final fue el siguiente: Consideramos un paciente con SFHAG con la concurrencia de IST y FS elevados y C282Y/C282Y. La SFHAG puede descartarse si el IST o la FS están dentro de valores normales. El resto debería ser estudiado mediante RM para conocer su CHH. Cohorte prospectiva: 177 pacientes (148 hombres/29 mujeres) edad media 56 (DE 13,9). Las características nosológicas del algoritmo en este estudio de validación fueron: - 5 de 177 (2,8%) tuvieron IST y FS elevados, y C282Y/C282Y. 4 de ellos tuvieron SFHAG por RM, VPP = 80% (IC95% de 37,6 a 96,4); especificidad = 99,4% (96,8 a 99,9). - 131 (74%) tuvieron IST o FS dentro de valores normales. Dos de ellos tuvieron SFHAG. VPN = 99,2% (95,8 a 99,9); sensibilidad = 83,3% (43,6 a 97). Menos de un cuarto de los pacientes (23,2%) de nuestra muestra necesitaba realmente que se realizase una RM para llevar a cabo el diagnóstico de SFHAG.

Conclusiones: La RM para determinar la CHH no es necesaria en el 77% de los pacientes para el diagnóstico de SFHAG. La RM está indicada en aquellos pacientes que no son C282Y/C282Y con IST y FS elevados.

P-133. SERIE PROSPECTIVA DE CASOS DE HEPATOTOXICIDAD POR EL USO ILÍCITO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES

I. Medina-Cáliz^{a,b}, M.I. Lucena^{a,b}, A. González-Jiménez^{a,b}, M.R. Cabello^{a,b}, M. Robles-Díaz^{a,b}, C. Stephens^{a,b}, B. García Muñoz^{a,b}, M. García-Cortés^{a,b}, R. Alcántara^{a,b}, R. González-Grande^c, M. Jiménez-Pérez^c, J.M. Navarro^d, I.M. Méndez^d, F. Bessone^e, P. Ginés^f, I. Alfaro^f, J.R. Brahms^g, R. Paraná^h, M. Romero-Gómezⁱ, P. Rendón^j, R. Calle-Sanzⁱ, A.F. González^{a,b}, A. Crespillo^{a,b} y R.J. Andrade^{a,b}

^aServicio de Farmacología Clínica y Unidad de Hepatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cHospital Regional Universitario Carlos Haya, IBIMA, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Málaga. ^dHospital Costa del Sol, Unidad de Digestivo, Málaga. ^eHospital Provincial del Centenario, Unidad de Gastroenterología, Rosario, Argentina. ^fHospital Clínic de Barcelona, Servicio de Gastroenterología. ^gHospital Clínico Universitario de Chile, Departamento de Gastroenterología, Santiago, Chile. ^hHospital Universitario Prof. Edgard Santos, Universidad Federal de Bahía, Salvador de Bahía, Brasil. ⁱHospital Universitario de Valme, Servicio de Aparato Digestivo, Sevilla. ^jHospital Universitario Puerta del Mar, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Cádiz.

Objetivos: El uso ilícito de esteroides anabolizantes está incrementándose primordialmente para el aumento de masa muscular en gimnasios y culturistas. El objetivo fue determinar la presentación clínica y evolución de los casos DILI atribuidos a anabolizantes en una cohorte española-latinoamericana.

Métodos: Se analizaron datos demográficos y clínicos-bioquímicos de daño hepático inducido por anabolizantes incluidos en el Registro Español-Latinoamericano.

Resultados: De 937 casos, 19 fueron inducidos por anabolizantes (2%). Todos fueron hombres, con edad media de 32 años y tiempo medio de aparición de 89 días (rango: 28-338). El principal agente implicado fue estanozolol (9 casos) administrado en forma única o en combinación con otros anabolizantes (5 casos), seguido de metilepirostanol (3) y metasterona (1). Se atribuyó un caso de peliosis hepática a oxinandrolona/testosterona de largo tratamiento (1 año). Predominó el daño hepatocelular (67%). Diecisésis pacientes desarrollaron ictericia (89%) y el 83% requirió hospitalización. Diez pacientes (55%) cumplían la ley de Hy. Los valores máximos de ALT y BT al inicio fueron 16xLSN (rango: 1,2-141) y 13xLSN (rango: 1,8-37), respectivamente. Dos pacientes desarrollaron coagulopatía, uno de ellos con fallo renal agudo, alcanzando un máximo de creatinina de 8,50 mg/dl, precisando ambos evaluación para trasplante hepático. Adicionalmente, otro paciente desarrolló insuficiencia renal.

Conclusiones: La serie presentada es la más larga descrita en la literatura. El uso ilícito de anabolizantes puede ocasionar daño hepático y renal grave. Su verdadera incidencia está subestimada, debido a los distintos canales de consumo y la falta de información de los compuestos presentes en estos productos.

Financiación: AEMPS, FIS, PI12/00620. CIBERehd, ISCIII.

P-134. CAMBIOS EN LA INCIDENCIA Y FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE. ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE 120 ENFERMOS DE UN ÚNICO CENTRO

A. Reig^a, L. Caballería^{a,b}, M. Bruguera^a y A. Parés^{a,b}

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción y objetivos: La hepatitis autoinmune es una enfermedad rara, de presentación y curso poco conocido en nuestro entorno, si bien existe la percepción general de una mayor incidencia en los últimos años. El objetivo de este estudio es analizar la presentación, respuesta terapéutica, curso y pronóstico de esta enfermedad.

Métodos: Se ha evaluado una cohorte de 120 pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune basado en criterios clínicos, inmunológicos e histológicos, procedentes de un único centro en el transcurso de 34 años. Para valorar la evolución de la enfermedad durante el periodo de observación, se ha dividido la cohorte en 3 grupos iguales de 40 pacientes cada uno, según la fecha de diagnóstico. Se ha considerado como presentación aguda a los pacientes con transaminasas superiores a 10 veces la normalidad, y grave cuando el tiempo de protrombina era inferior al 55% y/o la bilirrubina superior a 10 mg/dl. Se ha evaluado la forma de presentación, el tipo de hepatitis autoinmune según la positividad de los anticuerpos anti-LKM, la respuesta terapéutica y supervivencia libre de trasplante.

Resultados: La edad de presentación fue $42,2 \pm 1,8$ años, el 75% eran mujeres y la mayoría (92%) presentaban HAI tipo I. La incidencia de hepatitis autoinmune aumentó de forma progresiva, diagnosticándose un promedio anual de 2,4, 3,4 y 7,8 pacientes en cada periodo. No se observaron diferencias en la distribución del género, pero la edad de diagnóstico aumentó paulatinamente, sobre todo en el último periodo ($33,5 \pm 3,5$, $42,7 \pm 3,2$ y $50,0 \pm 2,5$ años, $p = 0,001$). La enfermedad se presentó de forma más aguda según el periodo de diagnóstico, y particularmente en el último periodo (ALT 406 ± 60 , 355 ± 92 , y 516 ± 137 U/L, $p = 0,005$; bilirrubina $3,0 \pm 0,6$ mg/dL, $3,6 \pm 1,0$; $7,5 \pm 1,2$ mg/dL, $p = 0,002$). La mayoría de

los pacientes respondieron al tratamiento inmunosupresor (monoterapia con prednisona, o tratamiento combinado de prednisona y azatioprina). La edad se relacionó con una forma aguda y mayor gravedad inicial de la enfermedad. Así, tenían una mayor edad los pacientes con unas transaminasas superiores a 400 U/L ($47,1 \pm 2,9$ vs $39,2 \pm 2,5$ años, $p = 0,04$) y una bilirrubina superior a 5 mg/dL ($50,0 \pm 3,2$ vs $39,9 \pm 2,3$ años, $p = 0,01$). La probabilidad de supervivencia libre de trasplante hepático fue de 90% a los 15 años, sin diferencias según el momento de diagnóstico, género, gravedad ni tipo de hepatitis autoinmune.

Conclusiones: La incidencia de la hepatitis autoinmune ha ido aumentado en los últimos años, sin diferencias en el género. La enfermedad se diagnostica en pacientes de mayor edad y la forma de presentación aguda es más frecuente. La mayoría de pacientes responden al tratamiento inmunosupresor y en, consecuencia, el pronóstico no se relaciona con estos cambios en la presentación.

P-135. PREDICCIÓN PRECOZ DE FALLO HEPÁTICO FULMINANTE EN HEPATOTOXICIDAD. ALGORITMO PRONÓSTICO

M. Robles-Díaz^{a,b}, M.I. Lucena^{a,b}, C. Stephens^{a,b}, I. Medina-Cáliz^{a,b}, A.F. González^{a,b}, A. González Jiménez^{a,b}, M. Romero-Gómez^{b,c}, M. Bruguera^{b,d}, M. Prieto^{b,e}, M. Jiménez-Pérez^c, M.C. Fernández^f, F. Bessone^g, N. Hernández^h, M. Arreseⁱ, N. Kaplowitz^j y R.J. Andrade^{a,b}

^aServicio de Farmacología Clínica y Unidad de Hepatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cHospital Regional Universitario Carlos Haya, IBIMA, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Málaga. ^dInstituto de Enfermedades Digestivas y Metabolismo, Hospital Clínic, Barcelona. ^eHospital La Fe, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Valencia. ^fHospital de Torrecárdenas, Servicio de Farmacia, Almería. ^gFacultad de Ciencias Médicas, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Provincial del Centenario, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

^hHospital de Clínicas, Clínica de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

ⁱDepartamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina Pontificia, Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ^jUSC Research Center for Liver Diseases, Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, EEUU.

Objetivos: La predicción del desarrollo de fallo hepático fulminante (FHF) en daño hepático inducido por fármacos (DILI) continúa siendo un desafío tanto en la práctica clínica como en el desarrollo de los fármacos debido a la ausencia de biomarcadores específicos de progresión de necrosis hepática. Nuestro objetivo en este estudio es crear un algoritmo para predecir FHF en pacientes con DILI.

Métodos: Se han analizado datos demográficos, clínicos y analíticos de 805 episodios de DILI del Registro Español de Hepatotoxicidad Asociada a Medicamentos según si progresaban o no a FHF. Se ha usado el programa chi-squared automatic interaction detector (CHAID) para desarrollar un algoritmo para determinar el riesgo de desarrollar FHF.

Resultados: Examinando los valores al inicio del episodio de DILI de aspartato aminotransferasa (AST), hemos encontrado que $17,3 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) es el punto de corte más apropiado ($p < 0,001$). Hemos dividido la población en aquellos AST $> 17,3 \times$ LSN y aquellos con $= 17,3 \times$ LSN. En el primer grupo, en el que se observó el mayor riesgo de FHF, se consideró una nueva subdivisión basada en los niveles de bilirrubina total (BT) ($p =$

0,009) que podría mejorar el valor predictivo para FHF. Así, se observó un riesgo mayor de desarrollo de FHF en los episodios con AST > 17,3 xLSN + BT > 6,6 xLSN que en aquellos con AST > 17,3 xLSN y BT = 6,6 xLSN. El valor predictivo de los episodios con AST = 17,3 xLSN podría ser también mejorado basándonos en la ratio AST/ALT ($p < 0,001$), donde una ratio AST/alanino aminotransferasa (ALT) > 1,5 aumenta el riesgo de FHF. Usando este algoritmo, clasificamos 163 (20%) de 805 episodios en el grupo de mayor riesgo, incluyendo 24 de los 31 que, de hecho, desarrollaron FHF, demostrando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 82% (valor predictivo positivo (VPP): 14,7%; valor predictivo negativo (VPN): 99,1%). Para validar este nuevo algoritmo hemos usado una cohorte independiente de casos DILI de Latino América. Esta cohorte está formada por 97 casos de DILI, todos incluidos en el recientemente establecido Latin American DILI network, de los que 5 desarrollan FHF. El algoritmo clasifica a 20 casos en el grupo de mayor riesgo de desarrollo de FHF, incluyendo 4 de los 5 casos que realmente lo desarrollan. De hecho, el algoritmo demuestra una sensibilidad del 80% y una especificidad del 82%. Estos resultados coinciden con los obtenidos en la cohorte del Registro Español.

Conclusiones: Se han identificado como factores de riesgo de desarrollo de FHF elevaciones en AST, BT y ratio AST/ALT. Un nuevo algoritmo pronóstico que incluye las transaminasas y la BT demuestra un buen balance entre sensibilidad y especificidad en la predicción de desarrollo de FHF al inicio del episodio de DILI.

Funding: AEMS, FIS PI12-00620. CIBERehd by ISCiii

P-136. UN PERFIL METABOLÓMICO SÉRICO REVELA 5 METABOLITOS DE NATURALEZA LIPÍDICA QUE PERMITEN EL DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA

S. Seijo-Ríos^a, J.J. Lozano^b, M.L. Martínez-Chantar^c, R. Miquel^d, A.L. Berzigotti^a, F. Turón^a, C. Alonso^e, A. Castro^e, J.M. Mato^c, V. Hernández-Gea^a, J. Bosch^a y J.C. García-Pagán^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERehd, Barcelona. ^bPlataforma Informática CIBERehd. ^cCIC Biogune, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio. ^dDepartamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona. ^eOWL Genomics, Vizcaya.

Introducción: La hipertensión portal idiopática (HTPI) es una causa rara de hipertensión portal que carece de una prueba diagnóstica específica. Por ello requiere un diagnóstico de exclusión que obliga a la realización de múltiples y costosas pruebas para descartar otras posibles causas de hipertensión portal. Datos previos de nuestro grupo mostraron la existencia de un perfil metabólico, obtenido por cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (UPLC-MS) que permitía diferenciar pacientes con HTPI de pacientes con cirrosis hepática y de controles sanos. No obstante, el análisis no direccional (untarget) empleado limitaba la identificación de los metabolitos y la posibilidad de construir modelos predictivos específicos.

Objetivos: Identificar y cuantificar metabolitos mediante nuevas metodologías metabólicas para el diagnóstico de HTPI.

Métodos: Se incluyeron 34 pacientes con HTPI, 34 pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal (CH) y 34 controles sanos (CS) pareados. Se realizó un análisis metabólico direccional (target) de muestras de suero mediante UPLC-MS, determinando de forma semicuantitativa amino ácidos y distintas clases de lípidos (glicerolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos ácidos grasos y ácidos biliares). La mejor combinación de metabolitos para establecer el diagnóstico de HTPI se obtuvo mediante regresión logística "stepwise" a partir del subconjunto de metabolitos con un valor de p inferior a 0,1.

Resultados: El análisis de regresión logística identificó 5 metabolitos que permitían una clara separación de pacientes con HTPI

de pacientes con CH o CS con una AUROC de 0,94. Todos los metabolitos eran de naturaleza lipídica; 4 de ellos estaban disminuidos en pacientes con HTPI: ester graso; ácido grado no esterificado; glicerofosfolípido y esfingolípidoácido, y uno aumentado: ácido biliar glicoconjungado. El modelo derivado tenía una especificidad del 97%, sensibilidad del 71% VP Positivo de 92% y VP negativo de 86% para el diagnóstico de HTPI, con una likelihood ratio positiva de 23 y negativa de 0.3. La inclusión de variables clínicas no logró mejorar la precisión diagnóstica del modelo.

Conclusiones: La determinación de 5 metabolitos lipídicos en suero permite con muy alta especificidad y buena sensibilidad el diagnóstico de HTPI, por lo que su determinación puede representar una excelente herramienta clínica para su diagnóstico, ahorrando múltiples exploraciones para descartar otras patologías.

Trasplante hepático

P-137. FALLO HEPÁTICO AGUDO SECUNDARIO A INFILTRACIÓN MALIGNA DEL HÍGADO. MARCADORES CLÍNICOS PARA UNA IDENTIFICACIÓN PRECOZ

^aInstitute of Liver Studies, Liver Intensive Care Unit; ^bDepartment of Radiology; ^cHaematological Medicine; ^dInstitute of Liver Studies, Kings College Hospital, Reino Unido.

Introducción: La infiltración maligna (IM) del hígado es una causa muy rara de fallo hepático agudo (FHA). Está asociada con un pronóstico terrible. Diferenciarlos de los que acuden con FHA indeterminado (IND) es muy difícil. El reconocimiento precoz de la IM es crucial. Evita su trasplante y las desastrosas consecuencias que conlleva ya que el paciente no recibe el tratamiento oncológico específico correcto, además de la pérdida de un órgano. Se compararon características clínicas, radiológicas y bioquímicas en pacientes con FHA por IM y IND para detectar rasgos discriminantes entre ambos grupos.

