

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

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 Haym 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

GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

SUMARIO

Volumen 38, Especial Congreso 1, Febrero 2015

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

Comunicaciones orales

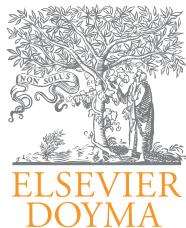
Sesión Oral 1	1
Sesión Oral 2	5
Sesión Oral 3	9
Sesión Oral 4	13
Sesión Oral 5	17
Sesión Oral 6	21

Pósters

Básica	25
Carcinoma hepatocelular	32
Complicaciones de la cirrosis	39
Enfermedad hepática por depósito de grasa	55
Enfermedades colestásicas	59
Hepatitis víricas	60
Miscelánea	83
Trasplante hepático	88

Índice de autores

94



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

Sesión Oral 1

Moderadores: Inmaculada Fernández (Madrid) y Pau Sancho (Barcelona)

EL ESTUDIO METABÓLOMICO SÉRICO REVELA 2 METABOLITOS PREDICTORES DE LA RESPUESTA AGUDA DEL GRADIENTE DE PRESIÓN PORTAL AL TRATAMIENTO B-BLOQUEANTE EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL

E. Reverter Segura^a, J.J. Lozano^b, C. Alonso^c, A. Berzigotti^a, S. Seijo^a, F. Turon^a, M.L. Martínez-Chantar^d, J.M. Mato^d, V. Hernández-Gea^a, J. Bosch^a y J.C. García-Pagán^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Unidad de Hígado, IMDIM, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERehd, Barcelona.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHED). ^cOWL Genomics, Bizkaia. ^dCIC bioGUNE, Bizkaia.

Objetivos: La hipertensión portal (HTP) es responsable de las complicaciones propias de la cirrosis: ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices. Un descenso del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) superior al 10% tras la administración aguda de propranolol (paciente respondedor) se asocia a un menor riesgo de aparición de estas complicaciones y a un mejor pronóstico. Sin embargo, sólo parte de los pacientes son respondedores al propranolol y no disponemos de marcadores no invasivos que permitan identificarlos, por lo que se requiere el estudio invasivo del GPVH. El presente estudio evalúa la posible existencia de un perfil metabólico en suero de pacientes con cirrosis e hipertensión portal, que permita predecir qué pacientes presentan una buena respuesta hemodinámica a la administración aguda de propranolol.

Métodos: 40 pacientes con cirrosis (Child-Pugh A/B/C = 21/12/7) con GPVH = 10 mmHg en los que se evaluó la respuesta a la administración aguda de propranolol fueron incluidos de forma prospectiva. Se realizaron mediciones del GPVH y presiones cardio-pulmonares en condiciones basales y a los 20 minutos de administrar propranolol i.v. (0,15 mg/kg). Se realizó un análisis metabólico dirigido (targeted) de muestras de suero mediante UPLC-MS (ultra-performance liquid chromatography coupled to mass spec-

trometry; 562 metabolitos), determinando de forma semicuantitativa aminoácidos y distintas clases de lípidos (glicerolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, ácidos grasos y ácidos biliares). La mejor combinación de metabolitos predictora de la respuesta a propranolol se obtuvo mediante regresión logística por pasos a partir del subconjunto de metabolitos con un valor de $p < 0,1$. Se estudiaron además las variables clínicas basales que pudieran asociarse a la respuesta a propranolol.

Resultados: 25 de los 40 pacientes (63%) fueron respondedores a propranolol. El análisis metabólico reveló la presencia de 65 metabolitos significativamente diferentes entre respondedores y no respondedores. El modelo resultante por regresión logística incluyó dos metabolitos de naturaleza lipídica (MEPE15-glicerofosfolípido y SphLip33-esfingolípido) y mostró una buena capacidad predictiva de la respuesta a propranolol ($AUC = 0,872$, $IC = 0,754-0,989$), así como una gran robustez tras cross-validation interna (AUC promedio 0,841). El modelo resultante tenía una especificidad de 80%, sensibilidad de 84%, VP Positivo de 88% y VP negativo de 75% para identificar pacientes respondedores, con una likelihood ratio positiva de 4,2 y negativa de 0,2. La inclusión de variables clínicas no logró mejorar la precisión diagnóstica del modelo.

Conclusiones: La determinación de 2 metabolitos lipídicos en suero permite predecir con buenas especificidad y sensibilidad los pacientes respondedores a la administración aguda de propranolol, por lo que su determinación puede representar un método útil para la identificación no invasiva de estos pacientes.

WEIGHT LOSS INTENSITY IS STRONGLY ASSOCIATED TO IMPROVEMENT OF HISTOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AFTER 52 WEEKS OF LIFESTYLE MODIFICATION

E. Vilar Gómez^a, M. Romero-Gómez^b, M. Diago-Madrid^c, L. Calzadilla-Bertot^a, A. Yasells García^a and Y. Martínez Pérez^a

^aNational Institute of Gastroenterology, Havana, Cuba. ^bUnit for the Clinical Management of Digestive Diseases, Valme University Hospital, Sevilla. ^cValencia General Hospital, Department of Gastroenterology, Valencia.

Introduction and objectives: The effect of weight loss (WL) intensity on different histological features of nonalcoholic steato-

hepatitis (NASH) remains unclear. Thus, we evaluated the effect of different cutoffs of WL percentage on individual histological parameters in patients with NASH treated with lifestyle changes during 52 weeks.

Methods: This was a prospective study performed in 293 subjects with histologically proven NASH treated in clinical practice with low-fat hypocaloric diet and increased physical activity for 52 weeks. At baseline, patients were classified as having definite NASH and excluded those with borderline NASH and cirrhosis. NAFLD activity score (NAS) and their components, and fibrosis score were computed. A paired liver biopsy at 52 weeks was performed to determine a minimum two-point improvement in NAS or NASH resolution without fibrosis impairment. Furthermore, changes on individual components of NAS and fibrosis were recorded. A blinded central review of biopsies was performed by two experienced pathologist. At the end of 52 weeks, patients were stratified in subgroups according to different weight loss percentage cutoffs (< 1%, 1-3%, 3-5%, 5-7%, 7-10% and > 10%).

Results: A total of 261 patients underwent paired biopsies. A significant WL > 7% was achieved in 54 of 293 patients. Although NAS improvement and resolution were observed in all subgroups with WL, these were more remarkable in those with WL > 7%, however, no significant differences were detected between those with WL between 7-10% (72% and 83%, respectively) and > 10% (88% and 83%, respectively). While subjects with WL > 7% experienced higher rates of ballooning and lobular inflammation improvement, these were similar for those achieving between 7-10% (88% and 86%, respectively) or > 10% (96% and 90%, respectively). Mild reductions in the weight were associated with notable steatosis improvement, thus, patients with 3-5% of WL showed 65% of steatosis improvement. Of the 29 individuals with WL > 10%, 13 (45%) and 12 (42%) reduced the portal inflammation and fibrosis scores. No significant difference in these parameters were seen across the subgroups with WL < 10%.

Conclusions: The intensity of weight loss induced by lifestyle changes is strongly associated to the grade of improvement of histological features of NASH. A weight loss > 7% has a positive impact in most of the histological parameters; however, > 10% is necessary to induce fibrosis and portal inflammation improvements.

NIVELES ELEVADOS DE DNA EN PLASMA DE PACIENTES CON NASH Y DISMINUCIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO EN RATONES DEFICIENTES EN TLR9 EN KUPFFER CELLS

I. García-Martínez^a, Y. Chen^a, X. Ouyang^a, N. Santoro^b, M.J. Shlomchik^c y W.Z. Mehal^a

^aYale University, Section of Digestive Diseases, Department of Internal Medicine, New Haven, CT, USA. ^bYale University, Section of Endocrinology, Department of Pediatrics, New Haven, CT, USA. ^cUniversity of Pittsburgh, Department of Immunology, PA, USA.

Introducción: El receptor TLR9 es importante en la esteatosis hepática e inflamación en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Sin embargo el requerimiento celular para la expresión de TLR9 y la presencia de su ligando no han sido estudiados. Los objetivos de este estudio fueron, caracterizar el papel celular de TLR9 en NASH, identificar la presencia de ligandos de TLR9 (DNA) y probar la habilidad de antagonistas de TLR9 para reducir NASH.

Métodos: Ratones wild-type (WT), TLR9 KO (TLR9^{-/-}), y TLR9 KO en Kupffer cells (KC) (TLR9^{floxLysCre}) de 8 semanas de edad fueron alimentados con dieta regular (chow) o high-fat diet (HFD) durante 12 semanas. Se monitorizó la ingesta de comida y el peso corporal semanalmente. Al final del estudio se midieron: peso del hígado, ALT en plasma, TG en hígado, índice NAFLD (esteatosis, ballooning, inflamación) y la expresión de IL1-β, IL-6, TNF-α mediante q-PCR. Se incluyó en el estudio plasma de 4 grupos de pa-

cientes: Grupo 1. Lean (n = 19); Grupo 2. Obese normal ALT (n = 19), Grupo 3. Obese high ALT (n = 9) y Grupo 4. NASH (n = 10). En ratones y pacientes el DNA total circulante fue medido mediante Picogreen Assay y estimulación de TLR9 Hekblue reporter cells; y el DNA mitocondrial (mtDNA) por la expresión del gen mt-ATP6 mediante q-PCR. Se injectó un antagonista de TLR9 en ratones WT una vez por semana subcutáneamente durante 12 semanas. Se midieron: ALTs en plasma, índice NAFLD y expresión de marcadores inflamatorios (IL1-β, IL-6, TNF-α).

Resultados: HFD indujo ganancia de peso, esteatosis hepática e inflamación en todos los ratones. No hubo diferencias en la ingesta de comida entre todos los grupos en HFD. Comparado con los ratones WT, los ratones TLR9^{-/-} y TLR9^{floxLysCre} en HFD presentaron menor peso corporal (WT 45g, TLR9^{-/-} 41 g, TLR9^{floxLysCre} 32,5 g), menor peso del hígado (2,12 g, 1,94 g, 1,29 g), menores niveles de ALTs en plasma (123,3 U/L, 57,6 U/L, 47,7 U/L) y menores niveles de TG en hígado (146,9 mg/g, 25,2 mg/g, 14,5 mg/g). Además los ratones TLR9^{-/-} y TLR9^{floxLysCre} en HFD presentaron menor esteatosis, ballooning e inflamación así como una menor expresión hepática de IL1-β, IL-6 y TNF-α que los ratones WT. El plasma de los ratones en HFD y de los pacientes con NASH presentó mayor actividad de TLR9 HEK cells, mayores niveles de DNA circulante, y mayores niveles de mtDNA comparado con ratones WT y pacientes control, respectivamente. Los ratones en HFD y tratados con el antagonista de TLR9 presentaron menos esteatosis, inflamación y menores niveles de ALT.

Conclusiones: Este estudio muestra el papel crucial de TLR9 en KC en NASH, la presencia de altos niveles de DNA circulante en plasma de ratones y pacientes con NASH y la relevancia clínica del uso de antagonistas de TLR9 como intervención terapéutica para esta enfermedad.

LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS (PERFORMANCE STATUS 0 VS 1) DETERMINA EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON SORAFENIB

M. Varela^a, M. Reig^b, C. Álvarez-Navascués^a, A. Forner^b, V. Cadahía-Rodrigo^a, A. Díaz^b, M.L. González-Díéguez^a, N. Llarch^b, M. Rodríguez^a y J. Bruix^b

^aSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^bBCLC, Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción y objetivos: La mayoría de los estudios que evalúan el impacto del sorafenib en el carcinoma hepatocelular (CHC) incluyen un amplio espectro de pacientes en cuanto a carga tumoral y función hepática, y habitualmente negligen el valor de los síntomas (Performance Status, PS). El objetivo de nuestro trabajo fue analizar el peso relativo del índice Child-Pugh y de los síntomas al inicio del tratamiento con sorafenib y su relación con la supervivencia (SV) en una cohorte de pacientes que cumplen los criterios recomendados para este tratamiento.

Métodos: Estudio prospectivo en dos cohortes de pacientes independientes que incluye 207 pacientes con cirrosis compensada Child-Pugh A (n = 181)/B 7 (n = 26); BCLC-B (n = 91) y BCLC-C (n = 116) que iniciaron sorafenib entre marzo-2008 y julio-2011. El 39% presentaba invasión vascular y el 21% enfermedad extrahepática. Según el centro de procedencia se dividieron en cohorte de entrenamiento (CE, n = 143) y cohorte de validación (CV, n = 64). Se excluyeron los pacientes sin cirrosis, con síntomas PS > 1 y aquellos con cirrosis descompensada (Child-Pugh > 7). Se analizaron las características basales en ambas cohortes y el peso relativo del Child-Pugh y del PS en la SV de los pacientes.