Métodos: Se estudiaron 90 pacientes con FHA en una UVI hepática especializada. Veinticuatro pacientes con FHA por IM demostrada histológicamente se compararon con 72 pacientes del grupo IND usados como control. Usamos métodos no paramétricos y técnicas ROC para las comparaciones estadísticas.

Resultados: En los casos IM, la mediana del INR al ingreso fue de 1,9 (1,6-2,8), aspartato transaminasa (AST) 451 IU/l (231-2.298), bilirrubina 220 μ Mol/l (152-324) y del grado máximo de encefalopatía hepática fue 3 (2-3). Un 54% de los pacientes en el grupo IM tenían tumores hematológicos; (8 linfomas, 5 leucemias). Un 13% (3/24 pacientes) con IM sobrevivieron con quimioterapia, 2 linfomas y una leucemia. Una paciente de 30 años fue trasplantada. Un adenocarcinoma fue descubierto de forma insospechada en el hígado explantado y murió 27 días después. La supervivencia del grupo control (IND) fue del 69%. Cuarenta y dos pacientes fueron transplantados y 41 sobrevivieron. Los pacientes con IM, comparados con los IND, eran ligeramente mayores (52a. (36-59) vs (30-54), $p < 0,03$). La fosfatasa alcalina (FA) (260 IU/l (163-643) vs 147 (102-220), $p < 0,001$), lactato deshidrogenasa (LDH) (1.652 IU/l (754-5.095) vs 384 (240-522), $p < 0,001$), urea (11,3 mmol/l (8,4-23) vs 5,3 (2,7-9,9), $p < 0,001$) y ferritina (6.068 μ g/l (1.610-31.515) vs 1.600 (476-5.882), $p < 0,01$) significativamente mayores, pero un nivel de plaquetas menor ($46 \times 10^9/l$ (26-89) vs 159 (105-244), $p < 0,001$). El ratio urea/creatinina era mayor en los IM (52,3 (38-63) vs 21,1 (13-33), $p < 0,001$). La hepatomegalia confirmada radiológicamente estaba presente en 18/24 (75%), mientras que los casos control (IND) solo aparecía en 6/70 (9%) casos, ($p < 0,001$). A 15 pacientes con IM pacientes se les realizó una biopsia de medula ósea (MO);

10/15 (67%) de las biopsias confirmaron el diagnóstico de malignidad hematológica. El área bajo la curva (AUROC) para el ratio urea/creatinina fue de 0,890, para el número de plaquetas, 0,831, para la LDH 0,817 y 0,751 para la FA.

Conclusiones: La IM es una causa rara de FHA con una alta mortalidad pero no siempre fatal. La mitad de los casos son malignidades hematológicas diagnosticables con biopsia de MO. El ratio urea/creatinina, plaquetas, LDH y FA y la hepatomegalia radiológica son indicadores de la presencia de malignidad y ayudan al diagnóstico y tratamiento correcto de esta causa de FHA.

P-138. PROFILAXIS DE LA HEPATITIS B POSTRASPLANTE HEPÁTICO CON ANTIVIRALES ORALES

I. Fernández^a, C. Loinaz^b, O. Hernández^a, M. Abradelo^b, J. Calvo^b, M. Manzano^a, A. García^b, A. Manrique^b, F. Cambra^b y C. Jiménez^b

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Cirugía General y Digestiva y Trasplantes Abdominales, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Introducción y objetivos: La profilaxis de la hepatitis B (HB) tras el trasplante hepático (TH) es imprescindible para evitar la recurrencia de la infección. El tratamiento de elección es la combinación de inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) y un antiviral oral. Sin embargo, la profilaxis con HBIG no está exenta de efectos secundarios, es cara y la pauta de administración incómoda. El objetivo de este estudio ha sido valorar el riesgo de recurrencia de la HB en pacientes tratados con antivirales orales, tras la supresión de la HBIG.

Métodos: Se incluyeron los pacientes trasplantados por enfermedad hepática relacionada con la HB y bajo riesgo de recidiva (infectados por VHD, trasplantados por insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) o pacientes con cirrosis y baja carga viral -ADN-VHB < 300 UI/ML-), que recibían HBIG, con o sin antivirales orales, al menos durante 12 meses tras el TH. Tras la retirada de HBIG, los pacientes continuaron con un antiviral oral de alta potencia y barrera genética a las resistencias, entecavir (ENT) o tenofovir (TNF). Se realizaron controles de serología del VHB, carga viral (PCR en tiempo real) y función renal, trimestralmente durante el primer año y posteriormente cada 6 meses.

Resultados: De los 66 pacientes evaluados, 12 fueron excluidos por no cumplir criterios de de bajo riesgo de recidiva. Finalmente, a 54 pacientes se suspendió la HBIG entre septiembre de 2011 y septiembre de 2012. La media de edad fue de 58 años (30-76 años) y la mayoría de los pacientes eran varones (46/54, 85%). Sólo 10 (23%) de los 43 pacientes con cirrosis tenían ADN detectable antes del TH, 2 (3,7%) se trasplantaron por IHAG y 9 (17%) co-infectados por el VHD. Veintiún (39%) pacientes tenían carcinoma hepatocelular. Veintiún pacientes recibían HBIG en monoterapia, y el resto combinada con lamivudina (LAM), con o sin adefovir (27), con LAM más TNF (1), con adefovir (4) o con TNF (1). Tras la supresión de la HBIG, 29 (54%) pacientes recibieron TNF y 25 (46%) ENT. El seguimiento medio fue de 18 meses (13-25 meses). Durante el seguimiento, 4 (7,4%) pacientes positivizaron el HBsAg, en el mes 7, 9, 13 y 15 tras la retirada de la HBIG. Tres seguían tratamiento con ENT y uno con TNF. Esta seroconversión fue transitoria, la viremia permaneció indetectable y no se asoció a aumento de transaminasas. El nivel medio del anti-HBs en el momento de la retirada de HBIG fue 158,46 mUI/ml, a los 6 meses 20,51 mUI/ml y a los 12 meses 2,31 mUI/ml. Cincuenta (92,6%) pacientes perdieron el anti-HBs al final del seguimiento. No se observaron efectos secundarios graves y la función renal fue similar en ambos grupos de pacientes.

Conclusiones: La profilaxis con ENT o TNF tras la supresión de HBIG parece eficaz y segura en evitar la recurrencia de la HB en pacientes con TH y bajo riesgo de recurrencia de la infección. Se observó recurrencia serológica transitoria en el 7,4% de los pacientes, sin repercusión clínica, analítica ni virológica.

P-139. UTILIDAD DE LOS MODELOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA LA PREDICCIÓN DE LA RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Rodríguez Perálvarez^a, M. Cruz Ramírez^b, E. Tsochatzis^c, C. García Caparrós^a, P. Gutiérrez Peña^b, G. Pieri^c, M. Pérez Ortiz^b, J.L. Montero Álvarez^a, A. Poyato^a, J. Briceño^a, A. Burroughs^c, C. Hervás Martínez^b y M. de la Mata^a

^aHospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd-Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Córdoba. ^bUniversidad de Córdoba, Departamento de Análisis Numérico y Computacional.

^cRoyal Free Hospital-The Royal Free Sheila Sherlock Liver Centre, Londres, Reino Unido.

Introducción: A pesar de la selección de pacientes con hepatocarcinoma candidatos a trasplante hepático, la recidiva tumoral afecta al 15%-20% de los casos. Las opciones terapéuticas para la recidiva del hepatocarcinoma tras el trasplante son muy limitadas.

Objetivos: Evaluar la utilidad de un modelo multivariante de aprendizaje automático basado en variables clínicas pre-trasplante para predecir la recidiva del hepatocarcinoma a 3 años.

Métodos: Se incluyeron 185 pacientes con hepatocarcinoma que fueron sometidos a trasplante hepático de forma consecutiva entre los años 2000 y 2010 en dos centros: Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (n = 91; cohorte de entrenamiento), y Hospital Royal Free de Londres (n = 94; cohorte de validación). Se excluyeron pacientes con trasplante de órgano combinado o con fallecimiento en los 3 primeros años tras el trasplante, no relacionado con recidiva del CHC. Con objeto de identificar pacientes con alto riesgo de recidiva tumoral a 3 años, se diseñó un modelo multivariante de aprendizaje automático de estructura híbrida, incluyendo una parte no lineal basada en redes neuronales artificiales y otra parte lineal basada en regresión logística.

Resultados: La tasa de recurrencia del hepatocarcinoma a los 3 años del trasplante fue de 16,2% en la cohorte completa (30/185). El modelo multivariante de aprendizaje automático incluyó las siguientes variables: Sexo, tiempo en lista de espera, etiología viral C de la cirrosis, diámetro del nódulo mayor y tamaño tumoral total (sumatorio del diámetro de cada nódulo) en técnicas de imagen realizadas antes del TH. El área bajo la curva ROC fue 0,8012, siendo la precisión de 78,02% en la cohorte de entrenamiento y de 89,36% en la cohorte de validación. Un punto de corte > 0,35 identificó un subgrupo de 32 pacientes (17,3%) con riesgo muy elevado de recidiva del hepatocarcinoma a los 3 años del trasplante hepático (41,1% en la cohorte de entrenamiento y 35,7% en la cohorte de validación).

Conclusiones: Los modelos de aprendizaje automático basados en variables clínicas disponibles antes del trasplante permiten identificar pacientes con un riesgo inaceptablemente elevado de recidiva precoz del hepatocarcinoma. Para estos pacientes deben plantear alternativas terapéuticas diferentes al trasplante hepático.

P-140. DISFUNCIÓN RENAL POSTRASPLANTE HEPÁTICO. VALOR PRONÓSTICO DE IRA EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

C. Almohalla Álvarez, R. Amo Alonso, A. Vargas García, A. Loza Vargas, V. Busto Bea, R. Sánchez Ocaña, I. Peñas Herrero, F. Santos Santamaría, F. García Pajares y G. Sánchez Antolín

Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Introducción: La disfunción renal pre y postrasplante, son factores de riesgo de mortalidad postrasplante.

Objetivos: Analizar retrospectivamente la incidencia de disfunción renal pre y pos-trasplante, y los factores asociados. Analizar la

tasa de IRA en el postoperatorio inmediato y su asociación con la disfunción renal crónica y mortalidad al año postrasplante.

Métodos: Incluimos 100 pacientes consecutivos trasplantados hepáticos en nuestro Centro. De manera retrospectiva se recogieron datos de factores de riesgo de disfunción renal: HTA, DM, MELD, Urea y creatinina pretrasplante. Se recogió la creatinina/urea máximas durante el postrasplante inmediato, al tercer mes y al año postrasplante, la necesidad de diálisis y mortalidad. Todos los pacientes tenían al menos 1 año de seguimiento.

Resultados: 75 pacientes fueron varones y 25 mujeres. La indicación de trasplante fue 39% hepatocarcinoma (CHC) y 46% cirrosis avanzada. Pretrasplante el 18% presentaban HTA y el 35% DM. El MELD fue $13,75 \pm 5,65$. La tasa de disfunción renal preTOH (creat > 1,5 mg/dL), fue del 7%. En el grupo con IRpreTOH la indicación de trasplante fue el Retrasplante en el 42,8% y la IHAG en el 14,20%. La prevalencia de HTA pretrasplante en este grupo fue de 57,14% y el de DM 85,7% significativamente superior a la existente en el grupo de función renal pretrasplante normal. La estancia en UCI fue significativamente superior en dicho grupo (16,4/10,04, $p < 0,005$). También hubo diferencias significativas en la Terapia Renal Sustitutiva (TRS) que la precisaron el 11,8% en el grupo sin IRpreTOH frente al 42,8% en el grupo con IRpreTOH. La tasa de disfunción renal postrasplante fue del 50%. La Creat máx en el grupo con DRPre fue de 2,92 frente a 1,60 en el grupo que sin IRpreTOH ($p < 0,05$). Ningún paciente con función renal normal durante el postoperatorio tuvo disfunción renal pretrasplante, y todos los pacientes con disfunción pretrasplante presentaron IRA en el postoperatorio inmediato. El desarrollo de disfunción renal postrasplante se asocia también a una tasa de mortalidad superior respecto a aquellos con función renal normal ($p < 0,05$). Los pacientes con IRA postoperatoria presentaron una tasa de disfunción renal al año significativamente superior a la de los pacientes sin disfunción renal postrasplante ($p < 0,05$).

Conclusiones: La disfunción renal pretrasplante es como ya es sabido, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de disfunción renal postrasplante y se asocia a mayor tasa de IRPostOH, estancia en UCI más prolongada y mayor necesidad de TRS. La HTA y la DM se asocian también al desarrollo de disfunción renal postrasplante. La IRA durante el postoperatorio inmediato se asocia con mayor tasa de IRC al año postrasplante y a mayor mortalidad.

P-141. UNA NUEVA FORMA RECOMBINANTE DE LA MANGANEZO SUPERÓXIDO DISMUTASA HUMANA PROTEGE LOS HÍGADOS PROCEDENTES DE RATAS ESTEATÓSICAS Y DE HUMANOS SANOS DESTINADOS A TRASPLANTE

D. Hide^a, S. Guixé-Muntet^a, H. García-Calderó^a, C. Fondevila^a, J.C. García-Pagán^a, A. Mancini^b, J. Bosch^a y J. Gracia-Sancho^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBEREHD, Universidad de Barcelona. ^bBiología Molecular y Oncogénesis Viral, Instituto Nacional del Cáncer, Nápoles, Italia.

Introducción: La disfunción microcirculatoria hepática debida a la preservación en frío y reperfusión en caliente (CS + WR) durante el trasplante de hígado es mediada parcialmente por el estrés oxidativo y puede conducir a la disfunción del injerto. Esto es especialmente relevante cuando se consideran donantes esteatósicos. Recientemente nuestro grupo ha demostrado que la administración i.v. de una nueva forma recombinante de la manganoso superóxido dismutasa humana (rMnSOD) en ratas sanas mejora el daño hepático y la disfunción endotelial causada por CS + WR. Esta mejora se debe a una mejor actividad antioxidante y a un aumento en la biodisponibilidad de óxido nítrico. El presente estudio tuvo como objetivos: 1. Evaluar los efectos de la rMnSOD en hígados proce-

dentes de ratas con esteatosis y 2. Determinar el potencial efecto beneficioso de la adición de rMnSOD a una solución de preservación en frío sobre el tejido hepático murino y humano.

Métodos: 1. Esteatosis fue inducida mediante la administración de dieta grasa con alto contenido en aceite de girasol durante 7 días. Las ratas esteatósicas recibieron una dosis de rMnSOD, o su vehículo, 30 minutos antes del explante hepático y los hígados fueron preservados en frío 0h (controles) o 16h. Tras 1h de reperfusión, la microcirculación hepática, la función y fenotipo endotelial y el daño hepático fueron analizados. 2. Los efectos antioxidantes de la adición de rMnSOD a una solución de preservación fueron evaluados en biopsias murinas y humanas sometidas a CS + WR.

Resultados: Los hígados esteatósicos sometidos a CS + WR exhibieron un marcado deterioro en la microcirculación hepática (incremento del 27,4% en la presión portal) y disfunción endotelial (descenso del 69% en vasodilatación; aumento de 3,3 veces en la expresión hepática de vWF), junto con daño hepático y elevado estrés oxidativo (+20% O_2^- ; incremento de 38 veces en ONOO⁻). El pretratamiento con rMnSOD previno marcadamente la formación de estrés oxidativo (-63% en O_2^- ; -87% en ONOO⁻), lo cual se asoció con una mejora en las alteraciones microcirculatorias (descenso 66% en la presión portal) y la disfunción endotelial (+43% en la vasodilatación endotelio-dependiente, -57% en la expresión de vWF). La rMnSOD añadida a la solución de preservación mantuvo su capacidad antioxidante protegiendo el tejido hepático murino y humano durante CS + WR (44% y 33% de reducción en O_2^- intrahepático respectivamente).

Conclusiones: El pre-tratamiento del donante con rMnSOD minutos antes del explante hepático permite mantener un correcto estatus microcirculatorio en hígados de ratas con esteatosis. Proponemos la rMnSOD como un nuevo y altamente efectivo suplemento para las soluciones de preservación de hígados humanos destinados a trasplante. Esta posibilidad debe ser explorada en ulteriores estudios.

P-142. DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL EVOLUTIVO DE LA NEUROTOXICIDAD PRECOZ POSTRASPLANTE HEPÁTICO SEGÚN LA FORMULACIÓN DE TACROLIMUS EMPLEADA EN LA INDUCCIÓN

E. Molina, J. Fernández-Castroagudín, R. Souto, E. Otero, S. Tomé y R. Conde

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Unidad de Trasplante Abdominal.

Introducción: La neurotoxicidad precoz postrasplante se relaciona, entre otros factores, con niveles elevados de anticalcineurínicos que podría causar vasoconstricción capilar a nivel cerebral. Minimizar su exposición podría modificar la prevalencia o evolución de la neurotoxicidad por tacrolimus.

Objetivos: Comparar la prevalencia, factores predisponentes y evolución de la neurotoxicidad precoz postrasplante tras inducción con dosis bajas de tacrolimus-MR (Advagraf[®]) o tacrolimus Prograf[®].

Métodos: Estudio caso-control pareado que analizó características, función hepática y renal basales, características técnicas y función renal y niveles seriados de tacrolimus postrasplante en 71 pacientes con inmunosupresión inducida con basiliximab y dosis bajas de tacrolimus-MR emparejados 1:1 según indicación y edad del receptor con 71 pacientes tratados con tacrolimus convencional.

Resultados: Se incluyeron 142 pacientes trasplantados con una edad media de $56,2 \pm 8,3$, cirrosis alcohólica como indicación de trasplante en el 61% de casos y puntuación MELD $13 \pm 5,4$. No existieron diferencias significativas en los parámetros pre y postrasplante estudiados entre casos y controles, destacando una elevada tasa de encefalopatía previa al trasplante (37,8%). Se produjeron

31 casos de neurotoxicidad precoz (20,9%), 14 en el grupo de casos (19,7%) y 17 en el de controles (23,9%) $p < 0,001$. No existieron diferencias en los niveles medio, previos o "pico" de tacrolimus entre casos y controles. La aparición de síndrome confusional agudo se asoció únicamente a la indicación de trasplante por alcohol (OR 8,2; IC95% 2,3-28,6; $p < 0,001$) y al antecedente de encefalopatía en ambos grupos (OR 2,6; IC95% 1,16-5,9; $p < 0,02$). Los pacientes con signos de encefalopatía en el momento del trasplante tuvieron más riesgo de neurotoxicidad al ser inducidos con tacrolimus-MR (35,7% vs 11,8%; $p < 0,001$). La neurotoxicidad por tacrolimus-MR necesitó para su control la conversión a ciclosporina en todos los casos (19,7%) y de forma más precoz ($12,6 \pm 4$ vs $18,9 \pm 5,6$ días; $p < 0,01$) mientras sólo fue necesario en 9 casos en el grupo control (14,1%), $p < 0,001$. En el grupo de casos 6 de 14 pacientes (42,9%) sufrieron un rechazo celular agudo no biopsiado.

Conclusiones: En este estudio la neurotoxicidad inducida por tacrolimus-MR, aunque menor en frecuencia, no respondió al tratamiento habitual exigiendo para su control una tasa significativamente mayor y más precoz de conversión a ciclosporina con respecto al inducido por tacrolimus, traduciendo un cuadro de más difícil manejo. Los cambios en la inmunosupresión se asociaron a una tasa de rechazo del 42,9%.

P-143. TRATAMIENTO CON SOFOSBUVIR Y RIBAVIRINA PRETRASPLANTE PARA PREVENIR LA RECAÍDA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

X. Forns^a, M.P. Curry^b, R.T. Chung^c, N. Terrault^d, R.S. Brown^e, J.M. Fenkel^f, F.D. Gordon^g, J.G. O'Leary^h, A. Kuoⁱ, T.D. Schiano^j, G.T. Everson^k, E.R. Schiff^l, A. Befeler^m, J.G. McHutchisonⁿ, W.T. Symonds^a, J.M. Denningⁿ, L. McNairⁿ, S. Arterburnⁿ, D. Moonkaⁿ, E.J. Gane^o y N.H. Afdhal^p

^aThe Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

^bBeth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, EEUU.

^cMassachusetts General Hospital, Boston, MA, EEUU. ^dUniversity of California San Francisco, San Francisco, CA, EEUU. ^eColumbia University, New York, NY, EEUU. ^fThomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, PA, EEUU. ^gLahey Clinic, Burlington, MA, EEUU. ^hBaylor University Medical Center, Dallas, TX, EEUU.

ⁱUniversity of California San Diego, La Jolla, CA, EEUU. ^jMount Sinai School of Medicine, New York, NY, EEUU. ^kUniversity of Colorado, Denver, CO, EEUU. ^lUniversity of Miami, Miami, FL, EEUU. ^mSt. Louis University, St. Louis, MO, EEUU. ⁿGilead Sciences, Foster City, CA, EEUU. ^oHenry Ford Health System, Detroit, MI, EEUU. ^pAuckland City Hospital, Auckland, New Zealand. ^pBeth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, EEUU.

Introducción: Los pacientes con ARN-VHC detectable en el momento del trasplante hepático (TH) tienen, de forma universal, una recaída de la infección en el injerto que puede dar lugar a una progresión acelerada con cirrosis y pérdida del injerto. La terapia basada en interferón previa al TH puede prevenir la recaída de la infección por VHC, pero este tratamiento es mal tolerado, poco eficaz y únicamente se puede administrar en pacientes con cirrosis compensada.

Métodos: En este estudio abierto fase 2, pacientes con infección crónica por VHC de cualquier genotipo (GT) en lista de espera para TH debido a carcinoma hepatocelular (CHC) recibieron hasta 48 semanas de sofosbuvir 400 mg/día y ribavirina 1.000-1.200 mg/día antes del TH. Todos los pacientes tenían un CHC según los criterios Milán y una cirrosis compensada (puntuación = 7 en la escala Child-Pugh). La variable principal fue la respuesta virológica (ARN VHC < 25 IU/ml) a las 12 semanas después del TH en pacientes que tenían un valor de ARN VHC < 25 IU/ml en la última determinación antes

del TH (RVS12). El régimen inmunosupresor post-TH fue tacrolimus más prednisona, con o sin micofenolato mofetilo.

Resultados: Se incluyeron y trataron un total de 61 pacientes (24 GT 1a, 21 GT 1b, 8 GT 2, 7 GT 3 y 1 GT 4). La edad media fue de 59 años, 80% hombres, 75% habían recibido tratamiento previo, la carga viral media fue de $6,14 \log_{10}$ IU/ml. Hasta la fecha 40 pacientes han sido trasplantados. De estos, los valores de ARN-VHC en la última determinación antes del TH fue < 25 IU/ml en 37 pacientes y > 25 IU/ml en 3 pacientes. De los 3 individuos con ARN VHC > 25 IU/ml, uno tuvo un fracaso virológico durante el tratamiento, y dos una recaída posterior a su interrupción. Uno de los 37 pacientes recibió un injerto infectado por VHC y fue excluido del análisis de eficacia. Los 36 pacientes restantes incluidos en el estudio de eficacia recibieron una media de 17 (3-33) semanas de tratamiento antes del TH. Hasta la fecha, 26 pacientes han alcanzado al menos las 12 semanas post-TH: de estos, 18 (69%, IC90% de 51% a 84%) consiguieron la RVS12. Siete pacientes (27%) tuvieron una recaída y uno (4%) murió por fallo primario del injerto. Los efectos adversos más frecuentemente informados fueron fatiga, anemia y rash. Dos pacientes abandonaron el tratamiento debido a insuficiencia renal aguda y neumonitis, ninguno relacionado con el fármaco de estudio. Un caso de anemia si fue considerado efecto adverso grave debido al fármaco en estudio.

Conclusiones: El tratamiento con sofosbuvir y RBV fue eficaz y seguro en pacientes con cirrosis compensada y evitó la recaída de la infección por VHC post-TH en dos terceras partes de los pacientes.

P-144. EXCELENTE SUPERVIVENCIA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO POR INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B: ANÁLISIS DE 2 CENTROS ESPAÑOLES

S. Lens^a, M. García-Eliz^b, M. Bonacci^a, A. Rimola^a, A. Rubín^b, C. Vinaixa^b, A. Mas^a, X. Forns^a y M. Prieto^b

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS. ^bServicio de Hepatología, Hospital La Fe, Valencia, CIBERehd.

Introducción: El virus de la hepatitis B (VHB) es una indicación de trasplante hepático (TH) tanto, en su forma fulminante como por las complicaciones derivadas de la infección crónica. Desde el uso de la gammaglobulina hiperimmune (HBIG) y su asociación con 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 en dos centros españoles y los factores asociados a la pérdida del injerto tras la introducción de la profilaxis combinada HBIG y antivirales post-trasplante.

Métodos: Se recogieron datos clínicos y demográficos de los trasplantes realizados por VHB en los centros desde el año 1998 (introducción de la lamivudina) hasta el 2012. Se realizó seguimiento de estos pacientes hasta la actualidad, analizando la recidiva de la hepatitis B, los cambios en el tratamiento antiviral y la supervivencia del injerto y del paciente.

Resultados: Se llevaron a cabo 241 trasplantes por VHB, 82% varones con edad media de 50 ± 10 años. La indicación principal del trasplante fue cirrosis hepática (154, 64%), hepatocarcinoma (61, 25%) y hepatitis fulminante (26, 11%). Un 10% presentaban coinfección por VHC, un 18% por VHD y un 4% por VIH. Entre los pacientes con cirrosis el 6% eran Child A, el 43% B y el 78% C, con una puntuación media de MELD de 18 ± 6 puntos. En el momento del TH, el 80% de los pacientes presentaban carga viral indetectable y tan sólo un 12% HBeAg positivo. En la fase pre-TH el 30% no recibía ningún tratamiento específico contra VHB mientras que, entre los pacientes tratados, el $\approx 50\%$ recibían lamivudina en monoterapia. Post-TH, el 95% de los pacientes recibieron inicialmente profilaxis com-

binada con HBIG+antivirales, siendo la lamivudina el antiviral más utilizado (63%). Durante un seguimiento medio de $6 \pm 4,6$ años, en 18 pacientes (7%) el HBsAg reapareció una media de $2,5 \pm 2$ años desde el TH. En ocho de estos pacientes se atribuyó a la aparición de resistencia a la lamivudina. La supervivencia de los pacientes a los 5 y 10 años del TH fue de 81% y 76% y la del injerto de 80% y 75% respectivamente. Entre los factores relacionados con una menor supervivencia del injerto, se encuentran la indicación por hepatitis fulminante ($p = 0,035$), la presencia de DNA detectable en el momento del trasplante ($p = 0,026$) y la coinfección por VHC ($p = 0,002$).

Conclusiones: Desde la introducción de antivirales en las pautas de profilaxis la tasa de recidiva de la hepatitis B es muy poco frecuente. La supervivencia de los pacientes trasplantados por VHB es excelente a largo plazo, especialmente en aquellos pacientes con carga viral indetectable en el momento del trasplante y cuya indicación no ha sido hepatitis fulminante.

P-145. TRATAMIENTO CON EVEROLIMUS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO SEGÚN PRÁCTICA CLÍNICA: COHORTE MULTICÉNTRICA NACIONAL

M. Salcedo^a, I. Bilbao^b, M.A. Gómez^c, C. Jiménez^d, J. Castroagudín^e, J. Fabregat^f, C. Almohalla^g, I. Herrero^h, V. Cuervas-Monsⁱ, A. Otero^j, A. Rubín^k, M. Miras^l, J. Rodrigo^m, T. Serranoⁿ, M. Navasa^o, M. de la Mata^o, J. Bustamante^p, M.L. González^q, A. Moreno^q, I. Narvaez^q y M. Guilera^q, en representación del Grupo EVEROLIVER

^aHospital Gregorio Marañón, Madrid. ^bHospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^cHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^dHospital 12 de Octubre, Madrid. ^eHospital Universitario Santiago de Compostela. ^fHospital de Bellvitge, Barcelona. ^gHospital Rio Hortega, Valladolid. ^hClinica Universitaria Navarra, Pamplona. ⁱHospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ^jHospital Universitario A Coruña. ^kHospital La Fe, Valencia. ^lHospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. ^mHospital Carlos Haya, Málaga. ⁿHospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. ^oHospital Clínic, Barcelona. ^pHospital Reina Sofía, Córdoba. ^qHospital de Cruces, Bilbao. ^rHospital Central de Asturias, Oviedo. ^sHospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife. ^tHospital Infanta Cristina, Badajoz. ^uNovartis Farmacéutica, Barcelona.

Introducción: Everolimus (EVR) es un fármaco inmunosupresor de la clase inhibidores mTor cuyas principales ventajas terapéuticas radican en su efecto nefroprotector y poder antitumoral.

Objetivos: Análisis descriptivo de la utilización de EVR según criterios de práctica clínica local: indicaciones, efectividad, pautas de tratamiento y seguridad.

Métodos: Estudio multicéntrico (20 centros), retrospectivo en pacientes adultos con trasplante hepático (TH) convertidos a tratamiento con EVR entre 2004 y 2011.

Resultados: 477 pacientes (488 TH): edad media (DE): 62 (9,8) años, varones: 79%. Indicaciones del TH: complicaciones de la cirrosis: 92,5% (49,3% enólica, 37,3% por hepatitis VHC). En el 45,5% la indicación fue enfermedad tumoral. Los principales motivos para iniciar tratamiento con EVR fueron: disfunción renal (DR): 32,6%; hepatocarcinoma (CHC) (prevención de recurrencia o tratamiento de la misma): 30,2%; tumor-de-Novo: 29,7%, y neurotoxicidad: 11,3%. El tiempo medio de introducción de EVR desde el TH fue 3,8 (4,5) años, (tiempo mediano: 23,8m, 7,1m y 68,7m en DR, CHC y tumor-de-Novo). En el primer año de tratamiento, el nivel medio de EVR fue 5,4 (2,7) ng/ml y la dosis, estable a partir del mes post-conversión (1,5 mg/día). Al año del inicio del tratamiento con EVR, el porcentaje de pacientes en monoterapia fue del 28,5%. Los pacientes con DR mostraron aumento de 10,9 ml en el filtrado glomerular (MDRD-4) post-conversión: basal 45,8 (25,3) ml/min vs

56,7 (27,6) ml/min a 3 meses del inicio de EVR ($p < 0,0001$), y éste se mantuvo estable en 6,8 ml al año de instaurar el tratamiento. La mejora en la función renal fue mayor en el grupo de conversión precoz (< 12m post-TH) ($p < 0,05$). En pacientes con indicación por CHC o tumor-de-Novo, hubo estabilización o mejoría clínica en el 58% o 69%, respectivamente. Los efectos adversos fueron motivo de discontinuación de EVR en un 11,4%. La supervivencia a 3 años desde el inicio de EVR fue 83%, 59,5% y 71,1% según DR, CHC y tumor-de-Novo, respectivamente.

Conclusiones: Everolimus es una alternativa terapéutica en el TH, con buena efectividad y tolerabilidad en el tratamiento de la disfunción renal, el hepatocarcinoma y los tumores-de-Novo. La conversión precoz se asocia a mayor recuperación de la función renal. La eficacia y seguridad del fármaco se siguen evaluando en ensayos clínicos prospectivos controlados.

P-146. ESTUDIO PARA EVALUAR LA INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

V. Cuervas-Mons^a, J.I. Herrero Santos^b, M.A. Gómez Bravo^c, J. Fabregat Proas^d, A. Otero Ferreiro^e, I. Bilbao Aguirre^f, M.M. Salcedo^g, M.L. González Diéguez^h, J.R. Fernández Ramosⁱ, M.T. Serrano Aulló^j, M. Jiménez Pérez^k, J.M. Rodrigo López^k, I. Narváez Rodríguez^l y G. Sánchez Antolín^m

^aHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^bClinica Universitaria Navarra, Pamplona. ^cHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^dHospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. ^eHospital Universitario A Coruña. ^fHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^gHospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^hHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁱHospital de Cruces, Bilbao. ^jHospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. ^kHospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ^lHospital Infanta Cristina, Badajoz. ^mHospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Introducción: La insuficiencia renal crónica (IRC) es una complicación frecuente, progresiva y grave de pacientes con trasplante hepático (TxH).

Objetivos: Conocer la incidencia, gravedad y repercusión de la IRC en pacientes con función renal normal antes del TxH realizado en los últimos años.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional de pacientes adultos a los que se le realizó el primer TxH durante los años 2009 y 2010, y que habían sobrevivido al menos 6 meses. Se recogió información semestralmente de los pacientes desde su inclusión al estudio (basal) hasta completar los 24 meses de seguimiento.