Resultados: La duración media del tratamiento con sorafenib y la mediana de SV fue respectivamente de 6,7 y 11,7 meses en la

CE y de 8,2 y 16,4 meses en la CV. El PS fue el único factor predictivo de SV en ambas cohortes [PS 0 vs PS 1 [HR 1,86 (1,12-3,1) p = 0,017 en la CE y HR 2,97 (1,73-5,11) p < 0,001 en la CV]. La SV de acuerdo a PS fue: PS 0 = 13,1 vs PS 1 = 5,4 meses; p < 0,001 en la CE, y PS 0 = 21,1 meses vs PS 1 = 5,9 meses; p = 0,001 en la CV. Por el contrario, la carga tumoral, parámetros bioquímicos o AFP no mostraron valor pronóstico independiente. Así, la mediana de SV no fue distinta según la puntuación de Child-Pugh ni en la CE [CP A 12,1 meses y CP B7 10,9 meses (p = 0,215)] ni en la CV (p = 0,411). El análisis del impacto del PS en el subgrupo de pacientes con CHC avanzado BCLC-C (enfermedad extrahepática y/o invasión vascular, Child-Pugh A/B7 y síntomas PS 0/1) mostró diferencias significativas en la SV entre "BCLC-C, Child-Pugh A, PS 0" y "BCLC-C, Child-Pugh A, PS 1" [CE: 9,9 vs 5,4 meses; CV: 20,5 vs 5,9 meses, p = 0,002] y entre "BCLC-C, Child-Pugh B, PS 0" y "BCLC-C, Child-Pugh B, PS 1" [CE: 17,9 vs 5,9 meses; CV: 3,9 vs 3,4 meses, p < 0,001]. La presencia de ascitis controlada con diuréticos al momento de iniciar sorafenib no modificó la SV (p = 0,593).

Conclusiones: La distinción entre PS0 y PS1 es fundamental para la predicción pronóstica en pacientes con CHC y función hepática conservada que inician sorafenib. Por el contrario, Child-Pugh no tiene capacidad predictiva. Por tanto, agrupar PS 0 y 1 es clínicamente erróneo y su diferenciación es crucial para informar a los pacientes y diseñar/analizar estudios clínicos.

PRIMEROS DATOS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA POR USO COMPASIVO DE SOFOSBUVIR, SIMEPREVIR Y DACLATASVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS CON RECIDIVA VHC: EXPERIENCIA DEL REGISTRO HEPATIC

M. Prieto Castillo^a, M.C. Londoño^b, J.M. Pascasio Acevedo^c, M. Salcedo Plaza^d, J. Crespo García^e, J.L. Montero^f, I. Baños Pérez^g, I. Fernández Vázquez^h, C. Vinaixa^a, C. Fernández Carrillo^g, J.L. Calleja Panero^g y X. Forns Bernhardt^b

^aHospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. ^bHospital Clínic, Barcelona. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^dHospital Gregorio Marañón, Madrid. ^eHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^fHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^gHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Madrid. ^hHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción y objetivos: Los antivirales de acción directa (AAD) se han convertido en el tratamiento de elección de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). Tras los estudios fase III, recientemente se han comenzado a utilizar sofosbuvir (SOF), simeprevir (SIM) y daclatasvir (DCV) en diversas combinaciones en nuestro país. El objetivo de este trabajo es analizar la experiencia inicial con estos nuevos tratamientos en pacientes trasplantados hepáticos (TH) en la práctica clínica real a nivel nacional.

Métodos: HepatiC es un registro multicéntrico y monitorizado de la AEEH que incluye pacientes con VHC tratados con AAD. Se han seleccionado 106 pacientes TH con recidiva posttrasplante del VHC, tratados con régimen compasivo. Se exploran las características basales más importantes y los datos de seguridad y eficacia en términos de respuesta virológica sostenida a la semana 4 postratamiento (RVS4).

Resultados: El 89% tenía G1 y el resto, G3/4. El 30% tenía recidiva colestásica y el 34% tenía fibrosis F4. El 26% tenía ascitis en el momento del tratamiento (mediana de MELD de 12, 6-31). El 69% había sido tratado previamente, incluyendo nuevos AAD (5%). Grupos de tratamiento: SOF/PR (n = 16), SOF/R (n = 52), SOF/DCV ± R (n = 28), SIM/DCV ± R (n = 10). De los 106 pacientes existen datos de SVR4 en 46 pacientes. A la espera de los datos completos, la RVS4 global fue del 80%. La RVS4 por grupos fue SOF/PR: 89% (8/9), SOF/R: 72% (21/29), SOF/DCV ± R: 100% (6/6), SIM/DCV ± R: 100% (1/1). No se hallaron diferencias de SVR4 entre los pacientes con

recidiva colestásica y el resto (88,2% vs 71%, p = 0,284). De los pacientes con F4, aquellos descompensados tenían menor RVS4 que los compensados (56% vs 88%, p < 0,05). Los niveles séricos de albúmina y bilirrubina mejoraron significativamente tras el tratamiento (Alb: 3,4 vs 4 g/dL, p < 0,001; Bil: 1,8 vs 1 mg/dL, p < 0,001); no así las plaquetas (88 vs 107 × 10⁹/L, p = 0,207). En cuanto a seguridad, el 36% de los pacientes tuvo efectos adversos graves (EAG) durante el tratamiento, la mayoría por anemia que requirió transfusión (22/38, 58%). Los pacientes con ribavirina tuvieron más necesidad transfusional (24% vs 5%, p < 0,05). No se observó asociación entre uso de interferón y EAG (38% vs 36%, p = 0,785); si bien este grupo es pequeño (n = 16). Se registraron 8/106 (8%) casos de infecciones grado 3-4 durante el tratamiento. Sin embargo, sólo 7/106 (7%) pacientes requirieron interrupción precoz por EAG.

Conclusiones: Los primeros datos en práctica clínica real muestran que los nuevos AAD tienen alta RVS4 y mejoran la función hepática en una población difícil como son los receptores de TH. Aunque sigue habiendo efectos adversos graves, la interrupción del tratamiento se realizó en una escasa proporción de pacientes. Se presentarán los datos completos de SVR12 en la próxima reunión de la AEEH, incluyendo SOF + DCV y SIM + DCV con o sin ribavirina y 12 vs 24 semanas.

ENSAYO CLÍNICO PILOTO DE FASE 1-2 EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA TRATADOS CON CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES DE MÉDULA ÓSEA AUTÓLOGA

D. D'Avola^a, V. Fernández-Ruiz^b, F. Carmona de la Torre^c, M. Méndez^b, F. Prosper^d, E. Andreu^d, J.I. Herrero^a, M. Iñarrairaegui^a, C. Fuertes^c, J.I. Bilbao^e, B. Sangro^a, J. Prieto^{a,b} y J. Quiroga^a

^aClinica Universidad de Navarra, Unidad de Hepatología y Ciberehd, Pamplona. ^bCentro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Departamento de Hepatología y Terapia Génica, Pamplona. ^cClinica Universidad de Navarra, Unidad de Hepatología, Pamplona. ^dClinica Universidad de Navarra, Área de Terapia Celular, Pamplona. ^eClinica Universidad de Navarra, Radiología, Pamplona.

Introducción: Los resultados de estudios realizados en modelos animales de hepatopatías agudas y crónicas sugieren que las células progenitoras endoteliales (EPC) de origen medular favorecen la regeneración hepática y mejoran la supervivencia.

Objetivos: Los objetivos de este ensayo clínico piloto de fase 1-2 fueron evaluar seguridad (objetivo principal), eficacia y factibilidad (objetivos secundarios) del tratamiento con EPC de médula ósea autóloga en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

Métodos: El ensayo clínico fue aprobado por el CEIC de Navarra y por la AEMPS. Se incluyeron pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B = 8) en quienes se realizó una extracción de sangre medular (50 mL) para diferenciación, expansión y selección en cultivo de EPC, de acuerdo con el protocolo de producción anteriormente comunicado y aprobado por la AEMPS. El producto final se resuspendió en un volumen final de 50 ml y se infundió en arteria hepática mediante arteriografía. Se analizaron los sobrantes de los cultivos del día de la administración de las células obtenidas para medir su capacidad de producir citoquinas y factores de crecimiento como VEGF, HGF, IGF-1, EGF, IL-6 y SDF-1. El periodo de seguimiento clínico, analítico y radiológico fue de un año.

Resultados: Entre mayo 2011 y septiembre de 2013 se evaluaron 14 pacientes cirróticos (Child-Pugh 9, 8-11; MELD 17, 8-27). En 12 de ellos se realizó la extracción de sangre medular. La obtención de EPC y su administración fue posible en el 91% (n = 11). De los 11 pacientes, 3 fallecieron los días 25 (peritonitis bacteriana esponta-

nea), 85 (insuficiencia hepática) y 166 (neumonía). No se observaron acontecimientos adversos graves en relación con los procedimientos ni con el tratamiento en estudio durante todo el seguimiento. En los pacientes tratados se obtuvo una mejoría transitoria y significativa del índice INR (tiempo de protrombina) ($p = 0,01$) y del MELD score en los primeros 3 meses de seguimiento. Asimismo se observó una mejoría del gradiente de presión venosa hepática (HVPG) en 5 de los 9 pacientes en que se midió al tercer mes de seguimiento ($p \text{ ns}$). Las células de los pacientes en que observó mejoría del HVPG tienden a producir mayores cantidades de VEGF y HGF y menores cantidades de IL-6 ($p \text{ ns}$). En los pacientes en que mejoraron los índices de función hepática hay una tendencia a una mayor producción de IGF-1 y HGF y una producción más baja de IL-6 ($p \text{ ns}$).

Conclusiones: El tratamiento con EPC en pacientes con cirrosis descompensada es seguro y factible y podría tener efectos beneficiosos en la cirrosis hepática. Uno de los potenciales mecanismos implicados podría ser la capacidad de estas células para producir factores de hepatoprotección.

IDENTIFICACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON ELEVACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICOS EN POBLACIÓN GENERAL MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS

L. Caballeria^a, G. Casals^b, A. Alumà^c, L. Rodríguez^d, G. Pera^d, M. Navasa^e, R. Planas^f, P. Ginès^e y W. Jiménez^{b,g}

^aEAP Premià, USR Metropolitana Nord, IDIAP J Gol, CIBEREHD, Barcelona. ^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic de Barcelona. ^cLaboratori Clínic Barcelonès Nord i Vallès Oriental, Barcelona. ^dUSR Metropolitana Nord, IDIAP J. Gol, CIBEREHD, Barcelona. ^eServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^fServicio de Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBEREHD, Badalona. ^gDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona.

Introducción: Un porcentaje desconocido de individuos en la población general presenta fibrosis hepática. La elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST o GGT) es un hallazgo poco específico que obliga a profundizar en el estudio. Hasta hace pocos años, la biopsia hepática era la única herramienta disponible para el diagnóstico de fibrosis. Más recientemente, la elastografía hepática (Fibroscan) se muestra como una técnica útil y no invasiva. No obstante, no está

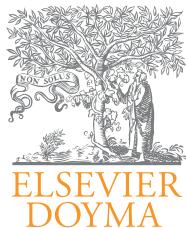
disponible en los centros de atención primaria. Los métodos serológicos directos, igualmente no invasivos, posibilitan en cambio una mejor accesibilidad. El valor de estos marcadores en población aparentemente sana con elevación aislada de enzimas hepáticas no ha sido evaluado.

Objetivos: Evaluar la utilidad de ELF (Enhanced Liver Fibrosis Test) como marcador serológico de fibrosis y su correlación con Fibroscan en población aparentemente sana con hallazgo de enzimas hepáticos elevados.

Métodos: Se incluyeron en el estudio pacientes con elevación de enzimas hepáticas (ALT y/o AST y/o GGT) procedentes del estudio poblacional "Deteción precoz de enfermedades crónicas del hígado en población adulta aparentemente sana (PI11/02657)" adscritos a los equipos de atención primaria del Barcelonès Nord i Maresme. Se les practicó anamnesis, exploración física, Fibroscan, analítica general y se obtuvo suero para la determinación de ácido hialurónico, PIIINP (propéptido aminoterminal de procolágeno III) y TIMP1 (inhibidor tisular de metaloproteinasas 1) mediante inmunoensayo, calculándose el algoritmo ELF (ADVIA Centaur XP, Siemens Healthcare Diagnostics). Adicionalmente, se incluyeron 20 individuos sanos (10 hombres y 10 mujeres) sin elevación de enzimas hepáticas.

Resultados: De un total de 2.100 individuos consecutivos aparentemente sanos, 195 (9,3%) presentaron elevación de enzimas hepáticas. En total fueron 83 mujeres y 112 hombres de 56 ± 13 años. Estos pacientes presentaron un valor de ELF superior al grupo de individuos sanos ($9,21 \pm 0,06$ vs $8,84 \pm 0,13$; $p = 0,002$). Un total de 154 pacientes (82%) presentaron ausencia de fibrosis o fibrosis leve (Fibroscan = 7,6 kPa), 29 pacientes (15%) fibrosis moderada ($7,6 < \text{Fibroscan} < 13$ kPa) y 6 pacientes (3%) fibrosis grave (Fibroscan = 13 kPa). En estos grupos, se observaron diferencias significativas en los valores de ELF ($9,03 \pm 0,78$ vs $9,68 \pm 0,81$ vs $10,80 \pm 0,89$, respectivamente). Asimismo, ELF presentó una correlación (Spearman) significativa con Fibroscan en el conjunto de pacientes ($r = 0,35$; $p < 0,001$) y en los pacientes con fibrosis moderada o grave ($r = 0,50$; $p = 0,002$). El área bajo la curva ROC de ELF para el diagnóstico de fibrosis moderada (Fibroscan $> 7,6$ kPa) fue 0,76 (0,67-0,85) y para el diagnóstico de fibrosis grave (Fibroscan = 13 kPa) fue 0,94 (0,88-1,00).

Conclusiones: En los sujetos con elevación de enzimas hepáticas, ELF se muestra como un buen marcador bioquímico directo y no invasivo de fibrosis hepática y se correlaciona de forma significativa con Fibroscan.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

Sesión Oral 2

Moderadores: José Ignacio Herrero (Pamplona) y María Poca (Barcelona)

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF) NO ASOCIADO A INFECCIONES BACTERIANAS: CARACTÉRISTICAS, PRONÓSTICO Y RELEVANCIA DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA

C. Solé Martí^a, E. Solà^b, J. Fernández^a, M. Pavesi^c, A. Amorós^c, R. Moreau^d, R. Jalan^e, P. Angelí^f, F. Durand^d, T. Gustot^g, F. Saliba^h, M. Domenicaliⁱ, A. Gerbes^j, J. Wendon^k, C. Alessandria^l, W. Laleman^m, S. Zeuzemⁿ, J. Trebicka^a, M. Bernardiⁱ, V. Arroyo^a y P. Ginès^b

^aHospital Clínic, Unidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bHospital Clínic de Barcelona, Unidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSN). ^cData Management Centre, CLIF Consortium, Barcelona. ^dHôpital Beaujon, INSERM, Francia. ^eUCL, Royal Free Hospital, London, RU. ^fUniversity of Padova, Italia. ^gULB Hôpital Erasme, Bélgica. ^hHôpital Paul-Brousse, Francia. ⁱUniversity of Bologna, Italia. ^jUniversity of Munich, Alemania. ^kKing's College Hospital London, RU. ^lUniversity of Torino, Italia. ^mUniversity of Leuven, Bélgica. ⁿJ.W. Goethe University Hospital, Alemania.

^aUniversity of Bonn, Alemania.

Introducción: El “Acute-on-Chronic Liver Failure” (ACLF) es un síndrome muy prevalente y con elevada mortalidad. Con frecuencia se produce en contexto de una reacción inflamatoria desencadenada por una infección bacteriana. No obstante, en otros casos, el ACLF aparece sin que exista una infección bacteriana demostrable. Si bien se dispone de información sobre el ACLF relacionado con infecciones, la información con respecto a las características y el pronóstico del ACLF en ausencia de infección es muy limitada.

Objetivos: Investigar las características, evolución y supervivencia de los pacientes con ACLF no asociado a infección.

Métodos: Análisis de 302 pacientes con ACLF incluidos en el estudio multicéntrico europeo CANONIC del consorcio EASL-CLIF. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función de la presencia o ausencia de una infección bacteriana asociada (ACLF-infec-

y ACLF-noinfec, respectivamente). El diagnóstico de infección bacteriana se realizó por métodos convencionales.

Resultados: Dos terceras partes de los pacientes tenían ACLF-noinfec y sólo un tercio ACLF-infec (204 y 98, respectivamente). En 62% de los casos de ACLF-noinfec no se consiguió identificar ningún factor desencadenante de ACLF a pesar de buscarlo de forma intencionada. Las causas más frecuentes en el resto de pacientes fueron la ingesta alcohólica intensa y la hemorragia digestiva. La frecuencia de insuficiencia de los 6 órganos/sistemas que se evalúan en la definición de ACLF fue similar entre los dos grupos, excepto una frecuencia significativamente más elevada de insuficiencia circulatoria y pulmonar en pacientes con ACLF-infec. En pacientes con ACLF-noinfec los leucocitos así como los biomarcadores de inflamación como la PCR y el NGAL plasmático estaban elevados con respecto a los pacientes sin ACLF. El CLIF-ORGAN FAILURE Score y el CLIF-C ACLF score, dos clasificaciones para la evaluación de la gravedad del ACLF, fueron significativamente superiores en el grupo de ACLF-infec que en el de ACLF-noinfec. No obstante, el grupo de pacientes con ACLF-noinfec presentó una mortalidad similar a la de los pacientes del grupo ACLF-infec, próxima al 50% a los 3 meses. Las variables individuales predictivas de supervivencia en un análisis multivariado en pacientes con ACLF-noinfec fueron la insuficiencia circulatoria y la cifra de leucocitos. Existió una relación lineal entre la cifra de leucocitos y la probabilidad de mortalidad a los 3 meses.

Conclusiones: El ACLF no asociado a infecciones es frecuente y grave y en la mayoría de los casos no se identifica un factor precipitante. Existen signos de reacción inflamatoria sistémica, la intensidad de la cual es un factor predictivo de mortalidad. La investigación de la causa de esta respuesta inflamatoria anómala es importante para la identificación de posibles dianas terapéuticas.

LA PRESENCIA DE ARN DEL VHC RESIDUAL EN EXPLANTES HEPÁTICOS DE PACIENTES TRATADOS CON SOFOSBUVIR Y RIBAVIRINA EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO NO SE ASOCIA CON LA RECURRENCIA DE LA INFECCIÓN

M. Gambato^a, S. Pérez del Pulgar^a, N. Caro^a, C. Hedskog^b, J. Svarovskia^b, M.S. Paulson^b, J. Denning^b, M.C. Londoño^a y X. Forns^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bGilead Sciences, Foster City, CA, EEUU.

Introducción y objetivos: Sofosbuvir (Sovaldi™, SOF) y ribavirina (RBV) administrados en pacientes en lista de espera de transplante hepático (TH) con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular previenen la recurrencia de la infección por el VHC después del TH en el 70% de los individuos con ARN-VHC indetectable en el momento del TH. En este estudio se examina la presencia de ARN-VHC en muestras de explantes hepáticos recogidas durante el ensayo clínico (Curry et al, Gastroenterology 2014).

Métodos: Se recogieron muestras de explantes hepáticos de 38 pacientes sometidos a TH. Los pacientes recibieron tratamiento con SOF + RBV entre 3 y 52 semanas antes del TH. La presencia de ARN-VHC en tejido hepático se determinó mediante PCR cuantitativa a tiempo real, en experimentos realizados por triplicado. Como controles negativos se utilizaron 39 muestras de explantes hepáticos procedentes de pacientes no infectados por el VHC.

Resultados: En el análisis final se incluyeron 34 pacientes. Se detectó ARN-VHC en 23 de 34 (68%) explantes (rango 0,7-67.566 copias/ μ g), mientras que los 11 (32%) restantes fueron ARN-VHC negativos. No se detectó ARN-VHC en ninguno de los explantes utilizados como control negativo. La duración del tratamiento antiviral y el tiempo con ARN-VHC indetectable en suero antes del TH fueron significativamente inferiores en pacientes con ARN-VHC residual en el explante (16 y 7 semanas, respectivamente), comparados con aquellos cuyo explante era ARN-VHC negativo (24 y 13 semanas; $p = 0,037$ y $p = 0,045$, respectivamente). En cuanto a la respuesta al tratamiento con SOF + RBV, 24 de 34 pacientes (71%) alcanzaron una respuesta virológica sostenida después del TH y 10 (29%) presentaron una recurrencia de la infección por el VHC. En contra de lo esperado, se detectó ARN-VHC residual en 16 (68%) de los 24 respondedores y en 7 (70%) de los 10 pacientes que presentaron recurrencia de la hepatitis C ($p = 0,850$).

Conclusiones: SOF + RBV es un régimen eficaz para prevenir la recurrencia de la infección por el VHC después del TH. La presencia de ARN-VHC residual en los explantes no se correlaciona con la recurrencia de la hepatitis C después del TH. Estos datos sugieren la presencia de ARN-VHC no funcional (genomas incompletos o cepas virales con poca capacidad replicativa) en el contexto del tratamiento con un inhibidor de la polimerasa viral.

LA RESISTENCIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR A SORAFENIB ESTÁ MEDIADA POR CÉLULAS INICIADORAS DE TUMOR (STEM-CELL-LIKE CELLS)

V. Tovar^a, H. Cornellà^a, A. Moeini^a, S. Vidal^b, Y. Hoshida^c, D. Sia^{a,d}, J. Peix^a, C. Alsinet^a, I.M. Quetglas^a, M. Solé^a, J. Domingo-Doménech^b, A. Villanueva^c y J.M. Llovet^{a,c,e}

^aLaboratori de Recerca Translacional en Oncología Hepática, BCCLC, CIBERehd, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ^bDepartment of Pathology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ^cLiver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Department of Medicine, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ^dIstituto Nazionale dei Tumori, Milán, Italia. ^eInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción: Sorafenib es la única terapia sistémica aprobada para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. Tras un período de respuesta inicial la enfermedad progresó. Los mecanismos moleculares que subyacen a la resistencia adquirida son poco conocidos, dificultando el diseño de terapias en segunda línea.

Objetivos: Este estudio explora el papel de las células iniciadoras del tumor (T-ICs) en la resistencia a sorafenib y las vías de señalización implicadas en este proceso.

Métodos: Se exploraron los mecanismos de resistencia adquirida a sorafenib en un modelo xenograft murino de CHC ($n = 26$). Se

analizó: 1) el papel de T-ICs mediante ensayos de formación de hepatosferas in vitro y ensayos de tumorigénesis in vivo utilizando ratones NOD/SCID, 2) la activación de vías de señalización alternativas mediadoras de la resistencia 3) la eficacia antitumoral de un fármaco anti-FGF (brivanib) in vivo. Se realizaron estudios transcriptómicos (microarrays, Q-real time RT-PCR) y a nivel proteico (inmunohistoquímica). Mediante módulos de Gene Pattern se generó una firma genética de resistencia sorafenib que se testó en 2 cohortes independientes de pacientes con CHC ($n = 442$).

Resultados: Tras el desarrollo de resistencia adquirida a sorafenib en el 65% de ratones (mediana = 42 días) se observó un enriquecimiento significativo de T-ICs en tumores con resistencia adquirida a sorafenib (164 células necesarias para formar 1 tumor) vs tumores sensibles a sorafenib (13.400 céls) y a tumores control (1.292 céls), $p < 0,001$. Los tumores con resistencia adquirida presentaron activación de las vías de señalización IGF y FGF (FDR < 0,05). La firma de resistencia a sorafenib (175 genes) muestra enriquecimiento de firmas con características de célula progenitora y predice supervivencia en dos cohortes independientes de pacientes con CHC ($n = 223$ y $n = 219$) ($p < 0,05$). Esta firma se asocia a subclases moleculares de mal pronóstico clínico y tumores agresivos. El tratamiento de los tumores resistentes con un inhibidor de FGF (brivanib) vs sorafenib provocó la inhibición de la señalización de FGFR1, y retrasó el crecimiento tumoral.

Conclusiones: La resistencia adquirida a sorafenib está mediada por células iniciadoras de tumores enriquecidas con marcadores de célula progenitora y por la activación de la señalización IGF y FGF. La inhibición de estas vías beneficiaría a un subgrupo de pacientes que progresan durante el tratamiento con sorafenib.

IDENTIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE MEDIADORES ANGIOGÉNICOS RELACIONADOS CON LA PROGRESIÓN DE LA 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^c, J. García-Samaniego^d, A. Madejón^d, J.M. Ladero^e, F. Abad-Santos^f, P. Muñoz de Rueda^g, J. Salmerón^g, A. Martín-Algíbez^h, A.M. Aransayⁱ, L. García-Buey^a, J. Mendoza^a, Y. Real^a, L. González-Moreno^a, 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 Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

^dServicio de Digestivo, Hospital Carlos III & CIBERehd, Madrid.

^eServicio de Digestivo, 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, Granada. ^hServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁱPlataforma de Genotipado CicBioGUNE & CIBERehd, Bilbao. ^jUnidad de Hepatología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) & CIBERehd, Fundación Científica AECC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción: Durante el curso de la hepatitis crónica C (HCC) se produce una considerable alteración de la homeostasis vascular que comporta profundos cambios anatómicos y funcionales del hígado. Así, en función del estadio de la enfermedad, se observan diversos grados de inflamación, fibrosis y angiogénesis, que suponen un importante riesgo para el desarrollo de cirrosis y carcinoma

hepatocelular (CHC). No obstante, la progresión de la enfermedad es muy heterogénea entre los distintos pacientes, con un marcado componente genético. Por ello, el estudio de las variantes genéticas de los principales reguladores de la quiescencia vascular en relación a la evolución de la enfermedad puede ser determinante para el pronóstico y tratamiento de estos pacientes.

Objetivos: Estudiar y validar la influencia de polimorfismos genéticos de un único nucleótido (SNPs) de distintos factores, receptores y mediadores angiogénicos en el curso y pronóstico de la HCC.