Resultados: Se evaluaron 230 pacientes (hombres: 74,3%; edad media: $55,7 \pm 9,0$ años). El motivo de TxH más frecuente fue cirrosis (56,1%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre basal y 24 meses de seguimiento en los valores medios de creatinina sérica (1,13 mg/dl vs 1,09 mg/dl; $p = 0,028$) y la tasa de filtrado glomerular (TFG) (72,3 ml/min vs 75,6 ml/min; $p < 0,013$). El 19,2% de los pacientes tenían TFG basal < 60 ml/min, permaneciendo sin cambios al final del seguimiento. No obstante, el 50,2% de los pacientes presentó TFG < 60 ml/min en algún momento del seguimiento. El 25,8% de los pacientes presentaron complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares, siendo la edad el único factor de riesgo en el análisis multivariante (OR 1,067 IC95% [1,017-1,120]; $p = 0,008$). Un total de 16 pacientes fallecieron durante el seguimiento (v. tabla en página siguiente).

Conclusiones: Los resultados de nuestro estudio muestran que los protocolos actuales de inmunosupresión permiten mantener la función renal y no incrementar el riesgo cardiovascular, al menos durante los 30 primeros meses postrasplante en pacientes con función renal normal.

Parámetro	Basal (n = 227)	6 meses (n = 221)	12 meses (n = 214)	18 meses (n = 215)	24 meses (n = 208)
TFG (ml/min), media ± DT	72,1 ± 21,7	75,2 ± 24,5	75,8 ± 23,0	76,3 ± 24,1	75,5 ± 22,7
TFG ≥ 90 (ml/min), %	18,5	22,6	22,9	28,8	26,9
TFG ≥ 60 y TFG < 90 (ml/min), %	49,3	46,2	50,5	41,9	46,2
TFG ≥ 30 y TFG < 60 (ml/min), %	31,7	30,8	26,2	28,8	26,4
TFG ≥ 15 y TFG < 30 (ml/min), %	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
REGICOR, media ± DT	3,9 ± 2,7*	3,9 ± 3,0†	3,8 ± 2,5‡	4,5 ± 3,7¥	4,2 ± 2,9**

*n = 138, †n = 131, ‡n = 115, ¥n = 109, **n = 81.

P-147. USO PRECOZ DE ELF, IP10, FIBROSCAN Y SUS COMBINACIONES EN LA PREDICCIÓN DE LA RECURRENCIA SEVERA DE LA HEPATITIS C TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Gambato^a, G. Crespo^a, O. Millán^b, G. Fernández-Varo^b, P. Ruiz^a, X. Forns^a, M. Brunet^b, W. Jiménez^b y M. Navasa^a

^aServicio de Hepatología, CIBERehd; ^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.

Introducción y objetivos: La recurrencia grave de la hepatitis C definida al año del trasplante hepático (TH) selecciona a los pacientes trasplantados por hepatitis C con mayor riesgo de pérdida del injerto si la infección por VHC no se consigue erradicar. La rigidez hepática y ciertos biomarcadores directos de fibrogénesis podrían identificar precozmente a estos pacientes, permitiendo potencialmente indicar de manera temprana el tratamiento antiviral, lo cual podría redundar en mejores tasas de respuesta. Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad de la elastografía de transición y dos biomarcadores (el score ELF y la quimoquina IP10) a los 6 meses del TH en la predicción del diagnóstico de la gravedad de la recurrencia al año del TH.

Métodos: Incluimos 76 pacientes trasplantados por VHC entre 2006 y 2012, clasificados como graves o leves en función de la presencia de F = 2, GPVH = 6 mmHg o Fibroscan = 8,7 kPa al año del TH. Se realizó medición de rigidez hepática por elatografía de transición (Fibroscan) y se midieron los niveles de IP10 y de los componentes del score ELF a los 6 meses del trasplante hepático. La capacidad diagnóstica se estimó mediante el cálculo del área bajo la curva y la capacidad diagnóstica de los tests.

Resultados: Treinta y dos pacientes (42%) presentaron una recurrencia severa al año. Los valores de IP10, ELF y Fibroscan a los 6 meses del TH fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron una recurrencia severa al año ($p < 0,001$ para ELF y Fibroscan; $p = 0,035$ para IP10). Los valores del área bajo la curva de ELF, Fibroscan e IP10 a los 6 meses del TH para el diagnóstico de recurrencia severa fueron, respectivamente, 0,82, 0,772 y 0,642. El uso de Fibroscan, IP10 y ELF permitió clasificar correctamente al 71%, 67% y 74% de los pacientes, respectivamente. Los valores predictivos negativos y positivos de Fibroscan, IP10 y ELF a los 6 meses para el diagnóstico de recidiva severa al año fueron, respectivamente, 81% y 62%; 65% y 77%; y 87% y 63%. ELF y Fibroscan coincidieron en su resultado en el 65% de los pacientes, mientras que Fibroscan e IP10 coincidieron en el 57% de los pacientes. La combinación de Fibroscan y ELF obtuvo unos valores predictivos negativo y positivo de 95% y 68%; mientras que la combinación de Fibroscan e IP10 obtuvo unos valores predictivo negativo y positivo de 84% y 86%.

Conclusiones: Los métodos no invasivos son capaces de identificar precozmente (a los 6 meses del TH) a los pacientes con recurrencia severa de la hepatitis C postTH con moderada precisión. Entre los métodos estudiados, ELF y Fibroscan son más eficaces que

IP10. La combinación de Fibroscan y ELF es especialmente fiable para descartar el desarrollo de recidiva severa.

P-148. FACTORES PREDICTIVOS DE RECHAZO DURANTE TRIPLE TERAPIA EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

V. Aguilera^{a,b}, C. Vinaixa^b, M. García^b, A. Rubín^b, S. Benlloch^b, M. Berenguer y M. Prieto^b

^aCIBER enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bHospital La Fe, Unidad de Hepatología, Valencia.

Introducción: La triple terapia antiviral C en pacientes trasplantados hepáticos se asocia a mayor tasa de respuesta viral sostenida, pero también a mayor tasa de efectos adversos, entre ellos, complicaciones mediadas por autoinmunidad, como el rechazo agudo celular (RAC).

Objetivos: Analizar en nuestra serie el desarrollo de RAC durante el tratamiento con triple terapia así como conocer la existencia de características basales pre-tratamiento capaces de predecir la aparición del mismo.

Métodos: Se recogieron los datos de todos los pacientes trasplantados que recibieron tratamiento antiviral triple analizándose características basales, datos histológicos del explante y pre-tratamiento, bioquímicos, de autoinmunidad pre-TH, antes y durante el tratamiento, y datos del donante.

Resultados: Se han tratado 32 pacientes entre febrero 2012 y septiembre 2013. El tiempo medio de tto ha sido de 32 semanas (5,5-49). Entre ellos, 5 han presentado RAC durante el tratamiento (4 de novo y 1 con datos de RAC pre-tto) a las 18 semanas de tratamiento de media. Las características basales de los pacientes con RAC frente a los que no desarrollaron fueron: edad media 45 años vs 58,3% de hombres 60% vs 85%, diabéticos 60% vs 15%, $p = 0,057$, IL28B CC en 50% vs 20%, presencia de hepatitis colestásica fibrosante en 20% vs 11%, cirrosis 0 vs 30% en grupo no-RAC, inmunosupresión con ciclosporina en 60% vs 40%. La edad media del donante fue menor en el grupo RAC (51 años vs 59) y el 60% recibieron un donante varón en ambos grupos. Al analizar los datos histológicos en el explante, no había datos de autoinmunidad en ningún caso, y la actividad inflamatoria en el mismo fue leve o moderada en todos los casos de RAC, y moderada-severa en el 92% del grupo no-RAC. En la biopsia pre-tratamiento existían células plasmáticas en el 20% de los casos en ambos grupos. En el pre-trasplante el 75% (n = 3) de los pacientes que posteriormente desarrollaron un RAC presentaban autoanticuerpos positivos, si bien este porcentaje se redujo a 40% (n = 2) cuando se determinaron en el pre-tratamiento. En cuanto a las características bioquímicas, la GGT (989 vs 387 mg/dl, $p = 0,00$) y la bilirrubina (7,8 vs 4,6 mg/dl) basales fueron significativamente más elevadas en el grupo de pacientes que desarrolló

RAC, no encontrándose diferencias en el resto de variables estudiadas. De los 5 rechazos, todos recibieron tratamiento con bolos de corticoides y 3 terminaron necesitando un trasplante hepático.

Conclusiones: El desarrollo de RAC durante el tratamiento con triple terapia es un efecto adverso grave poco frecuente pero con gran impacto sobre la supervivencia del injerto en un porcentaje alto de casos. Pese a no existir datos patognomónicos pre-tratamiento capaces de predecir el desarrollo de RAC, la diabetes, la edad joven del donante y receptor, el sexo mujer del donante y la inmunosupresión con ciclosporina deberá alertarnos en caso de disfunción analítica durante el tratamiento.

P-149. EVEROLIMUS PERMITE LA REDUCCIÓN DE TACROLIMUS Y PROPORCIONA EFICACIA COMPARABLE CON MEJOR FUNCIÓN RENAL VS TACROLIMUS ESTÁNDAR EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO DE NOVO: RESULTADOS A 36 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-Mons^h y G. Jungeⁱ

^aHospital Clínic de Barcelona. ^bHospital de Bellvitge, Barcelona.

^cHospital La Fe, Valencia. ^dHospital Vall d'Hebron, Barcelona.

^eHospital de Cruces, Bilbao. ^fHospital Gregorio Marañón, Madrid.

^gCUN, Navarra. ^hHospital Puerta de Hierro, Madrid. 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 (TH) de novo. Los resultados a 12 meses mostraban que el régimen de EVR con dosis reducida de TAC (EVR rTAC) tenía eficacia comparable y mejor función renal vs TAC-C. Se presentan los resultados finales de 36M con el objetivo de evaluar la seguridad a largo plazo y la eficacia de EVR rTAC en el TH de novo.

Métodos: Estudio multicéntrico, abierto, con 719 TxH de novo que fueron aleatorizados (1:1:1) después de 30 días del TH (\pm 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 del TH 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: Un total de 282 pacientes entraron en la fase de extensión (EVR rTAC, N = 106; TAC-D N = 51; TAC-C, N = 125). A los 36 meses, la incidencia de fracaso de eficacia compuesta fue numéricamente inferior para EVR rTAC frente a TAC-C (tasa de eventos Kaplan-Meier, 11,5% vs 14,6%; diferencia de riesgo -3,2%; [IC 97,5%: -10,5%, 4,2%]; p = 0,334). La incidencia de BPAR fue significativamente inferior en el brazo EVR rTAC frente TAC-C (7,3% vs 17,7%, la diferencia de riesgo: -10,4% [IC 97,5%: -19,0%, -1,9%], p = 0,006). Durante la fase de extensión, no hubo episodios de tBPAR en el brazo EVR rTAC y 2 eventos en el grupo TAC-C. La diferencia media en eGFR a los 36 meses entre EVR rTAC y el grupo TAC-C fue de 15,2 mL/min/1,73 m² a favor de la EVR rTAC (p < 0,001). Las tasas de incidencia de acontecimientos adversos (82,1% vs 76,8%) y eventos adversos graves (30,2% frente a 22,4%) fueron comparables entre los dos grupos. No se observaron nuevos episodios relevantes de seguridad en los 51 pacientes del brazo TAC-D, la diferencia de eGFR entre los brazos TAC-D y TAC-C fue de 22,0 mL/min/1,73 m². **Conclusiones:** Los resultados a 36 meses confirman que la minimización de TAC con introducción de EVL un mes después del TH, es una alternativa segura y eficaz con mejor función renal, en comparación a la inmunosupresión estándar con TAC.

P-150. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO ANTICIPADO EN LA INFECIÓN Y ENFERMEDAD POR CMV EN UNA COHORTE DE 315 PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

M.L. González-Díéguez^a, V. Cadahía^a, C. Bernardo^b, L. Blanco^a, S. Melón^c, C.A. Navascués^a, I. González-Pinto^b y M. Rodríguez^a

^aUnidad de Hepatología; ^bUnidad de Cirugía Hepato-Biliar;

^cServicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: El CMV es la infección viral oportunista más frecuente en los pacientes trasplantados. Es causante de una importante morbilidad, prolongando la estancia hospitalaria, incrementando los costes y el riesgo de muerte. Existen dos enfoques diferentes para prevenir la enfermedad por CMV: la profilaxis universal y el "tratamiento anticipado". Ambas estrategias se han mostrado eficaces en prevenir la infección/enfermedad en pacientes trasplantados, aunque en pacientes de alto riesgo (D+/R-) se utiliza más la profilaxis universal.

Objetivos: Evaluar el riesgo de infección/enfermedad por CMV en trasplantados hepáticos bajo una estrategia de "tratamiento anticipado".

Métodos: 315 pacientes consecutivos con supervivencia > 1 mes. Se determinó PCR(DNA-CMV) y antigenemia (pp65) semanalmente hasta la semana 12, quincenalmente hasta la semana 16 y mensualmente hasta 6.^o mes. Se evaluó la inmunosupresión en el momento de presentar primera PCR y/o antigenemia positiva. Los pacientes D+/R- (13%) recibieron profilaxis con ganciclovir EV 14 días; el resto (66% D+/R+; 16% D-/R+; 5% D-/R-) no recibió profilaxis. Se inició tratamiento anticipado cuando la antigenemia fue > 5 células.

Resultados: 66% presentaron PCR+ (76% en D+/R-; 64% en el resto; p = 0,1); 22% antigenemia + (51% en D+/R-; 18% en el resto; p = 0,001) y 4,4% enfermedad (18% en D+/R-; 2,8% en el resto; p = 0,001). Ningún paciente presentó enfermedad más allá del 3.^o mes posttrasplante. El tiempo medio de detección de PCR y/o antigenemia positiva fue 47,2 \pm 34,1 días (7-305). En el 69% de los pacientes con PCR + la infección se controló con reducción de la inmunosupresión. Se realizó "tratamiento anticipado" en el 15% (34% D+/R-; 11% el resto; p = 0,001). El tiempo medio del "tratamiento anticipado" y por enfermedad fue 24 \pm 18 días vs 35 \pm 29 días (p = 0,06). Las tasas de PCR+ y antigenemia + fueron superiores en pacientes que recibían 3 drogas inmunosupresoras frente a los que recibían 2 (72% vs 56%; p = 0,01 y 29% vs 11%; p < 0,001) así como en los pacientes que recibían MMF (75% vs 52%; p = 0,002 y 29% vs 10%; p = 0,001). No hubo diferencias en la supervivencia entre pacientes con o sin infección y/o enfermedad.

Conclusiones: La incidencia de enfermedad por CMV en pacientes de alto riesgo sometidos a un programa de profilaxis corta y tratamiento anticipado no es superior al observado en la profilaxis universal con la ventaja de ausencia de enfermedad tardía. Sólo el 50% de los pacientes de alto riesgo precisaron tratamiento frente al CMV. Un régimen de inmunosupresión con dos drogas parece reducir la incidencia de infección/reactivación por CMV.

P-151. IMPACTO DE UN SISTEMA DE PUNTUACIÓN ESPECÍFICO PARA EL CARCINOMA HEPATOCELULAR (HCC-MELD) SOBRE EL TIEMPO DE PERMANENCIA Y LA TASA DE EXCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

J. Fernández Castroagudín, E. Molina Pérez, E. Otero Antón, S. Tomé Martínez de Rituerto, A. Fernández y E. Varo Pérez

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Unidad de Trasplante Abdominal.

Introducción: El sistema MELD no evalúa adecuadamente el pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) en lista de espera (LE) para trasplante hepático (TH).

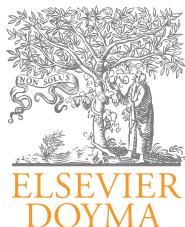
Objetivos: Analizar el impacto de una puntuación específica para el HCC (HCC-MELD) sobre el tiempo de permanencia, la probabilidad de trasplante y la tasa de exclusión de LE para TH.