Métodos: Tras el estudio de las bases de datos públicas (HapMap y NCBI, principalmente) se diseñó un array de genotipado que incluía 364 SNPs localizados en genes candidatos que codifican diversos factores, receptores y transductores de señalización angiogénica (Golden Gate Genotyping Assay, Illumina) para el estudio de su asociación con la evolución de la HCC. Además, se incluyeron 20 SNPs de factores angiogénicos, caracterizados previamente en relación a la progresión de la enfermedad ($p < 0,01$), para su validación independiente. Se genotiparon 384 pacientes con distintos estadios de fibrosis (F1-F3), cirrosis (F4) y CHC, todos ellos de etiología HCV. Las diferencias entre los siguientes estadios de la enfermedad, F0-1 vs F2-4, F0-1 vs CHC y F2-4 vs CHC, se analizaron con el programa PLINK.

Resultados: Se identificaron 13 SNPs, localizados en 8 genes distintos, asociados con la progresión de la HCC ($p < 0,01$): 5 SNPs se relacionaron con la evolución de F0-1 a CHC, 2 con la progresión a CHC (F2-4 vs CHC) y 6 con la presencia de fibrosis significativa (F0-1 vs F2-4). De forma interesante, 2 de estos últimos presentaron un valor de “ p ” inferior al obtenido tras la restrictiva corrección de Bonferroni ($pcB = 0,00013$). Además, estos 2 SNPs mantuvieron un importante nivel de significación estadística en la comparación entre pacientes con fibrosis leve y CHC, así como en otras comparaciones realizadas entre los distintos estadios de progresión de la HCC. Asimismo, se pudieron validar en esta cohorte de pacientes 4 de los 20 SNPs previamente relacionados con progresión de la HCC: 1 de ellos con la evolución tanto a fibrosis significativa (F0-1 vs F2-4) como a CHC (F2-4 vs CHC), 2 en relación a fibrosis significativa (F0-1 vs F2-4) y otro asociado a CHC (F2-4 vs CHC).

Conclusiones: La influencia de las variantes genéticas caracterizadas y validadas en la progresión de la HCC a CHC puede constituir una valiosa herramienta para el pronóstico de los pacientes con HCC y diagnóstico precoz del CHC.

EL TRATAMIENTO PROLONGADO CON BEZAFIBRATO Y ÁCIDO URSODEOXICÓLICO ES INSUFICIENTE PARA EVITAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA MÁS AVANZADA

A. Reig, P. Sesé y A. Parés

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

Introducción y objetivos: En los últimos años se ha observado que el tratamiento con fibratos es eficaz para normalizar la bioquímica en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) y respuesta insuficiente al ácido ursodeoxicólico (AUDC). Sin embargo, no existen datos consistentes en relación a la respuesta a largo plazo, por lo cual el objetivo ha sido evaluar los efectos del tratamiento combinado de AUDC y bezafibrato durante un tiempo prolongado.

Métodos: 48 pacientes (45 mujeres) con CBP tratados con AUDC durante un promedio 9 años y con persistencia de fosfatases alcalinas (FA) elevadas ($> 1,5$ veces la normalidad). A estos pacientes se les añadió tratamiento con bezafibrato 400 mg/d y se observó la respuesta terapéutica y las características iniciales, cambios clínicos y bioquímicos así como el pronóstico tras el tratamiento prolongado. La respuesta terapéutica completa se definió como normalización de FA.

Resultados: Tras una mediana de 38 meses de tratamiento los pacientes se dividieron en dos grupos según la normalización o no de la FA. 26 pacientes (54%) normalizan las FA (mediana de 4 meses). En estos pacientes, la ictericia (0% vs 18%, $p = 0,03$), el prurito (19% vs 67%, $p = 0,007$) y la elastografía hepática ($6,9 \pm 0,5$ vs $13,2 \pm 2,5$ kPa, $p = 0,007$) fue menor, y la edad fue significativamente mayor ($57,2 \pm 1,7$ vs $49,8 \pm 2,4$ años, $p = 0,01$) que los pacientes que siguieron con FA elevadas. Asimismo, estos pacientes tenían menor alteración bioquímica con transaminasas (ALT), fosfatasa alcalina, gammaglutamil transferasa (gGT), bilirrubina y colesterol y mayor albúmina que los pacientes sin respuesta completa. En el curso del tratamiento se observó una mejoría o completa desaparición del prurito en todos los casos, independientemente de la respuesta bioquímica según la FA. En los pacientes sin normalización de FA se observó un descenso de FA y gGT ($p < 0,01$), un descenso de ALT, bilirrubina, triglicéridos y colesterol ($p: ns$), y un aumento de albúmina ($p: ns$). Por el contrario, la normalización de FA se asoció a una mejoría significativa de ALT, gGT, bilirrubina, triglicéridos, colesterol y albúmina. Durante el seguimiento, 5 pacientes, todos del grupo sin normalización de la FA (23%) tuvieron incidentes relacionados con la progresión de la enfermedad hepática (fa falleció un paciente, 3 se trasplantaron o cumplían criterios de trasplante, y un paciente desarrolló un carcinoma hepatocelular).

Conclusiones: El tratamiento a largo plazo de AUDC y bezafibrato tiene una excelente respuesta en más de la mitad de los casos y se asocia a una desaparición completa o mejoría del prurito. La ausencia de respuesta completa se observa en los pacientes con enfermedad más avanzada que siguen en riesgo de desarrollar eventos graves de la enfermedad. En consecuencia, el tratamiento combinado es especialmente eficaz en pacientes con menor fibrosis e intensidad de la colestasis.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA RADIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL CON YTTRIUM-90 EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA INTERMEDIO/AVANZADO

A. Forner^a, M. Burrel^b, M. Barrufet^b, A. Díaz-González^a, C. Rodríguez de Lope^a, M. Reig^a, A. Sotomayor^b, J. Rimola^b, C. Ayuso^b, F. Lomeña^c y J. Bruix^a

^aUnidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^bUnidad de Oncología Hepática, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^cServicio de Medicina Nuclear, CDI, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: La radioterapia intra-arterial (TARE) con Yttrium-90 (90Y) se basa en la distribución preferente de microesferas cargadas de 90Y a nivel del lecho tumoral. A diferencia de las esferas usadas en la TACE, las microesferas usadas en este tratamiento (50 micras) no producen embolización de las ramas aferentes arteriales, permitiendo su uso cuando el flujo portal está alterado. Aunque es considerado un tratamiento prometedor, la ausencia hasta la fecha de estudios fase 3 que demuestren su eficacia en términos de supervivencia determina que se considere de momento un tratamiento experimental. El objetivo de este estudio es determinar la eficacia y seguridad de este tratamiento en una cohorte de pacientes afectos de CHC en nuestro centro.

Métodos: Es un estudio prospectivo fase 2, no controlado que incluyó pacientes afectos de CHC estadio intermedio/avanzado no candidatos o fracaso al tratamiento convencional, con una cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A o B 7 puntos), con PS 0-1, en ausencia de afectación extrahepática. La invasión vascular no constituía una contraindicación siempre y cuando no afectara las venas suprahepáticas o el tronco principal de la vena porta. La TARE se realizó con microesferas de cristal (Therasphere, BTG).

Resultados: Se incluyeron 49 pacientes. En cuatro pacientes el tratamiento no se pudo realizar por contraindicaciones a la técnica detectadas durante la angiografía de planificación ($n = 3$) o retirada de consentimiento ($n = 1$). 38 pacientes eran Child-Pugh A, el estadio BCLC fue A ($n = 3$), B ($n = 23$) y C ($n = 19$). 31 pacientes recibieron tratamientos previos, 13 pacientes presentaban invasión portal y 34 pacientes tenían PS 0. Se realizaron un total de 60 tratamientos (1 tratamiento en 29 pacientes, 2 tratamientos en 14 pacientes, 3 tratamientos en un paciente). Se tuvo que realizar distribución de flujos en la arteriografía de planificación en 23 pacientes. La dosis mediana liberada fue 116 Gy (87-137). Tras una mediana de seguimiento 9,8 meses, 30 pacientes fallecieron. La mediana de supervivencia fue 15,6 meses [IC95%: 9,7-21,5]. De acuerdo al estadio BCLC, la supervivencia fue 15,6 meses [IC95%: 10,4-20,8] en BCLC B ($n = 23$) y 9,95 meses [IC95%: 7,6-12,3] en BCLC C ($n = 19$). En aquellos pacientes en los que la TARE fue el primer tratamiento ($n = 14$), la mediana de supervivencia fue 20,5 meses [IC95%: 4,9-36,2]. El peor resultado se obtuvo en aquellos pacientes con PS 1 ($n = 11$): 4,8 meses [IC95%: 1,5-8,1]. Se registraron tres efectos adversos directamente relacionados con el procedimiento: Colecistitis actínica, descompensación hepática transitoria y una disección focal del tronco celiaco. No hubo ninguna muerte relacionada con el tratamiento.

Conclusiones: TARE con Y90 es un tratamiento seguro en pacientes con cirrosis hepática conservada. En pacientes BCLC C ofrece una supervivencia prometedora cuya superioridad o equivalencia con sorafenib debe evaluarse en estudios aleatorizados.

EVOLUCIÓN Y SUPERVIVENCIA DE LA HEMORRAGIA POR ÚLCERA PÉPTICA EN LA CIRROSIS RESPECTO A LA DE ORIGEN VARICOSO. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

A. Ardèvol^a, J. Castellote^b, J. Profitós^c, C. Aracil^d, J.M. Castellví^e, O. Pavel^{a,f}, G. Ibáñez-Sanz^b, D. Horta^c, J.M. Miñana^d, B. Gómez-Pastrana^e y C. Villanueva^{f,g}

^aPatología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bIDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona.

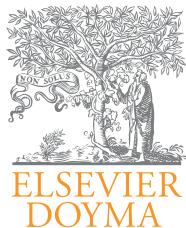
^cHospital Parc Taulí, Sabadell. ^dHospital Arnau de Vilanova, Lleida. ^eAparato Digestivo, Hospital de Mataró. ^fCIBERehd. ^gAparato Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: A pesar de la mejora del pronóstico tanto de la hemorragia por varices esofágicas (HVE) como por úlcera péptica (HUP) ambas se asocian a una morbilidad y mortalidad elevadas. No se han definido claramente si existen divergencias en el curso evolutivo de la HUP en pacientes con cirrosis respecto a aquellos que presentan HVE. El objetivo de este estudio consistió en evaluar las diferencias en el riesgo de recidiva hemorrágica y en la mortalidad de los pacientes cirróticos con HUP frente a aquellos con HVE.

Métodos: Estudio de cohortes multicéntrico (5 hospitales participantes). Durante 7 años (2005-2012) se incluyeron de forma consecutiva pacientes con cirrosis admitidos por hemorragia digestiva alta. Desde la admisión, todos fueron tratados con infusión de somatostatina e inhibidores de la bomba de protones. A los pacientes con HVE se les realizó ligadura endoscópica y los que presentaron HUP con signos directos recibieron esclerosis con adrenalina asociado a un segundo método endoscópico. Todos recibieron profilaxis antibiótica. La evolución del grupo HUP se comparó con el del grupo HVE.

Resultados: Se incluyeron 926 pacientes cirróticos con HDA aguda. 646 (70%) presentaron HVE y 139 (15%) HUP. El consumo de ALNEs, AAS y anticoagulantes fue más frecuente en HUP y el uso de B-bloqueantes en HVE. Los pacientes con HUP tenían más edad (63 ± 13 vs 59 ± 13 , $p = 0,001$). La presencia de shock hipovolémico fue más frecuente en HVE (29% vs 20%, $p = 0,03$). Los parámetros basales indicativos de disfunción hepática y características de la hepatopatía fueron similares en ambos grupos. La tasa de re-sangrado fue mayor en HVE que en HUP (16% vs 7%, $p < 0,01$), así como los requerimientos transfusionales ($2,9 \pm 3$ vs $2,6 \pm 3$, $p = 0,03$). La probabilidad de supervivencia al quinto día sin fracaso terapéutico fue mayor en el grupo HUP (93% vs 82%, $p < 0,001$). No obstante, la probabilidad de supervivencia a los 42 días fue similar en ambos grupos (86% grupo HUP-83% grupo HVE, $P = 0,42$ log -rank). Mediante regresión logística, tanto el Child-Pugh (HR = 1,3, IC95% = 1,2-1,4) como la presencia de encefalopatía, shock e insuficiencia renal aguda, pero no la causa de hemorragia, resultaron predictores de mortalidad.