Métodos: Entre marzo de 2006 y diciembre de 2012 se incluyeron en LE para TH electivo 356 pacientes (293 varones, edad $54,5 \pm 9,2$), clasificados en cuatro grupos: 1) sujetos sin HCC incluidos en base a MELD calculado (cMELD) ($n = 169$, mediana cMELD 16); 2) sujetos sin HCC considerados excepciones al MELD ($n = 70$); 3) sujetos con HCC de alto riesgo (nódulo único > 3 cm o nódulos múltiples; HCC-MELD 18 puntos) ($n = 66$); 4) sujetos con HCC de bajo riesgo (nódulo único < 3 cm) ($n = 51$).

Resultados: El tiempo de permanencia en LE fue menor en el grupo HCC de alto riesgo ($155 \pm 139,5$ días, $p = 0,03$). El grupo

cMELD sin HCC presentó un tiempo de espera de $172 \pm 201,6$ días, sin diferencias respecto al resto de grupos. Los grupos HCC de bajo riesgo y de excepción al MELD presentaron los tiempos más prolongados ($196 \pm 150,5$ y $247,3 \pm 234,4$ días, respectivamente), este último con diferencias respecto a los grupos HCC de alto riesgo y cMELD sin HCC. El grupo cMELD sin HCC presentó una tasa de exclusión del 26%, significativamente mayor que el resto de los grupos (HCC de alto riesgo 15,2%; HCC de bajo riesgo 17,1%; excepción al MELD 18,3%, $p < 0,0001$).

Conclusiones: La aplicación de una puntuación MELD de 18 a pacientes con HCC de alto riesgo reduce el tiempo en LE respecto a los otros grupos y puede desempeñar un papel en la elevada tasa de exclusión observada en el grupo cMELD sin HCC. Los tiempos de espera prolongados observados en los grupos HCC de bajo riesgo y excepción al MELD no se traducen en mayores tasas de exclusión de la LE.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



Abad, J., 11
Abad, L., 47
Abad-Santos, F., 9
Abecia, S., 36
Abradelo, M., 94
Abraldes, J.G., 2, 53
Abrante, B., 22, 60
Aceró Fernández, D., 74
Adán, M., 59
Afdhal, N.H., 96
Affò, S., 7, 34
Affonso de Araujo, E.S., 85
Agra, N., 56
Aguado-Fraile, E., 52
Aguilar Melero, P., 31, 32
Aguilar Reina, J., 20
Aguilar Schall, R., 66
Aguilera, V., 98
Aguirre, A., 3
Agustí, A., 28
Agustín, S., 2
Al-Abdulla, R., 19
Álamo, J.M., 38
Albillos, A., 2, 5, 7, 20, 25, 52, 53
Alcántara, R., 91
Alcaraz, J., 23, 30
Alcívar Vásquez, J.M., 55
Alessandria, C., 26, 54
Alfaro, C., 37
Alfaro, I., 21, 91
Aller, R., 9
Almohalla Álvarez, C., 39, 94, 97
Alonso, C., 93
Alonso, M.T., 41
Alonso, S., 10, 84
Alonso, T., 57
Alonso Lablanca, M., 59
Alsinet, C., 26
Alústiza, J.M., 91
Álvarez, E., 31, 33
Álvarez, L., 58
Álvarez, M.A., 53
Álvarez Argüelles, M.E., 74
Álvarez de Mon, M., 5, 52
Álvarez Martínez, M., 29
Álvarez Tejado, M., 66
Amo Alonso, R., 39, 94
Ampuero, J., 24, 89
Andrade, R., 10, 16, 43, 57, 82
Andrade, R.J., 28, 77, 89, 91, 92
Andrade Bellido, R.J., 62
Andrealli, A., 54
Andreone, P., 68

Andreu, E., 54
Angeli, P., 26
Antón, J.J., 67
Aoufi Rabih, S., 50, 75
Aparcero, R., 11
Aparicio, D., 38
Aracil, C., 2
Aranda, F., 13
Ardaiz, N., 13, 37
Arenas, J., 42, 43
Arenas, J.I., 8, 78
Arias, M.T., 48
Arias Loste, M.T., 11, 16, 58, 59, 76
Ariza, X., 1, 21, 26, 54
Armengol, C., 15, 47
Arrese, M., 92
Arrizabalaga, B., 91
Arroyo, V., 1, 7, 21, 23, 26, 30, 34, 54, 55
Artaza Varasa, T., 40, 49
Arterburn, S., 96
Arturo Polo, B., 43
Aspichueta, P., 35, 40
Augustín, S., 25, 48
Avellón Calvo, A., 70
Ávila, M., 36
Ávila, M.A., 35
Ayllón, M.D., 44
Ayuso, C., 4
Azkargorta, M., 15
Azkona, M., 35
Azkune, A., 91
Aznar, R., 11
Azueta Etxebarria, A., 58
Baeyens, E., 81
Baiges, A., 80, 81
Baldo, V., 62
Bañares Cañizares, R., 47
Bañares, R., 2, 6, 25, 31, 32, 33
Barbier-Torres, L., 24, 40, 51
Bárcena, R., 78
Barenys Lacha, M., 74
Bargalló, A., 47
Barralon, M., 85
Barranco, L., 53
Barrera, L., 38
Barrera Baena, P., 14
Barreto, R., 1, 21, 45, 54
Barril Cuadrado, G., 75
Bartolí, R., 15
Bartolí Solé, R., 47
Bataller, R., 7, 34
Baturone, A.M., 38
Bedini, J.L., 45
Befeler, A., 96
Bellot, P., 39
Belmonte, I., 16
Benet, M., 19
Benlloch, S., 98
Berasain, C., 35, 36
Beraza, N., 24, 40, 51
Berenguer, M., 6, 25, 98
Bernal, C., 38
Bernardi, M., 26
Bernardo, C., 99
Berraondo, P., 13, 37
Berroa, E., 9
Berzigotti, A., 53, 93
Bessone, F., 62, 91, 92
Beumont-Mauviel, M., 68, 85
Bilbao, I., 97, 99
Bilbao, J.I., 54
Bilbao Aguirre, I., 97
Blanco, L., 88, 99
Blanco, M.A., 65
Blanco-García, L., 42
Blasco, A.J., 73
Blasi, M., 16, 66, 71, 72, 79
Blaya, D., 7, 34, 55
Blázquez, A.G., 19
Bogoi, R., 77
Boix, L., 40
Bonacci, M., 96
Bonachía, O., 57
Bonet, L., 65, 70
Borque, M.J., 9
Borrero, M.J., 5, 52
Bory, F., 53
Boscá, L., 56
Bosch, J., 1, 2, 3, 10, 15, 25, 49, 53, 93, 95
Bosch Genover, J., 7
Boulme, R., 85
Brahms, J.R., 91
Brainard, D.M., 84
Briceño, J., 44, 94
Briz, O., 19
Bronowicki, J.P., 68
Broquetas, M.T., 80
Broquetas, T., 6, 53, 69
Brown, A., 68
Brown, R.S., 96
Bru, C., 76
Bruguera, M., 92
Bruix, J., 4, 40
Brunet, M., 98
Buendía, M.A., 15
Buenestado, J., 69
Bueno, P., 46
Bugianesi, E., 11
Buix, J., 42
Buja, A., 62
Bulla, K., 37
Buqué, X., 40
Burra, P., 14
Burroughs, A., 14, 94
Bustamante, F.J., 8
Bustamante, J., 42, 43, 97
Bustins Poblet, M., 52
Busto Bea, V., 39, 94
Buti, M., 3, 6, 16, 64, 66, 71, 72, 73, 75, 77, 78, 79, 89
Caba Molina, M., 60
Caballería, J., 7, 34, 51
Caballería, L., 62, 92
Caballero, A., 16, 71, 72
Caballero, T., 60
Cabello, M.R., 91
Cabellos, L., 2, 26
Cabezas, J., 6, 23, 48, 65
Cabezas González, J., 76
Cabrera, C., 59
Cabrera, J., 44
Cadahía, V., 41, 42, 74, 88, 99
Calderón, A., 41
Calle, R., 24
Calle Calle, J., 62
Calle-Sanz, R., 91
Calleja, J.L., 2, 3, 6, 11, 16, 18, 20, 23, 65, 69, 70, 73, 78, 84, 87, 89
Calleja Panero, J.L., 89, 90
Calvo, J., 94
Calzadilla Bertot, L., 5, 46
Camacho, I., 24
Camarena Grande, C., 61
Cambra, F., 94
Camilo Nieto, J., 48
Camós, S., 16
Campo, J.A. del, 14, 30, 33, 58, 76, 89
Campo Castillo, J.A. del, 41
Campos-Varela, I., 75
Cafete, N., 53, 80
Cafete Pizarro, F., 69
Cano, A., 40
Cantarell, C., 75
Carazo, A., 60, 67, 86
Carbajo Pescador, S., 29
Carbó, J., 77, 86
Cárdenas, A., 7
Carmona, I., 10, 82
Carmona de la Torre, F., 54
Carnicer, F., 39
Caro-Patón, A., 39

Carrasco, M., 33
 Carrera, P., 50
 Carrillo, S., 54
 Carrión, J.A., 3, 23, 53, 69, 70, 80, 81
 Casado, J., 67, 86
 Casado, M.A., 77, 87
 Casado Martín, M., 81
 Casafont Morencos, F., 58, 76
 Casas, M., 25
 Casillas, R., 16, 66, 71, 72
 Castaño, O., 42
 Castellano, G., 68
 Castells, L., 43, 75
 Castiella, A., 91
 Castillo, M.J., 57
 Castro, A., 40, 62, 93
 Castroagudín, J., 97
 Cauli, O., 28
 Cazzagon, N., 62
 Cela, R., 1
 Cerdán, S., 28
 Cerini, F., 15, 25
 Cerro-Salido, P., 11
 Cervantes, F.X., 70
 Chung, R.T., 96
 Ciria, R., 44
 Ciria Bru, V., 45
 Clària, J., 23, 30
 Clément, S., 14, 58
 Clemente Ricote, G., 47
 Clèries Escayola, M., 52
 Coll, M., 34, 55
 Coll, S., 53, 80
 Combalia, A., 61
 Comino, A., 46
 Conde, E., 5, 52
 Conde, P., 10
 Conde, R., 9, 95
 Conde García, M.C., 51
 Conejo, I., 48
 Cornella, H., 26
 Cornet, M.E., 36
 Cortés, L., 82
 Costa, J., 64
 Coto-Llerena, M., 11
 Cózar, A., 60
 Crespillo, A., 91
 Crespo, G., 3, 11, 98
 Crespo, J., 3, 6, 11, 18, 23, 48, 65, 69, 70, 78, 87
 Crespo, M., 75
 Crespo García, J., 16, 58, 59, 76
 Crespo Gómez, I., 29
 Cruz, G. de la, 49
 Cruz Pérez, G. de la, 40
 Cruz Ramírez, M., 94
 Cuadrado, A., 6
 Cuaresma, M., 84
 Cubero, M., 66
 Cuenca, B. de, 3
 Cuenca, S., 48
 Cuervas-Mons, V., 97, 99
 Curry, M.P., 96
 D'Avola, D., 36, 37, 41, 54
 Dalmau, B., 65, 70
 Dandri, M., 79
 Darnell, A., 4
 Delgado, I., 33
 Delgado, M.B., 78
 Delgado, S., 30
 Delgado, T.C., 40, 51
 DeMasi, R., 77
 Denning, J.M., 96
 Di Scala, M., 35, 36
 Diago, M., 6, 10, 69, 70, 82, 82, 87, 89
 Díaz, A., 62
 Díaz, D., 52
 Díaz, F., 60
 Díaz, R., 43
 Díaz Fernández, M.C., 61
 Díaz Flores, F., 22, 60
 Díaz Sánchez, A., 42
 Díaz Valdés, N., 13
 Díez, J., 88
 Dios, S., 30
 Domingo, E., 79
 Domínguez Díez, A., 58, 59
 Domínguez Martínez, J., 51
 Domper, F., 59
 Dore, G.J., 85
 Dotor, J., 13
 Dubreuil, M., 61
 Dusheiko, G.M., 84
 Echevarría Mayo, J.M., 70
 El khader, I., 48
 Elia, C., 1, 21, 45, 54
 Elizalde, M., 35, 36
 Emparanza, J.I., 91
 Enríquez de Salamanca, R., 36
 Erdozain, J.C., 3
 Erice, E., 49
 Escorsell Mañosa, A., 7
 Escudero, A., 82
 Espinosa, D., 81, 84
 Espinosa, M.D., 43
 Espinosa Aguilar, M.D., 46
 Esteban, J.I., 66, 83
 Esteban, R., 16, 48, 64, 66, 71, 72, 75, 79, 84
 Estébanez, A., 48, 58, 59
 Esteller, M., 26
 Estévez Escobar, M., 84
 Everson, G.T., 96
 Fábrega, E., 48
 Fábrega García, E., 59, 76
 Fábregas Tió, S., 74
 Fabregat, J., 97, 99
 Fabregat Proas, J., 97
 Faraco, I., 67
 Farré, R., 55
 Felipo, V., 28, 45
 Fenkel, J.M., 96
 Ferenci, P., 84
 Fernández, A., 99
 Fernández, C., 6, 10, 81, 82
 Fernández, C.M., 3
 Fernández, I., 6, 68, 94
 Fernández, J., 1, 21, 54
 Fernández, M.C., 92
 Fernández Bermejo, M., 3, 81, 84
 Fernández Carrillo, C., 11, 88
 Fernández Castroagudín, J., 43, 95, 99
 Fernández Domínguez, I., 40
 Fernández Luna, J.L., 76
 Fernández Mena, C., 31, 32, 33
 Fernández Moreira, D., 56
 Fernández Ramos, D., 40, 97
 Fernández Rodríguez, C., 30
 Fernández Rodríguez, C.M., 78
 Fernández Ruiz, V., 54
 Fernández Sánchez, C., 62
 Fernández Tussy, P., 24, 40, 51
 Fernández Varo, G., 98
 Fernández Vázquez, I., 89, 90
 Fernández Yunquera, A., 6, 47
 Fernando, O., 85
 Ferrer, T., 81
 Ferrer Ríos, M.T., 45, 55, 82
 Ferrero, P., 24
 Ferri Iglesias, M.J., 74
 Ferrín Sánchez, G., 31, 32
 Figueras, A., 30
 Fioravanti, J., 13, 37
 Flaherty, J., 66
 Flisiak, R., 66, 84
 Floreani, A., 62
 Florido, M., 67
 Fondevila, C., 95
 Fontalba Romero, A., 76
 Fontanellas, A., 36
 Forn-Cuní, G., 30
 Forner, A., 4
 Forns Bernhardt, X., 89
 Forns, X., 3, 11, 23, 64, 66, 68, 76, 78, 88, 89, 96, 98
 Fortea, J.I., 31, 32, 33
 Foster, G.R., 77, 85
 Fraga, E., 65
 Francés, R., 21
 Franceschet, I., 62
 Francisco-Recuero, I., 79
 Franco, L., 88
 Frank, K., 13
 Frauca Remacha, E., 61
 Fresnedo, O., 35
 Fried, M., 85
 Fuentes, J., 65, 82, 84
 Fuertes, C., 54
 Furlan, P., 62
 Gaggar, A., 66
 Gallardo, A.B., 44
 Gallego, A., 80, 81
 Gallego Durán, R., 16, 11, 33, 57
 Gambato, M., 3, 64, 98
 Gane, E., 66, 68
 Gane, E.J., 96
 García, A., 80, 94
 García, E., 26
 García, M., 53, 98
 García Agudo, R., 51, 75
 García Alonso, V., 23, 30
 García Bermejo, L., 5, 52
 García Buey, L., 9
 García Buey, M.L., 65
 García Calderó, H., 49, 95
 García Caparrós, C., 94
 García Cardena, G., 1
 García Cehic, D., 66
 García Cortés, M., 28, 91
 García Criado, A., 76
 García Eliz, M., 65, 96
 García Fernández-Barrena, M., 36
 García Galera, M.C., 70
 García Garzón, S., 63
 García Irigoyen, O., 35, 36
 García Juárez, I., 76
 García Lozano, R.J., 89
 García Manzanares Vázquez de Agredos, A., 51
 García Mediavilla, M.V., 19
 García Monzón, C., 16, 56, 57
 García Muñoz, B., 62, 91
 García Pagán, J.C., 1, 2, 7, 10, 15, 25, 49, 53, 93, 95
 García Pajares, F., 39, 94
 García Palomo, A., 29
 García Retortillo, M., 53, 64, 65, 80
 García Rodríguez, J.L., 40
 García Rubio, J., 60
 García Ruiz, I., 56
 García Samaniego, J., 6, 9, 18, 66, 69, 70, 73, 77, 79, 86, 87, 89
 García Samaniego Rey, J., 89, 90
 García Sánchez, A., 77, 86
 García Valdecasas, M., 14, 30, 41, 58, 76
 Gea, F., 3, 64, 78
 Gea Rodríguez, F., 89, 90
 Genescà, J., 2, 25, 48
 George, J., 66
 Gerbes, A., 26
 Germani, G., 14
 Giama, N., 26
 Gil, S., 39
 Gil Rendo, A., 59
 Gila Medina, A., 86
 Gila, A., 60, 82, 83, 84
 Gilabert, R., 76
 Giménez, P., 21
 Giménez Garzo, C., 45
 Giner Durán, R., 45
 Gines, P., 1, 7, 21, 26, 34, 45, 54, 55, 91
 Giráldez Gallego, A., 55
 Gomar, C., 13, 37
 Gómez, A., 8
 Gómez, M., 43, 64
 Gómez, M.A., 38, 97
 Gómez, S., 9
 Gómez, V., 38
 Gómez Bravo, M.A., 97
 Gómez González, E., 11
 Gómez Hurtado, I., 21
 Gómez Moreno, A.Z., 40
 Gómez Rodríguez, R., 40, 49
 Gómez Santos, B., 35
 González, A., 48
 González, A.F., 28, 91, 92
 González, C., 16
 Gonzalez, D., 85
 González, G., 9
 González, J.M., 9, 65
 González, M.L., 97
 González, P., 11
 González Aseguinolaza, G., 36, 37
 González Carro, P., 50, 51
 González de Frutos, C., 40, 49
 González Diéguez, M.L., 41, 42, 74, 88, 97, 99