Conclusiones: El control de la hemorragia de origen péptico en la cirrosis es superior al de la de origen varicoso. Sin embargo, la probabilidad de supervivencia es similar en ambas. Esto sugiere que en pacientes con cirrosis, factores como la insuficiencia hepática son más relevantes que el origen de la hemorragia para determinar la supervivencia.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

Sesión Oral 3

Moderadores: Jordi Colmenero (Barcelona) y Javier Ampuero (Sevilla)

EL TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA POR VHC EN EL INJERTO HEPÁTICO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS OCASIONA UNA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE INMUNOSUPRESORES

J. Cabezas González^{a,b}, M. Berenguer^{c,d}, J.M. Pascasio^e, M.C. Londóño^f, J.M. Sousa Martín^e, M.L. González Diéguez^g, C. Vinaixa^{c,d}, I. Baños^h, J.L. Calleja^h, M. Rodríguez^g, X. Forns^f y J. Crespo^{a,b}

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Valdecilla-IDIVAL, Santander. ^cCIBERehd. ^dDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^eHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^fUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^gSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^hServicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Introducción: Los agentes antivirales de acción directa (AADs) suponen un importante avance en la terapia de la hepatitis C, mostrando una elevada eficacia incluso en pacientes con un perfil desfavorable de respuesta. Los nuevos AADs presentan pocas interacciones farmacológicas lo que facilita el tratamiento del paciente con trasplante hepático (TxH).

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con AADs en una cohorte de pacientes con recidiva del VHC después del TxH. Como objetivo específico, investigar la potencial disminución de los niveles plasmáticos de inmunosupresores en dichos pacientes durante el tratamiento con AADs.

Métodos: Se han evaluado 71 pacientes con TxH con diferentes regímenes de AADs libres de IFN, incluyendo 18 pacientes con hepatitis colestásica fibrosante. Se realizaron controles clínicos y analíticos semanales el primer mes y quincenales posteriormente.

Resultados: 53 hombres; edad media 56 (41-74 años); periodo de trasplante de entre 1 y 198 meses. Fibrosis en el injerto hepático:

F < 2- 23 pacientes, F3: 10 casos y F4: 31 enfermos. Distribución genotipos: 8 sujetos 1a; 55 pacientes 1b, 5 casos 3 y 3 enfermos 4. Tratamiento previo: 18 naïve, 50 no respondedores a PEG-RBV y 2 pacientes no respondedores a otro AAD. Régimen terapéutico: 36 SOF + RBV, 22 DCV + SOF, 8 DCV + SMV y 5 SOF + LDV. 50 pacientes recibían inmunosupresión (IS) a base de tacrolimus, 12 con cicloporina y 9 con inhibidores de mTOR;. Todos ellos con niveles establecidos antes del inicio de la terapia antiviral; 30 de ellos asociaban micofenolato. Eficacia: 46/71 alcanzaron RVR, 58/60 RNA indetectable en semana 8 y 60/60 en semana 12. No se han presentado acontecimientos adversos de interés clínico ni en las pruebas de laboratorio. Se produjeron 2 fallecimientos no relacionados con el tratamiento. Los niveles de IS descendieron una media de 29,8% (3,1-82,2%), entre la semana 1 y la 26 (media: 6); 42/65 pacientes precisaron aumento de la dosis; 6/68 presentaron un episodio de rechazo agudo. La mayoría mejoraron los parámetros necroinflamatorios (ALT, 57/71); 13/71 mostraban mejoría de los niveles de albúmina, 35/71 de bilirrubina y 21/71 de INR. La mayoría de los pacientes mejoraron los marcadores no invasivos de fibrosis en semana 4: APRI se redujo una media de 3,45 (0,07-26,02), FORNS 1,8 (0,2-10,2), Fibroindex 0,9 (0,1-5,6) y Fib-4 4,4 (0,07-19,5). 37/71 pacientes mejoraron la puntuación MELD entre 1 y 17 puntos.

Conclusiones: Las combinaciones libres de IFN presentan una elevada potencia antiviral con un excelente perfil de seguridad en el paciente trasplantado. A pesar de la ausencia de interacción farmacológica significativa, se observa un descenso de los niveles sanguíneos de IS que probablemente esté en relación con la mejoría de la función hepática, lo que incrementa su aclaramiento. En estos pacientes, es recomendable una estrecha monitorización de la concentración plasmática de IS.

EFFECTOS DE LA PÉRDIDA DE PESO POR UN PROGRAMA DE DIETA Y EJERCICIO SOBRE LA PRESIÓN PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS OBESOS: ESTUDIO SPORTDIET

A. Berzigotti^a, A. Albillós^b, C. Villanueva^c, J. Genescá^d, A. Ardevol^c, S. Augustín^d, J.L. Calleja^e, R. Bañares^f, J.C. García-Pagán^a, F. Mesonero^b, J. Bosch^a y Grupo Colaborativo SportDiet^g

^aHemodinámica Hepática, Hospital Clínic, CIBERehd, Barcelona.

^bHospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Madrid.

^aHospital Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ^bHospital Universitari Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^cHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Madrid. ^dHospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid. ^eCIBERehd.

Introducción: En pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal la obesidad aumenta el riesgo de descompensación; uno de los posibles mecanismos implicados es el aumento progresivo de la presión portal. El objetivo de este estudio fue valorar si la pérdida de peso puede reducir la presión portal en pacientes obesos con cirrosis e hipertensión portal.

Métodos: En este estudio piloto prospectivo multicéntrico evaluamos si una intervención de 16 semanas de dieta supervisada (hipocalórica; 20-25% de proteínas) y ejercicio físico moderado (una sesión semanal de 60 minutos dirigida por un entrenador + ejercicio diario según recomendaciones) dirigida a disminuir el peso corporal permite disminuir el GPVH sin efectos adversos. Se incluyeron pacientes con cirrosis sobrepeso o obesos ($IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$), con $GPVH \geq 6 \text{ mmHg}$ (con o sin varices esofágicas, VE; recibiendo o no beta-bloqueantes no selectivos, BB). Se excluyeron pacientes con carcinoma hepatocelular, alcoholismo activo, varices de alto riesgo no tratadas, ascitis previa, Child score > 8, TIPS o contraindicaciones al ejercicio.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes (N pre-calculada); 50 completaron el estudio y se incluyeron en el análisis ($56 \pm 8 \text{ años}$; 62% hombres; etiología: virus 36%; alcohol 38%; NASH 26%; $IMC 33,3 \pm 3,2 \text{ Kg/m}^2$; 86% obesos; 92% Child A; 72% $GPVH \geq 10 \text{ mmHg}$; 30% con sangrado por varices previo; 62% con varices; 60% con BB). La intervención disminuyó significativamente el peso: $-5,0 \pm 4,0 \text{ Kg}$; mediana $-5,2\%$ rango $-15,0 \pm 3,1\%$ ($p < 0,0001$ vs basal). Ello se asoció a una disminución significativa de la circunferencia de la cintura y de la masa grasa. El peso disminuyó $\geq 5\%$ en el 52% y $\geq 10\%$ en el 16%. El GPVH disminuyó significativamente de $13,9 \pm 5,6 \text{ mmHg}$ a $12,3 \pm 5,2 \text{ mmHg}$ ($p < 0,0001$ vs basal). En promedio la reducción fue $-10,7 \pm 17,9\%$; El descenso de GPVH fue $\geq 10\%$ en el 42% y $\geq 20\%$ en el 24% de los casos. Los pacientes que perdieron $\geq 10\%$ de peso tuvieron una disminución de GPVH mayor: $-23,7 \pm 19,9\%$ vs $-8,2 \pm 16,6\%$, $p = 0,024$. Los resultados fueron similares independientemente de etiología, presencia de $GPVH \geq 10 \text{ mmHg}$, VE, BB, historia de sangrado y centro de inclusión. No hubo episodios de descompensación durante el estudio. El Child score y el MELD score no cambiaron. El peso se mantuvo 6 meses después del estudio (84,8 Kg a los 6 meses vs 85,7 Kg al final del estudio, $p = 0,136$).

Conclusiones: En pacientes obesos con cirrosis e hipertensión portal una intervención de 16 semanas de dieta supervisada y ejercicio físico moderado fue segura y disminuyó significativamente el peso y la presión portal. Nuestros resultados sugieren que este tipo de intervención puede recomendarse en pacientes cirróticos compensados y obesos.

Clinical Trials.gov identifier NCT 01409356.

PAPEL DE FGF21 EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHÓLICA

R. Gallego-Durán^a, J.A. del Campo^a, J. Ampuero^a, L. Rojas^a, I. Ranchal^a, H. Pastor-Ramírez^a, M.C. Rico^a, M.T. Arias-Loste^b, M.J. Pareja^c, R. Millán^a, M. García-Valdecasas^a, J. Abad^d, I. Moreno^e, J.L. Calleja^d, R. Andrade^e, J. Crespo^b, C. García-Monzón^f y M. Romero-Gómez^a

^aUGMQ Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^dHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Madrid. ^eUGMQ Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

^fUnidad de Investigación Hepática, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid.

Objetivos: Determinar el papel del factor de crecimiento de fibroblasto 21 (FGF21) en la progresión de EGHNA analizando, tanto la expresión génica en el hígado, como los niveles séricos y los genotipos del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) rs838145 del gen FGF21 localizado en el cromosoma 19.

Métodos: Este estudio se ha llevado a cabo en tres fases: (i) Evaluación de la expresión génica de FGF21 en muestras de tejido congelado procedente de biopsias hepáticas mediante RT-PCR ($N = 20$, 10/20 NASH y 10/20 esteatosis simple). Se evaluó un gen regulado positivamente por FGF21: PPAR-γ. (ii) Valoración de los niveles de FGF-21 en suero de pacientes ($n = 60$) en ayunas de 12 horas mediante un kit ELISA (Abnova, EEUU). (iii) Genotipado del SNP rs838145 del gen FGF21 usando sonda Taqman ($N = 240$ pacientes y 178 controles sanos). Se valoró la presencia de esteatohepatitis y el estadio de fibrosis utilizando la escala Kleiner, evaluando la inflamación lobulillar, balonización y grado de esteatosis. El análisis estadístico se realizó usando el software SSPS v22.

Resultados: i) La expresión hepática de FGF21 se encontró inducida en pacientes NASH (media fold change 4,37+4,09) e inhibida en esteatosis simple (media fold change -8,59 + 7,11). No se encontraron diferencias de expresión génica en función de la presencia de diabetes o dislipemias. Asimismo, la expresión de PPAR-γ se encontró inducida en pacientes NASH (media fold change 2,05 + 0,62). ii) Los niveles séricos de FGF21 medidas por ELISA correlacionaron con los estadios de fibrosis ($r = 0,48$, $n = 60$, $p < 0,0001$). iii) La distribución alélica fue similar en controles sanos y en pacientes EGHNA: Genotipo GG [30/178 (16,9%) vs 41/237 (17,3%)], genotipo AA [75/178 (42,1%) vs 87/237 (36,7%)] y genotipo AG [73/178 (41%) vs 109/237 (46%)]. $p = ns$. El genotipo GG de FGF21 se asoció con la presencia de NASH (OR: 2,43 (IC95% 1,110-5,357), $p = 0,026$) y fibrosis avanzada (OR: 3,39 (IC95% 1,369-8,403), $p = 0,008$).

Conclusiones: La expresión génica intrahepática de FGF21 se encuentra incrementada en pacientes con NASH. Los niveles plasmáticos de FGF21 se correlacionan con el estadio de fibrosis. La presencia de genotipo GG se asoció a mayor riesgo de padecer esteatohepatitis y fibrosis avanzada. Dado que FGF21 ejerce un importante papel en la regulación del metabolismo hidrocarbonado, la resistencia a FGF21 podría explicar la asociación entre los niveles elevados y la progresión de la enfermedad.

TENOFOVIR EN LA PROFILAXIS DE LA REACTIVACIÓN DEL VHB EN PACIENTES ANTI-HBC POSITIVOS CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA TRATADOS CON RITUXIMAB: RESULTADOS A LOS 18 MESES DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO (ESTUDIO PREBLIN)

M. Buti^a, M.L. Manzano^b, R. Morillas^c, M. García-Retortillo^d, L. Martín^e, M. Prieto^f, M.L. Gutiérrez^g, E. Suárez^h, F. Gilⁱ, J. López^j, F. Gea^k, M. Rodríguez^l, J.M. Zozaya^m, M.A. Simónⁿ, A. Pardo^o, L.E. Morano^o, J.L. Calleja^p y R. Esteban^a

^aHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^bDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

^cUnidad de Hepatología, CIBERehd, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^dSección de Hepatología, Hospital del Mar, Barcelona. ^eHospital Universitario Donostia. ^fHospital La Fe, CIBERehd, Valencia. ^gHospital Fundación Alcorcón, Madrid.

^hHospital Universitario de Valme, Sevilla. ⁱHospital de Getafe, Madrid. ^jDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^kHospital Carlos III/La Paz, Madrid.

^lHospital Central de Asturias, Oviedo. ^mComplejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ⁿHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^oServicio de Digestivo, Hospital Joan XXIII, Tarragona.