González Escribano, M.F., 89
González Gallego, J., 19, 29
González Grande, R., 91
González Jiménez, A., 62, 91, 92
González López, O., 45, 82
González Méndez, Y., 22
González Moreno, L., 9
González Navajas, J.M., 21
González Paredes, J., 22, 60
González Pinto, I., 99
González Praetorius, A., 63
González Rodríguez, A., 56
González Rubio, S., 31, 32
González San Martín, F., 38
González Sánchez, E., 38
González Sanchez, M., 82
Gonzálvez, M.L., 43
Gordon, F.D., 96
Gracia Sancho, J., 1, 10, 15, 49, 95
Graell, E., 65
Granados, R., 10, 82
Graupera, I., 1, 21, 54, 55
Gregori, J., 16, 66, 71, 72
Gros, B., 77
Grossios, N., 36
Guñaabens, N., 61
Guardia, J., 66
Guarner, C., 48
Guarner, F., 48
Guevara, M., 21, 54
Guilera, M., 97
Guixé Muntet, S., 15, 95
Gurel, S., 66
Gutiérrez, M.L., 64, 81
Gutiérrez, V., 40
Gutiérrez de Juan, V., 24, 51
Gutiérrez Peña, P., 94
Hallal, H., 10, 28, 62, 84
Hammock, B., 23
Hao, K., 2
Harper, P., 36
Heaton, N., 26
Henrichson, A., 36
Hernández, N., 62, 92
Hernández, O., 68, 94
Hernández Albújar, A., 59
Hernández Álvarez, N., 60
Hernández Bartolomé, A., 9
Hernández Camba, A., 22
Hernández Gea, V., 15, 25, 93
Hernández Guerra, M., 6, 22, 43, 60
Hernández Hernández, A., 19
Hernández Rabaza, V., 28
Herráez, E., 19
Herrería, J., 38
Herrero, I., 97, 99
Herrero, J., 74
Herrero, J.I., 37, 41, 54
Herrero Santos, J.I., 97
Hervás Martínez, C., 94
Hezode, C., 84
Hide, D., 10, 95
Hierro Llanillo, L., 61
Hill, A., 89, 90
Hogan, B., 14
Hombrados Verde, M., 74
Homs, M., 16, 66, 71, 72, 75, 79
Horban, A., 68
Hoshida, Y., 2, 26
Hyland, R.H., 84
Iglesia, P. de la, 39
Iglesias López, A., 45
Illeperuma, A., 84
Illescas, S., 59
Iñarrairaegui, M., 8, 37, 41, 54
Inciarte, J., 65
Iribarren, A., 91
Iurzun, J., 39
Iruzubieta Coz, P., 16, 58, 59
Izaola, O., 9
Jacobson, I.M., 85
Jara Vega, P., 61
Jiménez, C., 94, 97
Jiménez, F., 38, 82
Jiménez, G., 38
Jiménez, W., 1, 21, 98
Jiménez Pérez, M., 91, 92, 97
Jiménez Ruiz, S., 67, 83, 86
Jordán, T., 82
Jorquera, F., 6, 65, 81, 84
Jover, R., 19
Juan, J. de, 67
Juárez, C., 48
Junge, G., 99
Jurado García, J., 31
Kaeppel, C., 36
Kalmeijer, R., 68, 85
Kaplowitz, N., 92
Ke, H., 26
Kitrinos, K., 66
Klimova, K., 42, 47
Kolligs, F., 37
Kotzev, I., 66
Kuo, A., 96
Lachenmayer, A., 26
Ladero, J.M., 9
Lario, M., 5, 20, 52
Larrubia, J.R., 63, 78
Latasa, M.U., 35, 36
Läuffer, J.M., 77
Lawitz, E., 68
Lázaro, A., 63
Lázaro, A., 63, 73
Lens, S., 6, 18, 23, 64, 76, 80, 81, 90, 96
Lenz, O., 68, 85
León, P., 67
Letamendi, G., 91
Linares Luna, C.I., 31, 32
Lisbona, C., 6
Lisbona, M.P., 65
Llamoza, C., 84
Llansola, M., 28
Llarch, N., 4
Lledín Barbancho, M.D., 61
Lledó, L., 5, 52
Llop, E., 7, 20, 25
Llorca, R., 24
Llovet, J.M., 2, 26
Lo Iacono, O., 11, 56, 57
Loinaz, C., 94
Londoño, M.C., 3, 23, 80, 81
Lonjon Domanec, I., 89, 90
Lopategi, A., 23, 30
López, J., 64
López, M.A., 82
López Arias, M.J., 48
López Baena, J.A., 6
López Cillero, P., 44
López Franco, E., 36
López Garrido, M.A., 46
López González, E., 46
López Hoyos, M., 58, 59
López Larrubia, P., 28
López Nevot, M.A., 28, 86
López Núñez, C., 6, 74
López Rodríguez, R., 9
López Sánchez, L.M., 32
López Useros, A., 58, 59
López Vicario, C., 23, 30
López Viedma, B., 59
Lopitz Otsoa, F., 40
Lorente, S., 8, 50
Losic, B., 2
Louvre Freire, R., 74
Loza Vargas, A., 39, 94
Lozano, E., 19
Lozano, J.J., 34, 93
Lu, S.C., 24, 40
Lucena, M.I., 28, 91, 92
Lucena González, M.I., 62
Lué, A., 8, 50
Luis, D. A. de, 9
Luo, D., 77
Luque, A., 44
Lütgehemann, M., 79
Macías, R.I.R., 19
Madejón, A., 66, 77, 79, 86
Maeso Díaz, R., 1
Magem Luque, D., 52
Malfertheiner, P., 37
Mancebo Mata, A., 41
Mancini, A., 95
Mangia, A., 84
Manichanh, C., 48
Manns, M., 85
Manrique, A., 94
Manzano, M., 94
Manzano, M.L., 3, 64, 68
Marcelino, R., 22
Marcellin, P., 66, 85
Marco, A., 67
Marcos, A., 57
Marín, J.J.G., 19, 38
Marín, L.M., 38
Mariño, Z., 3, 23
Márquez, J.L., 38
Márquez Galán, J.L., 45
Marrone, G., 1, 10
Martí Cruchaga, P., 41
Martín, A., 60
Martín, C., 20
Martín, F., 33
Martín, I., 77, 86
Martín, L., 64
Martín Algíbez, A., 9
Martín Álvarez, A., 83
Martín Álvarez, A.B., 10, 86
Martín Arribas, M.I., 10
Martín Dávila, F., 59
Martín Fernández, J., 59
Martín Granizo, I., 43
Martín Lagos, A., 83
Martín Ramos, L., 48
Martín Sanz, P., 56
Martínez, J., 20, 53
Martínez, S., 76
Martínez Alcalá, A., 24
Martínez Chantar, M.L., 24, 40, 51, 93
Martínez Flórez, S., 19
Martínez González, J., 25
Martínez Pérez, Y., 5, 46
Martínez Torres, A.L., 5, 46
Mas, A., 62, 96
Masnou, H., 47
Mata, M. de la, 14, 44, 60, 94, 97
Mata García, M. de la, 31, 32
Matilla Peña, A., 47
Matilla, A., 42
Mato, J.M., 24, 40, 51, 93
Mauriz, J.L., 29
Maymó, J., 65
Mayo, R., 62
Mayoral, R., 56
Mayorga Fernández, M., 58, 59
Mazzaferro, V., 2, 26
McHutchison, J., 66, 84, 96
McNair, L., 96
Medina Cáliz, I., 62, 91, 92
Medina Echeverz, J., 13, 37
Melón, S., 74, 99
Membrives, A., 60
Menchén, B., 59
Mendarte, U., 91
Méndez, I.M., 91
Méndez, M., 54
Menéndez, S., 23, 48
Menne, S., 37
Mensa, L., 64, 88
Mesonero, F., 53
Millán, C., 7, 34
Millán, M., 24
Millán, O., 98
Millán, R., 84, 89
Mínguez, B., 26, 43
Miquel, J., 63
Miquel, M., 80, 81
Miquel, R., 3, 76, 93
Miquel Planas, M., 52
Miquilena, M.E., 57
Miras, M., 97
Moeini, A., 2
Molina, E., 65, 95
Molina Pérez, E., 81, 84, 99
Monegal, A., 61
Monte, M.J., 19
Montero, J., 82
Montero, J.L., 44
Montero Álvarez, J.L., 31
Montero Álvarez, J.L., 14, 32, 94
Montoliu, C., 45
Montoliu, S., 65, 69, 70
Montoliu Llopis, S., 69
Moonka, D., 96
Morales Ibáñez, O., 7, 34
Morales Ruiz, M., 1, 21, 45
Morando, F., 26
Morano, L.E., 64
Moratalla, A., 21
Moreira, R., 1, 3

Moreno, A., 97
 Moreno, D., 3
 Moreno, I., 11, 69
 Moreno, J.J., 3
 Moreno Casares, A., 28
 Moreno Cubero, E., 63
 Moreno Otero, R., 9, 89
 Moreno Rincón, E., 14
 Moriñas Cunill, R.M., 90
 Morilla, R., 6
 Morillas, R., 2, 7, 18, 47, 64
 Morillas, R.M., 69, 70, 80, 81
 Morillas Cunill, R.M., 89
 Moya, A., 99
 Moya Pérez, A., 21
 Municio, M.M., 36
 Muñoz, C., 68
 Muñoz, J., 64
 Muñoz, J.M., 66
 Muñoz, L., 5, 52
 Muñoz, R., 68, 69
 Muñoz Bartolo, G., 61
 Muñoz Castañeda, J.R., 32
 Muñoz de Rueda, P., 9, 10, 67, 81, 82, 83, 86
 Muñoz Gámez, J.A., 60, 67, 86
 Muñoz Yagüe, T., 56
 Muntané, J., 35, 38, 41
 Muntané Relat, J., 31, 32
 Murillo, C., 59

Nacarino Mejías, V., 45, 55
 Nagorney, D.M., 26
 Narvaez, I., 97
 Narváez Rodríguez, I., 97
 Navarro, J.M., 10, 78, 81, 82, 84, 89, 91
 Navarro Jarabo, J.M., 62, 82
 Navasa, M., 3, 11, 64, 97, 98, 99
 Navascués, C.A., 41, 42, 74, 88, 99
 Negro, F., 14, 58
 Nieto, L., 16, 71, 72
 Nogueras, F., 10
 Nogueras López, F., 46
 Nonell, L., 15
 Novoa, B., 30
 Núñez García, M., 35

O'Beirne, J., 14
 O'Leary, J.G., 96
 Olagüe, C., 36, 37
 Olcoz, J.L., 16, 19
 Olmedilla, L., 6
 Olmo, J. del, 82
 Olmo, J.A. del, 69
 Ordieres, C., 74
 Ordóñez, R., 29
 Ortega, A., 82
 Ortega Alonso, A., 62
 Ortega González, E., 89, 90
 Ortega Sánchez, J.A., 60
 Ortiz, M., 68
 Ortiz de Urbina, J., 99
 Otano, I., 37
 Otazua, P., 91
 Otero, A., 97
 Otero, E., 95
 Otero Antón, E., 99
 Otero Ferreiro, A., 97

Ouwerkerk Mahadevan, S., 68, 85
 Oyagüez, I., 77, 87

Padilla Suárez, C., 47
 Padillo, F.J., 38, 41
 Palau, A., 69
 Palazón, J.M., 39
 Pamplona Portero, X., 74
 Panda, S., 48
 Pañeda, A., 36
 Paraná, R., 91
 Pardo, A., 64, 65
 Pardo, F., 37, 41
 Pardo, V., 56
 Pardo Balteiro, A., 69
 Pareja, I., 45
 Pareja, M.J., 11, 16, 57
 Pareja Mejía, M.J., 33
 Pares, A., 24, 61, 62, 92
 Parra, M., 45
 Pascasio, J.M., 3, 6, 10, 18, 65, 78, 81, 82, 84
 Pascasio Acevedo, J.M., 45, 55, 89, 90
 Pascual Bartolomé, S., 39
 Pastor Fàbregas, M., 52
 Pastor, O., 20
 Patch, D., 14
 Patón, R., 59
 Pavel, O., 2, 25, 7
 Pavesi, M., 26
 Pavón Castillero, E.J., 67, 83, 86
 Pawlotsky, J.M., 41
 Paz, M., 36
 Peck Radosavljevic, M., 37
 Peeters, M., 68, 85
 Peiró, G., 21
 Peiró de las Heras, J., 45
 Peña, J. de la, 7, 48
 Peña, M.C., 69
 Peñas, B., 2, 20, 53
 Peñas Herrero, I., 94
 Perales, C., 79
 Pereira, G., 54
 Pereira, S., 38
 Perelló, C., 23
 Pérez, J.M., 38
 Pérez, R., 41, 42, 74
 Pérez Álvarez, R., 78
 Pérez Cormenzana, M., 62
 Pérez del Pulgar, S., 11, 64, 66, 88
 Pérez Ferreiroa, J., 6
 Pérez Ortiz, M., 94
 Pérez Peña, J., 6
 Pérez Roldán, F., 50, 51
 Pérez Vilaró, G., 88
 Peris, P., 61
 Perna, C., 63
 Petersen, J., 66
 Petry, H., 36
 Piano, S., 26
 Pieri, G., 94
 Piqueras, B., 3
 Pisonero Vaquero, S., 19
 Planas, R., 15, 47, 70, 78, 80, 81, 87
 Plasencia, V., 80
 Poca, M., 2, 54

Poch, E., 21
 Pons, J.A., 10, 65, 81, 82, 84, 89
 Pons, M., 48
 Poordad, F., 85
 Porrero, J.L., 57
 Portero, M.L., 38
 Poyato, A., 94
 Poyato González, A., 14
 Preto Domínguez, N., 29
 Prieto Valtueña, J., 29
 Prieto, J., 13, 35, 36, 37, 54
 Prieto, M., 10, 64, 81, 82, 84, 92, 96, 98
 Prosper, F., 54
 Puente, A., 25, 48
 Puente Sánchez, A., 59, 76
 Puerto, M., 31, 32, 33
 Puigvehí, M., 53, 70, 80, 81

Quaglia, A., 26
 Quer, J., 16, 66, 71, 72, 83
 Quer Boniquet, J.C., 69
 Quiles, R., 67, 81, 82
 Quiles Pérez, R., 83, 86
 Quintero, E., 22, 60
 Quiroga, J., 37, 41, 54
 Quirós, E., 57