^aHospital do Meixoeiro, Vigo. ^bServicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Introducción: Los pacientes con AgHBs o anti-HBc positivo en tratamiento con inmunosupresores como rituximab (RTX) presentan riesgo de sufrir una reactivación grave del virus de la hepatitis B (VHB). En España el 8,7% de la población es positiva para anti-HBc. 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. Los resultados de seguimiento a 6 y 12 meses ya han sido presentados, ahora se pretende hacerlo con el seguimiento a 18 meses.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, abierto con grupos paralelos en 17 centros españoles. Los pacientes AgHBs negativo, 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 ($= 1 \log_{10}$ 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: Un total de 62 pacientes anti-HBc positivos han sido incluidos en el estudio. Al inicio 4 pacientes presentaron ADN-VHB detectable, recibiendo TDF de forma profiláctica. Los restantes 58 pacientes fueron aleatorizados a TDF ($n = 30$) u observación ($n = 28$). El 58% eran hombres, con una mediana de edad de $70 \pm 1,4$ años, con linfoma no-Hodgkin (56,5%) y leucemia linfática crónica (22,6%) como neoplasias hematológicas más comunes. Hasta el momento, 18 pacientes han abandonado el estudio (8 por muertes relacionadas con la enfermedad de base). A los 18 meses de seguimiento ($n = 31$), no se observó reactivación del VHB en el grupo de pacientes tratados con TDF (0/15), reportándose 2 casos en el grupo de observación (2/13; 15,4%). Estos casos se identificaron en 2 pacientes de edad avanzada (mujer de 86 años, con anti-HBs basal negativo; y hombre de 85 años, con anti-HBs basal positivo y tratamiento con corticosteroides) en la visita de los 4 meses por elevación del ADN-VHB, sin seroreversión del AgHBs. Ninguno presentó signos de hepatitis y ambos fueron rescatados con TDF presentando ADN-VHB indetectable a partir de la visita de los 6 meses. Durante la reactivación, no hubo elevación de ALT > 40 U/L. Durante el congreso se podrá contar con un número mayor de pacientes con seguimiento a 18 meses.

Conclusiones: Los resultados de este estudio en pacientes anti-HBc positivos tratados con RTX demuestran el riesgo de reactivación del VHB en esta población y que TDF es eficaz en su prevención.

ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN GENÉTICA DEL VHC POR SECUENCIACIÓN MASIVA EN PACIENTES QUE DESARROLLAN UNA HEPATITIS COLESTÁSICA DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Gambato^a, J. Gregori^{b,c}, J. Quer^b, N. Caro-Pérez^a, P. González^a, D. García-Cehic^b, J.I. Esteban^b, G. Crespo^a, M. Navasa^a, X. Forns^a y S. Pérez del Pulgar^a

^aUnidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERRehd, Hospital Clínic, Barcelona. ^bLaboratorio de Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBERRehd, Barcelona. ^cRoche Diagnostics S.L., Sant Cugat del Vallès.

Introducción: La historia natural de la recurrencia de la hepatitis C es acelerada después del trasplante hepático (TH). Actualmente, se desconocen los mecanismos moleculares asociados al

desarrollo de la hepatitis colestásica, una forma especialmente severa de hepatitis C recurrente que se asocia a una tasa elevada de pérdida del injerto y mortalidad durante el primer año después del TH. Esta progresión de la enfermedad más agresiva se ha atribuido a la inmunosupresión, que conduciría al fallo en el control inmunológico de la replicación del VHC. Sin embargo, cabe la posibilidad de que cepas virales con mayor capacidad replicativa pudieran tener un papel patogénico en el desarrollo de la hepatitis colestásica.

Objetivos: Analizar, por primera vez, la cuasiespecies del VHC en pacientes que desarrollaron hepatitis colestásica después del TH mediante secuenciación masiva UDPS (Ultra-Deep Pyrosequencing).

Métodos: Se han incluido 23 pacientes infectados por el VHC y sometidos a trasplante hepático: 13 pacientes que desarrollaron hepatitis colestásica (Wiesner et al, Liver Transpl 2003) y 10 pacientes con una recidiva leve de la hepatitis C post-TH (grupo control). Se han obtenido 2 muestras por paciente: la muestra pre-TH y una muestra durante la fase aguda de la hepatitis (en el caso del grupo con hepatitis colestásica, la muestra con carga viral más alta obtenida durante los primeros 3 meses después del TH). El análisis de la variabilidad genética de la polimerasa NS5B del VHC se ha realizado mediante UDPS, utilizando la plataforma 454 GS Junior de Roche.

Resultados: Se han procesado 43 muestras, con una cobertura media de 6.146 secuencias por muestra (rango 2.491-25.820). Entre las variables clínicas y demográficas, la edad del donante ($p = 0,007$), la edad del receptor ($p = 0,022$) y la carga viral después del TH ($p < 0,001$) fueron más elevadas en el grupo de los pacientes colestásicos que en el grupo control. En cuanto a la evolución genética del VHC, se observó una homogeneización de la cuasiespecies tras el TH únicamente en los pacientes colestásicos: la reducción en la diversidad genética y la frecuencia de mutaciones de las poblaciones virales después del TH sólo fue significativa en este grupo ($p = 0,013$ y $p = 0,013$), y no en los pacientes con una recidiva leve ($p = 0,069$ y $p = 0,327$). Asimismo, la secuencia máster (mayoritaria) pre-TH se mantuvo después del TH en 7 (64%) de los pacientes colestásicos y sólo en 1 (12%) de los pacientes control ($p = 0,026$).

Conclusiones: La homogenización de la cuasiespecies del VHC tras el TH es especialmente relevante en pacientes con hepatitis colestásica. Además, en estos pacientes la secuencia máster se mantiene tras el TH, sugiriendo la presencia de un virus con una mayor capacidad replicativa, incluso en entornos diferentes.

LA BILIRRUBINA BASAL ES EL ÚNICO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) BCLC-B TRATADOS CON SORAFENIB

A. Gazzola^a, R. di Donato^a, M. Reig^a, N. Llarch^a, A. Forner^a, A. Darnell^b, J. Rimola^c, C. Ayuso^c y J. Bruix^a

^aBCLC, Unidad de Hepatología; ^bBCLC, Departamento de Radiología; ^cBCLC, Departamento de Radiología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERRehd, Barcelona.

Introducción: Los pacientes con CHC multifocal, sin enfermedad extra-hepática, Child-Pugh score (CP) A-B y asintomáticos [performance status (PS) de 0] corresponden al estadio BCLC-B. El tratamiento recomendado es la quimoembolización, pero en algunos pacientes se debe aplicar el concepto de migración de tratamiento (MT) o de progresión intratable (PIT) y considerar si se inicia sorafenib. Por ello, pacientes BCLC-B pueden recibir sorafenib. Algunos autores han propuesto estratificar el estadio BCLC-B por carga tumoral y CP para definir pronóstico y tratamiento, sin considerar que al existir descompensación que obliga a considerar trasplante

(TH), la función hepática limita las opciones de tratamiento y el CHC solo puede contraindicar el TH si excede los criterios de selección. Por tanto, la estratificación afecta únicamente a aquellos pacientes candidatos a tratamiento del CHC.

Objetivos: Identificar predictores de supervivencia (SV) en pacientes BCLC-B tratados con sorafenib.

Métodos: Incluimos prospectivamente pacientes con CHC-BCLC-B, CPA o B7 sin encefalopatía, ni ascitis clínica al momento de iniciar sorafenib (800 mg/día). Se realizó un seguimiento clínico/analítico cada 4 semanas, control radiológico a las 4 semanas y posteriormente cada 8 semanas. El tratamiento se mantuvo hasta progresión sintomática, inclusión en estudio de segunda línea o intolerancia.

Resultados: Entre octubre 2007-marzo 2014, 99 pacientes BCLC-B iniciaron sorafenib (86% varones, 49% VHC, 81% CPA, 100% PS0). Tras una mediana de seguimiento y de tratamiento de 12,6 y 9,1 meses (P33: 5,5 -P66: 12,6), la mediana de SV sin/con censura a 2^a línea fue de 14,8 y 14 meses. La SV no difirió de acuerdo a CP (13,9 meses en CP A y 12,7 en CP B). El análisis uni-múltivariado de los parámetros de CP identificó la bilirrubina total basal (BT) como único parámetro predictivo independiente de SV. La mediana de SV fue significativamente mayor en pacientes con BT normal (16,26 meses) vs los que presentaban BT elevada (11,14 meses). La BT se mantiene independientemente de incluir además eventos pre-tratamiento, de manera que emerge igualmente la BT al considerar: parámetros de CP y antecedente de haber tenido una descompensación previa [BT = HR: 1,62 IC95% (1,123-2,337)]; parámetros de CP y la necesidad de dieta ± diuréticos para controlar ascitis antes de iniciar el sorafenib [BT = HR: 1,50 IC95% (1,007-2,227)]; parámetros de CP y BCLC-B naïve/BCLC-B con MT o PIT [BT = HR: 1,50 IC95% (1,007-2,227)]; características basales, parámetros de CP, antecedente de descompensación y la necesidad de dieta ± diuréticos para controlar ascitis antes de iniciar el sorafenib [BT = HR: 1,54 IC95% (1,030-2,308)].

Conclusiones: Child-Pugh no predice la SV en esta población y su utilización no ofrece información clínicamente útil. El valor basal de BT debe utilizarse para predicción pronóstica y estratificación en ensayos de pacientes BCLC-B tratados con sorafenib.

SEGURIDAD DEL USO PRECOZ DE EVEROLIMUS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

I. Pérez Medrano, M. Rodríguez-Perálvarez, M. Guerrero Misas, V. González Cosano, E. Moreno Rincón, M. Muñoz Nuñez, A. Poyato-González, P. Barrera Baena, E. Fraga Rivas, R. Ciria Bru, G. Costán Rodero, J.L. Montero-Álvarez y M. de la Mata García

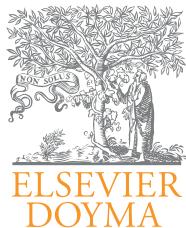
Sección de Hepatología y Trasplante Hepático, UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, IMIBIC, CIBERehd.

Introducción: Los inhibidores de mTOR son utilizados tras el trasplante hepático para reducir la exposición a inhibidores de calcineurina. Sirolimus inhibe los complejos 1 y 2 de la vía mTOR, mientras que everolimus inhibe el complejo 1 de forma más potente y selectiva. El uso precoz de sirolimus tras el trasplante hepático aumenta el riesgo de complicaciones vasculares, infecciones y mortalidad. A pesar de no disponer de evidencias similares con everolimus, su uso precoz no se recomienda. El objetivo del presente estudio fue evaluar el perfil de seguridad de everolimus iniciado en el primer mes postrasplante.

Métodos: Se incluyeron de forma consecutiva 187 pacientes con trasplante hepático en el Hospital Universitario Reina Sofía entre 2009 y 2013. El seguimiento mediano postrasplante fue de 21 meses (IQR 7-36). Los pacientes que iniciaron everolimus durante el primer mes postrasplante (inicio precoz) fueron comparados con aquellos que comenzaron everolimus posteriormente o que no recibieron este fármaco. Se evaluó la influencia del uso precoz de everolimus sobre la tasa de complicaciones vasculares, pérdida del injerto y mortalidad mediante curvas de Kaplan-Meier (test de Log rango) y se controlaron posibles factores de confusión mediante regresión multivariante de Cox.

Resultados: Se inició everolimus durante el primer mes tras del trasplante hepático en 33 pacientes (17,6%), con un intervalo mediano desde el trasplante de 12 días (IQR 8,5-20,5). Veinticinco pacientes (13,4%) iniciaron everolimus a partir del primer mes (mediana 90 días; IQR = 37-365), y 129 pacientes (69%) no recibieron everolimus. No hubo casos de trombosis de la arteria hepática en el grupo de pacientes con uso precoz de everolimus. La tasa de otras complicaciones vasculares fue de 9,1% en los pacientes con inicio precoz de everolimus vs 7,3% en los pacientes con inicio tardío o sin everolimus ($p = 0,72$). Hubo tasas similares de hernia incisional ($p = 0,31$), infecciones ($p = 0,15$), insuficiencia renal (0,43) y rechazo agudo confirmado histológicamente ($p = 0,32$) en ambos grupos. La tasa de hiperlipidemia fue mayor en el grupo tratado precozmente con everolimus (29,9% vs 16,5% a los 3 años; $p = 0,018$). En el análisis multivariante el uso de everolimus durante el primer mes después del trasplante hepático no influyó en la pérdida del injerto ($RR = 0,37$; IC95%: 0,05 a 2,88; $p = 0,34$), ni en la mortalidad ($RR = 1,03$; IC95%: 0,35 a 3,08; $p = 0,94$), después de controlar por posibles factores de confusión incluyendo la edad, puntuación MELD pre-trasplante y la enfermedad hepática subyacente.

Conclusiones: Everolimus es seguro durante el primer mes tras el trasplante hepático. En futuros ensayos clínicos se debería permitir la introducción precoz de everolimus para evaluar su posible beneficio en términos de protección renal y de prevención de recidiva del hepatocarcinoma.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

Sesión Oral 4

Moderadores: Carmen Vinaixa (Valencia) y Francisco Gea (Madrid)

EL CONSUMO DE ACEITE DE OLIVA ATENÚA LA ESTEATOHEPATITIS INDUCIDA POR DIETAS HIPERCALÓRICAS E HIPERLIPÍDICAS OCCIDENTALIZADAS

E. Jurado^a, R. Gallego-Durán^b, G. Berná^a, A. Robles-Frías^c, M.J. Pareja^c, J.A. del Campo^b, M. Romero-Gómez^b y F. Martín^a

^aCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, CABIMER-UPO, Sevilla. ^bUGMQ Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

Objetivos: Estudiar el papel protector del consumo de aceite de oliva virgen extra en la EHNA y analizar sus mecanismos moleculares y vías de señalización.

Métodos: 150 ratones C57BL6J machos de 5s se alimentaron durante 9 meses con: i) dieta estándar (Ct; n = 30) (3,4% grasas; 0,6% ácidos grasos saturados (SFA); 0,7% MUFA); ii) dieta rica en grasas saturadas (HFD-SFA; n = 30) (43% grasas; 18% SFA; 20% MUFA); iii) dieta rica en aceite de oliva virgen extra (HFD-EVOO; n = 30) (43% grasas; 4% SFA; 34% MUFA); iv) HFD-EVOO rico en compuesto fenólicos (5 veces más) (HFD-O; n = 30) con igual perfil de grasas y v) dieta HFD-SFA 3 meses y posteriormente dieta estándar 6 meses (R; n = 30). La densidad energética de la dieta estándar era 2,9 Kcal/g y de las dietas HFD era 5,9 Kcal/g. A los animales se les midió: i) ingesta y bebida; ii) peso; iii) glucemia, HOMA-IR y perfil lipídico; iv) marcadores plasmáticos de inflamación (IL-6, TNF-α, IFN-γ); v) peso hepático; vi) lípidos totales hepáticos; vii) perfil de ácidos grasos y triglicéridos hepáticos; viii) tinciones histológicas hepáticas (hematoxilina-eosina, Sirius Red y Oil-Red) y ix) proteómica hepática. Los resultados fueron analizados utilizando SPSS v22.0. Los tests estadísticos empleados fueron ANOVA y Turkey-Kramer.

Resultados: Las diferencias metabólicas, antropométricas, inflamatorias, histológicas y lipidómicas en los cinco grupos de ratones se recogen en la tabla.

Parámetros	Control	HFD-SAF	HFD-EVOO	HFD-O	R	Estadística
Peso (g)	42 ± 13	52 ± 1,6	47 ± 1,4	44 ± 2,6	43 ± 1,8	N = 30/grupo; *p < 0,05; NS
Glucemia (mg/dl)	107 ± 3	192 ± 8	158 ± 6	155 ± 4	115 ± 4	N = 30/grupo; *p < 0,01; NS
Índice HOMA	1,7 ± 0,3	31,7 ± 7,4	14,2 ± 4,2	11,2 ± 1,2	5,1 ± 1,2	N = 30/grupo; *p < 0,01; NS
IL-6 plasmática (pg/ml)	8,9 ± 1,8	22,7 ± 2,6	20,9 ± 4,3	18,7 ± 2,8	11,4 ± 2,9	N = 10/grupo; NS; NS
TNF-α plasmática (pg/ml)	26,3 ± 3,7	32,4 ± 4,8	29,1 ± 4,0	29,5 ± 1,7	27,0 ± 3,2	N = 10/grupo; NS; NS
IFN-γ plasmática (pg/ml)	6,1 ± 1,8	35,4 ± 7,6	11,5 ± 4,6	4,8 ± 1,9	5,6 ± 1,2	N = 10/grupo; *p < 0,01; *p < 0,01
Peso hepático (g)	1,3 ± 0,2	2,1 ± 0,6	2,3 ± 0,7	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,15	N = 5/grupo; NS; NS
Lípidos totales hepáticos (%)	10 ± 1	29 ± 4	21 ± 2	16 ± 3	18 ± 5	N = 4/grupo; *p < 0,05; *p < 0,01
Contenido hepático de MUFA (g/100 g tejido hepático)	38 ± 2	53 ± 2	66 ± 2	61 ± 1	ND	N = 5/grupo; *p < 0,05; NS
Contenido hepático de trioleínas (g/100 g tejido hepático)	3,2 ± 0,5	6,7 ± 0,2	12,5 ± 0,2	12,8 ± 1	ND	N = 5/grupo; *p < 0,05; NS
Puntuación NAS	0 ± 0	4,6 ± 0,3	3,6 ± 0,5	2 ± 0	0 ± 0	N = 3/grupo; *p < 0,05; *p < 0,05
Células positivas a Sirius Red (%)	0,2 ± 0,03	2,6 ± 0,5	1,2 ± 0,6	0,4 ± 0,02	0,3 ± 0,02	N = 3/grupo; *p < 0,05; *p < 0,01

Las primeras estadísticas son HFD-SAF vs HFD-EVOO y HFD-O. Las segundas estadísticas son HFD-EVOO vs HFD-O.

Conclusiones: La ingesta de dietas hiperlipídicas ricas en aceite de oliva disminuye las alteraciones hepáticas producidas en la EHNA. La presencia de compuestos con actividad antioxidante sólo explica parte de esa mejoría. La mejoría en la resistencia a la insulina, el cambio en el perfil lipídico hepático, así como la modificación en la expresión de proteínas implicadas en la esteatosis e inflamación hepáticas parecen estar detrás de la mejoría observada.

MODELO PREDICTIVO DE LA NEGATIVIZACIÓN DEL HBsAg EN UNA SERIE DE PORTADORES INACTIVOS DEL VHB CON PREDOMINIO DE LA RAZA CAUCÁSICA

L. González-Diéz^a, G. Albines^a, C.A. Navascués^a, M. Rodríguez^b, M. Varela^a, V. Cadahía^a, R. Pérez^a y M. Rodríguez^a

^aUnidad de Hepatología; ^bServicio Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La negativización del HBsAg constituye la última de las fases de la infección crónica por VHB y supone la resolución de la misma.

Objetivos: Conocer la frecuencia de negativización del HBsAg en portadores inactivos del VHB (PI-VHB) e intentar desarrollar un modelo predictivo de la misma.

Métodos: Se estudiaron 297 PI-VHB, 51% varones, 86% caucásicos, 42% genotipo A y 35% genotipo D, 67,2% con elastometría hepática < 6,2 kPa y con edad media de 45 ± 13 años. El diagnóstico de PI-VHB se basó en: ausencia de HBeAg y DNA-VHB sérico < 20.000 UI/ml, confirmados en varios controles y en ausencia de tratamiento antiviral. En todos se descartó coinfección por VHC, VHD y VIH y se realizó una determinación basal de DNA-VHB por PCR-TR (Cobas TaqMan VHB) y de HBsAg por técnica cuantitativa (Architect HBsAg; Abbott), con un límite inferior de detección de 0,05 UI/ml. Los pacientes fueron seguidos prospectivamente a intervalos regulares (6-12 meses), con un seguimiento medio de 52 ± 28 meses.

Resultados: Inicialmente, 57/297 (19%) fueron DNA-VHB negativo. Los títulos medios de HBsAg fueron de 8.852 ± 17.700 UI/ml. Durante el seguimiento, 49 pacientes (16,5%) negativizaron el HBsAg. En el análisis univariado (Kaplan-Meier), la negativización del HBsAg no se asoció con el sexo ($p = 0,18$), con valores normales o elevados de ALT, con elastometría hepática $\leq 6,2$ kPa ($p = 0,45$), ni con la raza ($p = 0,96$). La probabilidad de negativizar el HBsAg fue significativamente superior en mayores de 30 años ($p = 0,02$), con DNA-VHB negativo ($p < 0,001$) y en aquellos con HBsAg inicial < 1.000 UI ($p < 0,001$). En el análisis multivariado, la ausencia de DNA-VHB inicial (HR 2,37 [IC95% 1,34-4,19], $p = 0,03$) y un HBsAg inicial < 1.000 UI/ml (HR 49,4 [IC95% 6,76-361,02], $p < 0,001$) se asociaron independientemente con la probabilidad de negativizar el HBsAg. La presencia o ausencia de estos factores permitió establecer 3 grupos de pacientes con una probabilidad significativamente diferente de aclarar el HBsAg; dicha probabilidad a los 5 años de seguimiento fue del 0% en aquellos sin ninguno de los 2 factores ($n = 151$), del 27,2% en aquellos con uno de ellos ($n = 101$) y del 53,5% en los que tenían ambos factores favorecedores ($n = 45$) ($p < 0,001$). La utilización aislada del HBsAg fue también útil para distinguir 3 grupos de pacientes con diferente probabilidad de aclarar el HBsAg a 5 años: 0% en aquellos con HBsAg > 1.000 UI/ml, 15,2% en aquellos con niveles entre 100 y 1.000 UI/ml y 53% en los que tenían < 100 UI/ml. Sin embargo, el área bajo la curva ROC fue mayor en el modelo que integra HBsAg y DNA-VHB (0,88 [0,83-0,92] que en el que se basa únicamente en el HBsAg (0,84 [0,78-0,89]).

Conclusiones: En una serie de portadores inactivos del VHB, predominantemente de raza caucásica, la combinación de la cuantificación del HBsAg y la presencia o ausencia de ADN-VHB es útil para predecir las posibilidades de resolución de la infección en el plazo de 5 años.

NINTEDANIB ES EFICAZ EN LA PREVENCIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN MODELOS EXPERIMENTALES DE FIBROSIS

V. Tovar^a, A. Moeini^a, S. Torrecilla^a, M. Higuera^a, J. Peix^a, I.M. Quetglas^a, L. Rodríguez-Caruncho^a, M. Solé^a y J.M. Llovet^{a,b,c}

^aLaboratori de Recerca Translacional en Oncologia Hepàtica, BCCLC, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona.

^bInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona. ^cLiver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Department of Medicine, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) afecta a un 30% de los pacientes cirróticos, los cuales representan un 1% de la población mundial. No hay terapias moleculares aceptadas para la prevención del CHC.

Objetivos: Explorar la eficacia de nintedanib, un inhibidor de VEGFR1-3, FGFR1-3 y PDGFR-a/B (Boehringer Ingelheim), en la prevención de CHC en un modelo experimental.

Métodos: Se generó un modelo de fibrosis y CHC en ratones macho C57BL/6 ($n = 66$) mediante una inyección intraperitoneal (ip) de DEN (25 mg/kg) el día 15 postparto y posteriores inyecciones ip semanales de CCl4 (0,5 ml/kg) a partir de la cuarta semana de edad. A la edad de 12 semanas, los ratones fueron aleatorizados a recibir nintedanib (50 mg/kg, $n = 35$) o placebo ($n = 31$) y se sacrificaron a las 15, 17 y 18 semanas de edad ($n = 15-21$ /grupo). Se recogieron muestras de sangre y el hígado. El objetivo principal fue determinar la incidencia y tamaño de las lesiones, y el secundario analizar los mecanismos moleculares de prevención, mediante análisis de perfiles de expresión génica (microarrays, q-tiempo real RT-PCR) y proteína (western blot e inmunohistoquímica). La tolerancia al fármaco se evaluó mediante la monitorización del peso corporal y los niveles plasmáticos GOT/GPT.

Resultados: El tratamiento con nintedanib fue bien tolerado y redujo significativamente la incidencia de CHC respecto al grupo control en todos los tiempos evaluados [13% vs 43% a las 15 semanas y 30% vs 89% a las 17 semanas ($p < 0,02$)] y el número de tumores/ratón [(0,9 vs 4,7 a las 17 semanas, $p = 0,003$) y (3,5 vs 11,4, a las 18 semanas, $p = 0,003$)]. Particularmente, nintedanib redujo el desarrollo de tumores múltiples (> 4 tumores/ratón) ($p = 0,01$), así como el tamaño del tumor respecto al grupo control a las 17 semanas (0,7 mm vs 6,4 mm, $p = 0,01$) y 18 semanas (4,8 mm vs 16,2 mm, $p = 0,001$). En el grupo control el análisis histológico confirmó el desarrollo de CHC en hígado fibrótico. La comparación del perfil de expresión génica no tumoral entre grupo tratado y control evidenció 471 genes deregulados ($FC > 1,5$, $p < 0,05$), asociados a inflamación, respuesta a daño tisular, transición epitelio-mesenquimal, y pluripotencia en células madre en el grupo control, y a la regulación del metabolismo de los ácidos grasos y el colesterol en el grupo tratado, evidenciando la capacidad de nintedanib de revertir un fenotipo procarcinogénico y promover la función hepática. Además, nintedanib bloqueó la activación de VEGFR2 y de las vías AKT y ERK.

Conclusiones: Nintedanib es eficaz en la prevención de desarrollo de CHC en el contexto de fibrosis hepática experimental. Estos datos proporcionan la base racional para explorar estrategias quimopreventivas en fases clínicas iniciales en pacientes con alto riesgo de desarrollar CHC.