Rabih, S.A., 51
 Ragull, S., 15
 Ramírez, J., 38
 Ramos, B., 57
 Ranchal, I., 11, 14, 16, 57, 58
 Razavi, H., 73
 Real, Y., 9
 Reesink, H.W., 84
 Reig, A., 62, 92
 Reig, M., 4, 42
 Reimer, P., 37
 Rendón, P., 43, 91
 Reverter Segura, E., 53
 Revill, K., 2
 Revilla, J. de la, 20, 78
 Revuelto, T., 50
 Ricke, J., 37
 Rico, M.C., 11, 57
 Rico, N., 45
 Rimola, A., 96
 Rimola, J., 4
 Rincón, D., 6
 Rincón, M.L., 91
 Rincón Gatica, A., 55
 Ríos, J., 4
 Ripoll, C., 31, 32
 Rius, B., 23, 30
 Rivas Maldonado, P., 49
 Riveiro Barciela, M., 43, 75
 Rivero, M., 3
 Rizzetto, M., 77
 Roayaie, S., 2
 Roberts, L., 26
 Robles Díaz, M., 62, 91, 92
 Rodrigo, J., 97
 Rodrigo, L., 9, 89
 Rodrigo, R., 28
 Rodrigo López, J.M., 97
 Rodrigo Torres, D., 7, 34
 Rodrigues, T., 28
 Rodríguez, A., 74
 Rodríguez, E., 1, 21, 26, 54

Rodríguez, F., 45, 82
 Rodríguez, M., 5, 41, 42, 52, 64, 74, 88, 99
 Rodríguez, M.L., 65
 Rodríguez, R., 18, 23
 Rodríguez Ariza, A., 32
 Rodríguez Caruncho, L., 26
 Rodríguez Cuesta, J., 40
 Rodríguez de Cía, J., 57
 Rodríguez de Lope, C., 58
 Rodríguez Feo, J.A., 31, 32, 33
 Rodríguez Frías, F., 16, 66, 71, 72, 75, 79
 Rodríguez Lope, C., 4
 Rodríguez Muñoz, Y., 9
 Rodríguez Perálvarez, M., 14, 31, 44, 94
 Rojas, A., 14, 30, 33, 41, 58, 76
 Rojas, L., 11, 16, 30, 89
 Román Abal, E.M., 62
 Romano, A., 26
 Romero, M., 10, 18, 77, 81, 82, 86, 87
 Romero, M.R., 38
 Romero Gómez, M., 6, 11, 14, 16, 24, 30, 33, 41, 57, 58, 62, 70, 76, 78, 89, 91, 92
 Romero Gutiérrez, M., 40, 49
 Rosa, A.J. de la, 38
 Rosa, G. de la, 85
 Rotellar, F., 37, 41
 Ruano Díaz, L., 40
 Rubín, A., 96, 97, 98
 Rubio, M., 38
 Rudi Sola, N., 52
 Ruiz, J., 36
 Ruiz, P., 1, 98
 Ruiz Antorán, B., 18, 20, 78
 Ruiz Cabello, F., 28
 Ruiz Carrillo, F., 50
 Ruiz Escolano, E., 83, 84
 Ruiz Extremera, A., 60, 67, 83, 86
 Ruiz Gaspá, S., 61

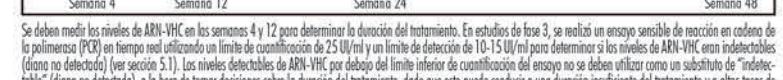
Sacristán, B., 6
 Sáez, A., 57
 Sáez Royuela, F., 6
 Sainz de la Hoya, P., 67
 Sala, M., 15, 43, 47
 Salcedo, M., 6, 97, 99
 Salcedo, M.M., 97
 Salcedo, M.T., 79
 Salgado, M., 43
 Salman, T., 65
 Salmerón, J., 9, 10, 60, 65, 67, 81, 82, 83, 84, 86, 89
 Salmon, F., 36
 Salupere, R., 84
 Salvadó, M., 80
 Salvador, E., 91
 Sampedro, B., 65
 San Miguel de Vega, B., 29
 San Segundo, D., 59
 Sánchez, E., 48
 Sánchez, F., 39
 Sánchez, J., 53, 54
 Sánchez, J.J., 6
 Sánchez, M., 45
 Sánchez Antolín, G., 6, 10, 39, 65, 82, 94, 97

Sánchez Cabezudo, C., 57
Sánchez Campos, S., 19
Sánchez Carrillo, M., 77, 86
Sánchez Manjavacas Muñoz, N., 51
Sánchez Ocaña, R., 39, 94
Sánchez Pacheco, A., 79
Sánchez Pobre, P., 3
Sánchez Ruano, J.J., 10, 40, 49, 82, 84
Sánchez Tapias, J.M., 3, 76
Sánchez Vicente, L., 19
Sancho, F., 48
Sancho Bru, P., 7, 34, 55
Sangro, B., 8, 36, 37, 41, 54
Sanjuán, L., 60, 67
Sanjuán Núñez, L., 86
Sanmartí, R., 65
Sanmartín, J., 45
Santa Cruz, C., 58, 59
Santiago, A., 48
Santos Santamaría, F., 39, 94
Sanz, Y., 21
Sanz Cameno, P., 9
Sanz de Villalobos, E., 63
Sarin, S.K., 49
Sayada, C., 85
Sayols, S., 26
Schadt, E., 2
Schiano, T.D., 96
Schiff, E.R., 96
Schmidt, M., 36
Schott, E., 37
Schütte, K., 37
Schwartz, M., 26
Schwartz, M.E., 2
Seijo, S., 53
Seijo Ríos, S., 93
Selfa Muñoz, A., 69
Senosiaín, M., 25
Senosiaín Labiano, M., 47
Senzolo, M., 14
Seoane, A., 53
Serra, I., 15
Serra, M.A., 6, 10, 18, 45, 77, 81, 82, 84
Serrano Aulló, M.T., 97
Serrano, J., 38
Serrano, M.A., 38
Serrano, M.T., 8, 50
Serrano, T., 43, 97
Sheldon, J., 79
Sia, D., 2
Simón, M., 15
Simón, M.A., 64, 81, 82
Sinha, R., 85
Socias López, Y.M., 46
Solà, E., 1, 21, 26, 45, 54, 55
Sola, R., 18, 53, 65, 69, 70, 78, 80, 81, 87, 89
Solà Lamoglia, R., 89, 90
Solanas, E., 50
Solís Muñoz, P., 56
Solís Herruzo, J.A., 56
Soria, B., 33
Soriano, G., 28, 48, 54
Soriano Pastor, G., 62
Soto, S., 11
Soto Fernández, S., 6, 57
Sousa, F.L., 81
Sousa, J.M., 10, 78, 82
Sousa Martín, J.M., 55
Souto, R., 95
Spinazzè, A., 62
Stephens, C., 28, 91, 92
Suárez, D., 70
Suárez, E., 3, 64
Suárez, G., 38
Suárez, L., 36, 37
Subramanian, M., 66
Such, J., 21
Such Ronda, J., 89
Such Ronda, J., 90
Svarovskaiia, E.S., 84
Symonds, W.T., 84, 96
Tabernero, D., 3, 16, 66, 71, 72, 79
Taldea, B., 91
Tebar Romero, E., 50
Tenías Burillo, J.M., 51
Teresa, J. de, 46
Terrault, N., 96
Testillano, M., 8, 10, 81, 82, 84
Thung, S., 26
Thung, S.N., 2
Tinoco, J., 38
Titos, E., 23, 30
Tomé, S., 65, 95
Tomé Martínez de Rituerto, S., 99
Torras, X., 64, 69, 80, 81
Torres, F., 4, 76
Tripathi, D.M., 49
Troconiz, I., 36
Tsai, N., 66
Tsochatzis, E., 94
Tubita, V., 55
Tuñón González, M.J., 29
Turnes, J., 18, 43, 77, 87
Turón, F., 15, 25, 93
Úbeda, M., 5, 52
Ulzurrun, E., 28
Umansky, V., 13
Uriarte, I., 35, 36
Urios, A., 45
Urquijo, J.J., 81, 84
Urreta, I., 91
Urtasun, R., 35, 36
Valbuena, H., 71, 72
Valero, P., 45
Vales, A., 36, 37
Vallecillo Sande, M.A., 39
Vallejo, D., 29
Valverde, A.M., 56
Vaquero, J., 31, 32, 33, 38
Varela Rey, M., 40, 51
Varela, I., 76
Varela, M., 30, 41, 42, 74, 88
Vargas, C.A., 49
Vargas, J., 57
Vargas, M., 69
Vargas García, A., 94
Varo Pérez, E., 99
Vázquez, J.M., 81
Vega Bueno, A. de la, 61
Vela Vallespín, E., 52
Ventura Cots, M., 43
Vera, A. de, 60
Vergara, M., 43, 80, 81
Vergara Gómez, M., 52
Verslype, C., 37
Vidal, S., 48
Vidal Plana, L., 74
Vidal Castiñeira, J.R., 9
Vila, M., 34
Vila, S., 10
Vilar Gómez, E., 5, 46
Vilaseca, M., 15
Villa, E., 40
Villafañez García, M.C., 50
Villanueva, A., 26
Villanueva, C., 2, 7, 25
Villanueva Hernández, R., 50
Villar, S., 57
Villaverde, J., 65
Vinaixa, C., 25, 82, 84, 96, 98
Viu, A., 80
Viudez, A., 43
Von Kalle, C., 36
Walecki, J., 37
Ward, S., 26
Waxman, S., 2
Weiland, O., 84
Willards, C., 26
Witek, J., 77
Xirodimas, D., 40
Yasells García, A., 5, 46
Zapata, E., 91
Zapater, P., 21
Zeuzem, S., 68, 77, 84
Zhongyang, Z., 2, 26
Zozaya, G., 41
Zozaya, J.M., 64
Zubiaurre, L., 91
Zubiete Franco, I., 40, 51
Zubillaga, E., 91
Zugasti Gotchalk, C., 69

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

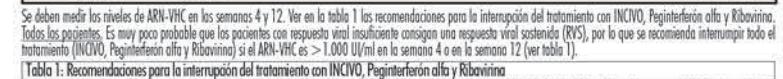
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. INCIVO 375 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN, CALITUD Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 375 mg de telaprevir. Excepción: 2,3 mg de sodio por comprimido recubierto con película. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimidos envueltos de color amarillo de aproximadamente 20 mm de longitud, marcados con "375" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1. Indicaciones terapéuticas. INCIVO, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, es indicada para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), que no han recibido ningún tratamiento previo (nula); que han recibido tratamiento previo con interferón alfa (pulgado o no pulgado) sólo o en combinación con ribavirina, incluidos pacientes recedores, respondedores parciales o con respuesta nula (ver secciones 4.4 y 5.1). **4.2. Fisiología y forma de administración.** El tratamiento con INCIVO debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C crónica. **Posología.** Se debe administrar 1.125 mg de INCIVO (tres comprimidos de 375 mg) recubierto con película por vía oral dos veces al día (b.i.d.) con alimentos. Alternativamente, se puede administrar la dosis de 750 mg (dos comprimidos de 375 mg) por vía oral cada 8 horas (cada 6h) con alimentos. La dosis diaria total es de 6 comprimidos (2.250 mg). La toma de INCIVO sin alimentos o sin respetar el intervalo entre dosis puede hacer que disminuyan las concentraciones plasmáticas de telaprevir, con la consiguiente reducción de su efecto terapéutico. INCIVO se debe administrar en combinación con peginterferón alfa-2a o -2b y ribavirina. Por favor, consulte las secciones 4.4 y 5.1 relativas a la selección de peginterferón alfa-2a o -2b. Se debe consultar la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina donde se pueden encontrar instrucciones específicas sobre la posología y forma de administración de estos medicamentos. **Duración del tratamiento.** - Adultos previamente tratados y pacientes recedores: tres tratamientos previos. El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse durante 12 semanas (ver figura 1). - Los pacientes con anticuerpo neutralizante del virus de las hepatitis C (ARN-VHC) indetectable (diáno no detectada) en las semanas 4 y 12 deben recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 24 semanas. - Los pacientes con ARN-VHC detectable en las semanas 4 o 12 deben recibir otras 36 semanas adicionales de tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (ver sección 5.1). **5.1. Recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO.** Peginterferón alfa y ribavirina. Duración del tratamiento - Adultos previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo. El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse durante 12 semanas, seguido de un tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (ver figura 2).

Figura 1: Duración del tratamiento en pacientes previamente tratados y en pacientes recedores tras tratamiento previo



Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12 para determinar la duración del tratamiento. En estudios de fase 3, se realizó un ensayo sensible de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real utilizando un límite de cuantificación de 25 U/ml y un límite de detección de 10-15 U/ml para determinar si los niveles de ARN-VHC eran indetectables (diáno no detectada) (ver sección 5.1). Los niveles detectables de ARN-VHC por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo no se deben utilizar como un "subíndice" (diáno no detectada), a la hora de tomar decisiones sobre la duración del tratamiento, dado que esto puede conducir a una duración insuficiente del tratamiento y a altas tasas de recidivas. Ver en la tabla 1 las recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO. Peginterferón alfa y ribavirina. Duración del tratamiento - Adultos previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo. El tratamiento con INCIVO se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse durante 12 semanas, seguido de un tratamiento sólo con peginterferón alfa y ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas (ver figura 2).

Figura 2: Duración del tratamiento en pacientes previamente tratados con respuesta parcial o con respuesta nula al tratamiento previo



Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12. Ver en la tabla 1 las recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO. Peginterferón alfa y Ribavirina. Todos los pacientes. Es muy poco probable que los pacientes con respuesta viral insuficiente consigan una respuesta viral sostenida (RVS), por lo que se recomienda interrumpir todo el tratamiento (INCIVO, Peginterferón alfa y Ribavirina) si el ARN-VHC es > 1.000 U/ml en la semana 4 o en la semana 12 (ver tabla 1).

Tabla 1: Recomendaciones para la interrupción del tratamiento con INCIVO. Peginterferón alfa y Ribavirina

Medicamentos	ARN-VHC > 1.000 U/ml en la semana 4 de tratamiento*	ARN-VHC > 1.000 U/ml en la semana 12 de tratamiento*
INCIVO	Interrupción definitiva	Tratamiento con INCIVO completado

Peginterferón alfa y Ribavirina

*Tratamiento con INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina. Estas recomendaciones podrían no funcionar de manera similar, cuando se ha utilizado una estrategia de inicio diferido con telaprevir; esto es, una fase de tratamiento inicial con peginterferón alfa y ribavirina antes de iniciar el tratamiento con INCIVO (ver sección 5.1).

En estudios de fase 3, ninguno de los pacientes con ARN-VHC > 1.000 U/ml en la semana 4 o en la semana 12 alcanzaron una RVS con el tratamiento continuado de peginterferón alfa y ribavirina. En los estudios de fase 3 en pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo, 4/16 (25%) de los pacientes con niveles de ARN-VHC entre 100 U/ml y 1.000 U/ml en la semana 4 alcanzaron una RVS. Entre los pacientes con ARN-VHC entre 100 U/ml y 1.000 U/ml en la semana 12, 2/8 (25%) alcanzaron una RVS. En pacientes con respuesta nula a un tratamiento previo, se debe considerar la posibilidad de realizar una medición adicional de ARN-VHC entre las semanas 4 y 12. Si la concentración de ARN-VHC > 1.000 U/ml, se debe interrumpir la administración de INCIVO, peginterferón alfa y ribavirina. En los pacientes que reciben un total de 48 semanas de tratamiento, se debe interrumpir la administración de peginterferón alfa y ribavirina si el ARN-VHC es detectable en la semana 24 o en la semana 36. INCIVO se debe interrumpir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para evitar el fracaso del tratamiento. Para evitar el fracaso del tratamiento, no se debe reducir ni interrumpir la dosis de INCIVO. Si el tratamiento con INCIVO se tiene que interrumpir por reacciones adversas a la medicación o por una respuesta viral insuficiente, no se debe reiniciar más adelante. Consulte en las respectivas Fichas Técnicas de peginterferón alfa y ribavirina las recomendaciones relativas a la modificación de la dosis, la interrupción temporal o definitiva del tratamiento y su reanudación con esos medicamentos (ver sección 4.4). Cuando se administra más de tres veces al día (b.i.d.), en caso de que se pierda una dosis de INCIVO sin que hayan transcurrido 6 horas desde el momento en que tocaba tomártela, se indicará a los pacientes que tomen la dosis perdida. En el caso de que hayan transcurrido 6 horas o más, el paciente no debe tomar la dosis omitida, sino la dosis siguiente a la hora habitual. **Reacciones especiales.** Poco pacientes con insuficiencia renal. No existen datos clínicos sobre el uso de INCIVO en pacientes infectados por el VHL con insuficiencia renal moderada o grave (aumento de creatinina >50 mg/ml) (ver sección 4.4). En pacientes sin infección por VHL y insuficiencia renal grave, no se observa ningún cambio clínico relevante en la exposición a telaprevir (ver sección 5.2). Por consiguiente, no se recomienda ajustar la dosis de INCIVO en pacientes con VHL y insuficiencia renal. No hay datos disponibles sobre el uso de INCIVO en pacientes en hemodiálisis. Ver también la Ficha Técnica de ribavirina en lo que respecta a los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (Child-Pugh 8 o <7) o enfermedad hepática descompensada (ver sección 4.4). No se requiere modificar la dosis de INCIVO en pacientes con hepatitis C y insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, punteo menor de 5-6). Consulte también las Fichas Técnicas de peginterferón alfa y ribavirina, ambos contraindicados cuando la punteación de Child-Pugh es >6. Pueden existir datos clínicos sobre el uso de INCIVO en pacientes >65 años infectados por el VHL con escasos. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de INCIVO en niños <18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Se debe indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros (es decir, sin masticar, pastillas o disolviélos). 4.3. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Esta contraindicada la administración concomitante con principios activos que son altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y que, en concentraciones plasmáticas altas, se asocian a efectos tóxicos graves y/o potencialmente mortales. Estos principios activos son aztreonam, amikacina, bepridilo, quinidina, cestazol, tefenadino, cispadol, pimozido, derivados ergotamina (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, simvastatina, atorvastatina, simvastatina, flufenidol o bicalutamida. Solo cuando se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar), quetiapina y midazolam o fármacos por vía oral (ver sección 4.5). Está contraindicada la administración concomitante con cualquier antifúngico de Clase II o III, salvo fármacos intravenosos (ver sección 4.5). Está contraindicada la administración concomitante de INCIVO con principios activos que sean inducidores potentes del CYP3A, como rifampicina, Hipérico (Hypericum perforatum), carbamazepina, fenitoina y fenobarbital y que, por tanto, puedan reducir la exposición y la eficacia de INCIVO. Consulte la lista de contraindicaciones en la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina, que incluye la de INCIVO. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Exantema grave.** Con el exantema moderado progresivo, se debe considerar la interrupción permanente de INCIVO. Si el exantema no mejora en los 7 días siguientes a la interrupción de INCIVO, se debe interrumpir la ribavirina. Puede que sea necesario interrumpir ribavirina antes de lo previsto si el exantema empeora a pesar de interrumpir telaprevir. Se puede mantener el peginterferón alfa solo salvo que su interrupción esté clínicamente justificada. En presencia de exantema moderado que progresó a grave (>50% de la superficie corporal), se debe interrumpir definitivamente el tratamiento con INCIVO (ver más abajo).

4.5. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Esta contraindicada la administración concomitante con principios activos que son altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y que, en concentraciones plasmáticas altas, se asocian a efectos tóxicos graves y/o potencialmente mortales. Estos principios activos son aztreonam, amikacina, bepridilo, quinidina, cestazol, tefenadino, cispadol, pimozido, derivados ergotamina (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, simvastatina, atorvastatina, simvastatina, flufenidol o bicalutamida. Solo cuando se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar), quetiapina y midazolam o fármacos por vía oral (ver sección 4.5). Está contraindicada la administración concomitante de INCIVO con principios activos que sean inducidores potentes del CYP3A, como rifampicina, Hipérico (Hypericum perforatum), carbamazepina, fenitoina y fenobarbital y que, por tanto, puedan reducir la exposición y la eficacia de INCIVO. Consulte la lista de contraindicaciones en la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina, que incluye la de INCIVO. **4.6. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Exantema grave.** Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Exantema grave: Exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que se asocia a vesículas, ampollas, ulceraciones distintas a los del síndrome de Steven Johnson (SSJ).

Si interrumpe el tratamiento debido a una reacción cutánea, no debe reanudar el tratamiento con INCIVO. En la Ficha Técnica de peginterferón alfa y ribavirina se indican las reacciones cutáneas graves asociadas a estos medicamentos. Anemia. En ensayos clínicos de fase 2 y 3 controlados con placebo, la incidencia de anemia fue menor con INCIVO que con peginterferón alfa y ribavirina. Se observaron valores de hemoglobina <10 g/dl en el 34% de los pacientes que recibieron INCIVO y en el 14% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. Se observaron valores de hemoglobina <8,5 g/dl en el 8% de los pacientes que recibieron INCIVO y en el 2% de los que recibieron peginterferón alfa y ribavirina. Los niveles de hemoglobina disminuyeron en los primeros 4 meses de tratamiento y alcanzaron un punto de estancamiento. Se interrumpe el tratamiento con INCIVO si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl.

Se debe controlar periódicamente la hemoglobina y anemia y durante el tratamiento con INCIVO (ver sección 4.4, Pruebas de laboratorio). Consulte en la Ficha Técnica de ribavirina las recomendaciones para la reducción de la dosis de ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

Si se observa una disminución de la hemoglobina de más de 2 g/dl, se debe suspender el tratamiento con INCIVO y se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina.

ANTICOAGULANTES		
warfarina	↑ o ↓ warfarina modulación de enzimas metabólicas	Se recomienda supervisar el cociente internacional normalizado (INR) cuando la warfarina se administra conjuntamente con telaprevir.
dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprevir efecto en el transporte mediado por P-gp en el intestino	Se recomienda precaución y un seguimiento analítico y clínico.
ANTIEPILEPTICOS		
carbamazepina*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,58-0,79) C _{max} 0,79 (0,70-0,90) C _{min} 0,53 (0,44-0,65) ↔ carbamazepina AUC 1,10 (0,99-1,23) C _{max} 1,09 (0,98-1,21) C _{min} 1,10 (0,97-1,24) inducción del CYP3A por acción de carbamazepina, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir	La administración conjunta con carbamazepina está contraindicada.
fenitoína*	↓ telaprevir AUC 0,53 (0,47-0,60) C _{max} 0,68 (0,60-0,77) C _{min} 0,32 (0,25-0,42) ↑ fenitoína AUC 1,31 (1,15-1,49) C _{max} 1,27 (1,09-1,47) C _{min} 1,36 (1,21-1,53) inducción del CYP3A por acción de fenitoína, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir	La administración conjunta con fenitoína está contraindicada.
fenobarbital	↓ telaprevir ↑ o ↓ fenobarbital inducción del CYP3A por acción de fenobarbital, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir	La administración conjunta con fenobarbital está contraindicada.
ANTIDEPRESIVOS		
escitalopram*	↔ telaprevir ↓ escitalopram AUC 0,65 (0,60-0,70) C _{max} 0,70 (0,65-0,76) C _{min} 0,58 (0,52-0,64) mecanismo desconocido	Relevancia clínica desconocida. Es posible que haya que aumentar la dosis cuando se combina con telaprevir.
trazodona	↑ trazodona inhibición del CYP3A	La administración concomitante puede dar lugar a la aparición de acontecimientos adversos como náuseas, mareos, hipotensión y sincope. Se recomienda precaución cuando se administre trazodona conjuntamente con telaprevir, y debe considerarse una dosis menor de trazodona.
ANTIEMÉTICOS		
domperidona	↑ domperidona inhibición del CYP3A	Se debe evitar la administración conjunta de domperidona con INIVO (ver sección 4.4).
ANTIMICÓTICOS		
ketonazol*	↑ ketoconazol (200 mg) AUC 2,25 (1,93-2,61) C _{max} 1,75 (1,51-2,03)	Cuando sea necesaria su administración conjunta, no se recomienda la administración de dosis altas de itraconazol (> 200 mg/día) ni de ketoconazol (> 200 mg/día). Se recomienda precaución y un seguimiento clínico del paciente con itraconazol, posaconazol y voriconazol.
itraconazol		Se ha descrito prolongación del intervalo QT y torsade de Pointes con voriconazol y posaconazol. Se ha descrito prolongación del intervalo QT con ketoconazol (ver sección 4.4).
posaconazol		No se debe administrar voriconazol a pacientes que estén recibiendo telaprevir, salvo que la relación beneficio-riesgo justifique su empleo.
voriconazol	↑ voriconazol inducción del CYP3A	Debido a los distintos enzimas que participan en el metabolismo del voriconazol, es difícil predecir la interacción con telaprevir.
ANTIGOTOSOS		
colchicina	↑ colchicina inhibición del CYP3A	Los pacientes con insuficiencia renal o hepática no deben de tomar colchicina con INIVO, debido al riesgo de toxicidad de colchicina. En los pacientes con función renal y hepática normal, se recomienda la interrupción del tratamiento con colchicina, o bien seguir un curso limitado de tratamiento con colchicina a dosis reducidas.
ANTIPSICOTICOS		
quetiapina	Debido a que telaprevir inhibe el CYP3A, es esperable que las concentraciones de quetiapina aumenten.	La administración concomitante de INIVO y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma.
ANTIMICOBACTERIANOS		
rifabutina	↓ telaprevir ↓ rifabutina inducción del CYP3A por acción de rifabutina, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir	Telaprevir puede ser menos eficaz debido a concentraciones disminuidas. No se recomienda el uso concomitante de rifabutina y telaprevir.
rifampicina*	↓ telaprevir AUC 0,08 (0,07-0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ rifampicina inducción del CYP3A por acción de rifampicina, e inhibición del CYP3A por acción de telaprevir	La administración conjunta de rifampicina con telaprevir está contraindicada.
BENZODIAZEPINAS		
alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Relevancia clínica desconocida.
midazolam	↑ midazolam (intravenoso) AUC 1,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	La administración conjunta se debe hacer en un contexto que asegure la supervisión clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada.
administrado por vía parenteral*	↑ midazolam (por vía oral) AUC 0,96 (7,75-10,35) C _{max} 2,84 (2,52-3,25)	Se debe considerar la reducción de la dosis de midazolam administrado por vía parenteral, sobre todo si se administra más de una dosis de midazolam.
midazolam oral*		La administración conjunta de midazolam o triazolam por vía oral y telaprevir está contraindicada.
triazolam oral	↑ triazolam inhibición del CYP3A	
zolpidem (sedante no benzodiazepínico)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mecanismo desconocido	Relevancia clínica desconocida. Es posible que haya que aumentar la dosis de zolpidem para mantener la eficacia.
ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO		
amlodipino*	↑ amlodipino AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) inhibición del CYP3A	Se debe usar con precaución y considerar una reducción de la dosis de amlodipino. Se recomienda supervisión clínica.
diltiazem	↑ antagonistas de los canales de calcio inhibición del CYP3A y/o efecto en el transporte mediado por P-gp en el intestino	Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente.
felodipino		
nicardipino		
nifedipino		
nisoldipino		
verapamilo		
CORTICOSTEROIDES		
sistémicos	↓ telaprevir inducción del CYP3A	El uso concomitante puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico de telaprevir. Por lo tanto, se recomienda usar con precaución esta combinación o considerar otras alternativas.
dexametasona		
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
bosentan	↑ bosentan ↓ telaprevir inducción de CYP3A por acción del bosentan, e inhibición del CYP3A y polipeptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) por acción de telaprevir	Se recomienda precaución y supervisión clínica.
ANTIRRETROVIRALES: INHIBidores DE LA PROTEASA (IPs)		
atazanavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,80 (0,76-0,85) C _{max} 0,79 (0,74-0,84) C _{min} 0,85 (0,75-0,98) ↑ atazanavir AUC 1,17 (0,97-1,43) C _{max} 0,85 (0,73-0,98) C _{min} 1,85 (1,40-2,44) inhibición del CYP3A por acción de telaprevir	Se recomienda un seguimiento clínico y analítico por si aparece hiperbilirrubinemia (ver sección 4.4).
darunavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,65 (0,61-0,69) C _{max} 0,64 (0,61-0,67) C _{min} 0,68 (0,63-0,74) ↓ darunavir AUC 0,60 (0,57-0,63) C _{max} 0,60 (0,56-0,64) C _{min} 0,58 (0,52-0,63) mecanismo desconocido	No se recomienda la administración concomitante de darunavir/ritonavir con telaprevir (ver sección 4.4).
fosamprenavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) ↓ amprenavir AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) mecanismo desconocido	No se recomienda la administración simultánea de fosamprenavir/ritonavir con telaprevir (ver sección 4.4).
lopinavir/ritonavir*	↓ telaprevir AUC 0,46 (0,41-0,52) C _{max} 0,47 (0,41-0,52) C _{min} 0,48 (0,40-0,56) ↔ ritonavir AUC 1,06 (0,96-1,17) C _{max} 0,96 (0,87-1,05) C _{min} 1,14 (0,96-1,36) mecanismo desconocido	No se recomienda la administración simultánea de lopinavir/ritonavir con telaprevir (ver sección 4.4).
ANTIRRETROVIRALES: INHIBidores DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		
efavirenz*	↓ telaprevir 1,125 mg cada 8 horas (relativo a 750 mg cada 8 horas) AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ etravirón (+ TVR 1,125 mg cada 8 horas) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) inducción del CYP3A por acción del efavirenz.	Si se administra conjuntamente, se debe utilizar telaprevir 1,125 mg cada 8 horas (ver sección 4.4).
tenofovir disoproxil fumarato*	↔ telaprevir AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofovir AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) efecto en el transporte mediado por P-gp en el intestino	Se recomienda aumentar la supervisión clínica y analítica (ver sección 4.4).
abacavir zidovudina	No estudiado.	No se puede descartar un efecto de telaprevir sobre las UDP-glucuroniltransferasas y esto puede afectar los concentraciones plasmáticas de abacavir o zidovudina.
etravirina*	↓ telaprevir 750 mg cada 8h AUC 0,84 (0,71-0,98) C _{max} 0,90 (0,79-1,02) C _{min} 0,75 (0,61-0,92) ↔ etravirina (+ TVR 750 mg cada 8h) AUC 0,94 (0,85-1,04) C _{max} 0,93 (0,84-1,03) C _{min} 0,97 (0,86-1,10) inducción del CYP3A por acción del etravirina.	Si se administran conjuntamente, no se requiere ajustes de dosis.
rilpivirina*	↓ telaprevir 750 mg cada 8h AUC 0,95 (0,76-1,18) C _{max} 0,97 (0,79-1,21) C _{min} 0,89 (0,67-1,18) ↑ rilpivirina (+ TVR 750 mg cada 8h) AUC 1,78 (1,44-2,20) C _{max} 1,49 (1,20-1,84) C _{min} 1,93 (1,55-2,41)	Si se administran conjuntamente, no se requiere ajustes de dosis.
INHIBidores DE LA INTEGRASA		
raltegravir*	↔ telaprevir AUC 1,07 (1,00-1,15) C _{max} 1,07 (0,98-1,16) C _{min} 1,14 (1,04-1,26) ↑ raltegravir AUC 1,31 (1,03-1,67) C _{max} 1,26 (0,97-1,62) C _{min} 1,78 (1,26-2,53)	Si se administran conjuntamente, no se requieren ajustes de dosis.
INHIBidores DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
atorvastatina*	↑ atorvastatina AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) inhibición del CYP3A y OATPs por telaprevir	La administración conjunta de atorvastatina y telaprevir está contraindicada (ver sección 4.3).
fluvastatina pitavastatina pravastatina rosuvastatina	↑ estatina inhibición del CYP3A y OATPs por telaprevir	Se recomienda precaución y supervisión clínica del paciente. Consulte la sección 4.3 para los inhibidores de la HMG-CoA reducasa que están contraindicados con INIVO.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES/ESTRÓGENOS		
etinilestadiol* noretindrona*	↓ etinilestadiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretindrona AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mecanismo desconocido	Cuando se administran anticonceptivos hormonales concomitantemente con telaprevir, se deben utilizar otros métodos anticonceptivos adicionales no hormonales. Se debe supervisar clínicamente a los pacientes que usan estrogenos como tratamiento hormonal sustitutivo para detectar signos de deficiencia estrogénica. Ver secciones 4.4 y 4.6.
AGONISTAS BETA INHALADOS		
salmeterol	↑ salmeterol inhibición del CYP3A	No se recomienda la administración conjunta de salmeterol y telaprevir. La combinación puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal (ver sección 4.4).



**Una curación* más cómoda está
en sus manos,
para los pacientes con Hepatitis C, genotipo G1**

AHORA, 2 VECES AL DÍA ⁽¹⁾

RVS



* Curación definida como RVS (ARN-VHC indetectable en la semana 24 tras el fin de tratamiento)

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Bibliografía: 1. Ficha técnica de Incivo®.

PHE51000114/0001 Enero 2014