CARCINOMA HEPATOCELULAR: GENÓMICA APLICADA PARA DIAGNÓSTICO Y TERAPIA PERSONALIZADA

S. Llerena^{a,b}, C. Rodríguez de Lope^{a,b}, N. García^a, L. Cereceda^a, L. Martín^{a,b}, C. López^c, C. Cagigas^d, F. Castillo^d, A. Azueta^e, M.A. Piris^{a,e}, J.P. Vaqué^a y J. Crespo^{a,b}

^aInstituto de Investigación Sanitaria, IDIVAL, Santander. ^bUnidad de Hepatología, Servicio de Digestivo; ^cServicio de Oncología;

^aServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo; ^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: El hepatocarcinoma (CHC) es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial. Su componente molecular es muy heterogéneo con baja recurrencia mutacional y mal pronóstico. En casos avanzados, la terapia es subóptima (Sorafenib; OS = 11 meses). La aplicación de terapias dirigidas frente a algunas dianas moleculares ha mejorado el pronóstico, como en melanoma (BRAF), mama (HER2) o pulmón (EML-ALK) pero esto no se ha conseguido en CHC. Hipótesis: el perfil mutacional de cada lesión de CHC puede apoyar el diagnóstico molecular y orientar el diseño de terapias dirigidas e individualizadas en un tiempo compatible con la práctica clínica.

Métodos: Selección del HepatoExoma: en función de las bases de datos de Next Generation Sequencing (NGS), hemos desarrollado una plataforma de ultrasecuenciación dirigida (HepatoExoma) para estudiar, en cada paciente, mutaciones somáticas presentes en una selección de genes “accionables”. Esta información nos permitirá la caracterización de la dinámica microclonal de cada lesión, así como potencialmente orientar el diseño de nuevas terapias dirigidas en base a firmas mutacionales. Hemos diseñado una librería de enriquecimiento para el DNA codificante de 114 genes (HaloPlex, Agilent) compatible con un equipo MiSeq (Illumina). Los genes se han seleccionado en base a la existencia de fármacos capaces de inhibir la actividad de una o más proteínas. Muestras a estudio: A) Líneas celulares comerciales: Con perfil mutacional conocido (CCLE-Broad Institute) y validado: HepG2, Huh7, SNU449. B) DNA genómico/pareado (normal vs tumoral) de muestras de pacientes de CHC obtenidas de trasplante, resección o biopsia.

Resultados: IN SILICO: Aplicamos el HepatoExoma a los datos de Whole Exome Sequencing ya publicados en 88 pacientes (Xiao Liu, Genome Research, 2013) y detectamos mutaciones en un 67% (59/88). Además, el 45,5% (40/88) presentaban una media de 2 mutaciones accionables indicando el posible tratamiento con hasta 2 fármacos en combinación. Las células HepG2, SNU 449 y Huh7 presentan una media de 11,6 mutaciones presentes en HepatoExoma, como ejemplo las HepG2 podrían ser susceptibles de un tratamiento de combinación con 5 fármacos. -EXPERIMENTAL: a) Análisis y estudio funcional del efecto de diferentes terapias dirigidas (solas y en combinación) sobre células HepG2, Huh7 y SNU 449. B) Perfil mutacional de 8 muestras clínicas pareadas mediante la aplicación del HepatoExoma.

Conclusiones: 1. El HepatoExoma puede permitir generar datos de NGS que orienten una terapéutica personalizada hasta en un 45,5% de los pacientes de CHC. 2. Los estudios funcionales derivados del HepatoExoma en modelos preclínicos nos permiten testar el efecto biológico de terapias dirigidas. 3. En el futuro podremos testar estas terapias en biopsias de pacientes xenografiadas en modelos murinos o directamente en hepatocitos aislados de las mismas.

EVIDENCIAS DE DEGENERACIÓN DE NEURONAS DE PURKINJE EN UN NUEVO MODELO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EPISÓDICA

T. García-Lezana^a, L. Chavarria^a, J. Romero-Giménez^b, M. Oria^a, J. Genescà^a y J. Córdoba^a

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona.

^bDepartamento de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: La encefalopatía hepática (EH) es una complicación grave de la cirrosis, tradicionalmente considerada como una enfermedad reversible, sin embargo estudios recientes sugieren

que episodios repetidos de EH podrían causar daño permanente en el tejido cerebral. El objetivo del estudio es desarrollar un nuevo modelo animal de EH episódica, desencadenada por hiperammonemia y/o inflamación periférica, que reproduzca la neuropatología observada en pacientes y permita la identificación de evidencias de neurodegeneración.

Métodos: El modelo animal consiste en la simulación de varios episodios de EH en ratas a las que previamente se les ha realizado una anastomosis portocava. Los episodios se consiguen mediante la administración periódica (una vez cada quince días) de acetato de amonio y/o lipopolisacárido (LPS). Durante el desarrollo del modelo animal se controlaron diversos parámetros para asegurar la correcta progresión del experimento (evolución del peso de los animales, amonio y citoquinas en sangre) así como una evaluación neurológica para conocer el estado del sistema nervioso central. Tras diez episodios simulados se recogieron los cerebros para la cuantificación de la pérdida neuronal y la identificación de las vías de señalización implicadas en este proceso.

Resultados: Las capacidades neurológicas se evaluaron mediante un test de reflejos, que reveló una pérdida de al menos el 50% de los reflejos en el 36% de los animales a los que se administró acetato de amonio; y un test de reconocimiento de objetos, que valoró memoria y aprendizaje mostrando una disminución moderada de estas capacidades a largo plazo en el grupo de animales tratados con LPS. El recuento neuronal en el cerebro indicó una disminución del número de neuronas de Purkinje en todos los grupos de animales respecto al grupo control, además de cambios morfológicos característicos de células en proceso degenerativo. El análisis de expresión génica, aunque no reveló ninguna vía canónica afectada, sí evidenció una modulación de genes relacionados con neurodegeneración en córtex (adora2A Fold Change (FC): -2,45) y cerebro (transtiretina FC: 17,45). En el estudio de las vías implicadas en el proceso de muerte neuronal se observó una sobre-expresión de los genes del cerebro relacionados con la senescencia (IFN-g FC = 2,15; cdkn1a (p21) FC: 1,88; cdkn2a (p16INK4) FC = 1,68).

Conclusiones: Las alteraciones neurológicas y deficiencias cognitivas observadas en pacientes son bien reproducidas por éste nuevo modelo de encefalopatía hepática cuando el amonio es el factor precipitante de los episodios. La toxicidad que produce el amonio en el sistema nervioso central provoca cambios de expresión en genes asociados con neurodegeneración así como muerte en las células de Purkinje, posiblemente siguiendo vías de senescencia, lo cual, podría ser la causa de persistencia de alteraciones cognitivas incluso después de la resolución de los episodios.

CRONICIDAD EN HEPATOTOXICIDAD: FÁRMACOS RESPONSABLES Y FACTORES DE RIESGO

M. Robles Díaz^a, I. Medina Cáliz^a, B. García Muñoz^a, C. Stephens^a, J. Sanabria^a, A. González Jiménez^a, M. García Cortés^a, A. Ortega Alonso^a, G. Peláez^b, M. Romero Gómez^c, H. Hallal^d, J.M. Navarro^e, S. Blanco^f, M. Jiménez Pérez^g, A. Castiella^h, R. Planasⁱ, G. Soriano^j, E.M. Román^k, J. Primo^l, M. Prieto^m, J.M. Morenoⁿ, A. Aldea^a, M.I. Lucena^a y R.J. Andrade^a

^aFarmacología Clínica, UGC de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), CIBERehd, Málaga. ^bUnidad de Gastroenterología, Hospital Torrecárdenas, Almería. ^cUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla, Andalucía Tech, CIBERehd, Sevilla.

^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Morales Meseguer, Murcia. ^eUnidad de Digestivo, Hospital Costa del Sol, Málaga.

^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Basurto, Bilbao.

^gUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital

Regional Universitario Carlos Haya, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga. ^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Mendaro, Guipúzcoa. ^bUnidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Badalona. ^cServicio de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ^dServicio de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Sagunto, Valencia. ^fUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital La Fe, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Valencia. ^gServicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. ^hServicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna.

Objetivos: La interrupción del fármaco sospechoso de hepatotoxicidad (DILI) normalmente lleva a una resolución del daño hepático, excepto en los casos que se desarrolla fallo hepático fulminante o cronicidad. Este estudio a largo plazo pretende analizar los fármacos y factores de riesgo implicados en la cronicidad en DILI.

Métodos: Se incluyeron 310 pacientes en el Registro Español de hepatotoxicidad que resolvieron o tuvieron un seguimiento superior a 1 año, excluyendo pacientes con enfermedades subyacentes y sistémicas que afectan al hígado. La cronicidad fue definida como elevación persistente de transaminasas, fosfatasa alcalina o elevaciones de bilirrubina después de 1 año tras el episodio de DILI.

Resultados: De los 310 pacientes incluidos, 274 resolvieron en el primer año después del inicio del episodio (agudos) y en 36 pacientes persistió la alteración del perfil hepático después del año (crónicos). La media de seguimiento fue de 16 meses en los agudos (rango: 0,2-165) y de 51 meses (rango: 12-112) en los crónicos. Comparando ambos grupos observamos una edad media significativamente más alta en los crónicos, 62 años (rango: 30-83) frente a 52 años (rango: 14-88) ($p = 0,001$). Se observa una tendencia hacia la cronicidad en los pacientes con una duración más larga del tratamiento causante de DILI (mediana 32 vs 21 días), siendo los hipolipemiantes, y los agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina (IECA y ARA II) las clases terapéuticas más frecuentes en este grupo, 5,1% vs 0% ($p = 0,006$) y 13,6% vs 4,7% ($p = 0,001$), respectivamente. Tanto la ictericia como la hospitalización fueron significativamente más frecuentes en el grupo crónicos, 83% vs 58% ($p = 0,004$) y 76% vs 46% ($p = 0,001$), respectivamente. El tipo de daño más frecuente en ambos grupos fue el hepatocelular. En cuanto a la gravedad, se encontraron diferencias significativas ($p = 0,009$) con mayor número de casos severos y moderados en el grupo de crónicos (86% vs 55%), mientras los casos leves fueron superiores en el grupo de agudos (43% vs 14%). La diabetes fue más frecuente en el grupo de crónicos, 25% vs 10% ($p = 0,008$).

Conclusiones: Los hipolipemiantes y agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina fueron los fármacos causantes de DILI que más se observaron en los casos crónicos. Ictericia, hospitalización, edad avanzada y diabetes fueron factores de riesgo independientes para la cronicidad en DILI.

Financiación: AEMPS, FIS:PI12-00620, AC-0073-2013, CIBERehd-ISCIII.

IMPACTO DE LA RVSSEM12 EN EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES Y REGRESIÓN DE LA FIBROSIS EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO CON TRIPLE TERAPIA CON BOCEPREVIR Y TELAPREVIR

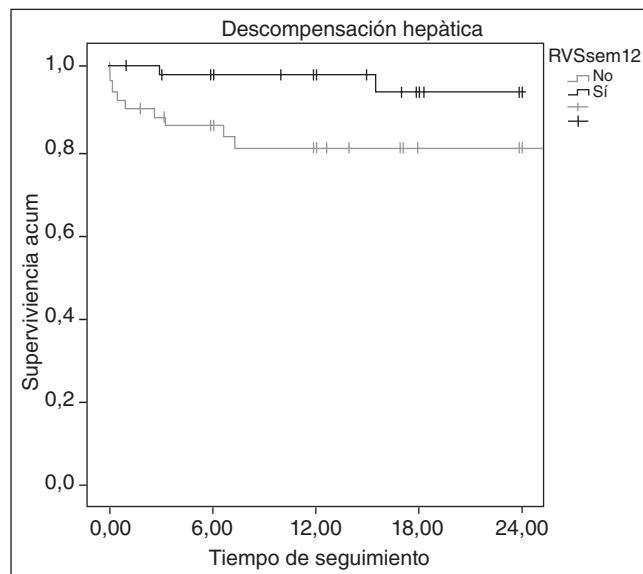
C. Perelló^a, J. Cabezas^b, E. Llop^a, S. Menéndez^b, J. de la Revilla^a, J. Crespo^b y J.L. Calleja^a

^aHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Madrid. ^bUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

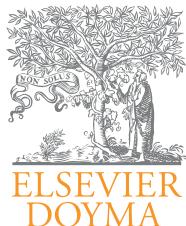
Introducción: El tratamiento antiviral con triple terapia consigue una respuesta viral sostenida (RVS12) en un número importante de pacientes con fibrosis avanzada. El objetivo fue evaluar el desarrollo de complicaciones y la evolución de la fibrosis post tratamiento.

Métodos: Se recogieron de forma prospectiva datos de descompensación hepática (DH) hasta el final del seguimiento o trasplante hepático (TH) y de Fibroscan® a los 6, 12 meses post tratamiento en dos hospitales universitarios.

Resultados: Se incluyeron 226 pacientes consecutivos con RVS12 del 59,2%. 112 pacientes fueron catalogados como F4 cuyas características basales fueron: edad (64,6 (DE 9,2), ALT (109,5 (DE 64,8), bilirrubina (1,0 (DE 0,6), a albúmina (4,2 (DE 0,4), plaquetas (138,5 × 10⁹ (DE 50,3 × 10⁹), INR (2,4 (DE 10,7), Fibroscan (KPa) (21,6 (DE 11,6). La RVS12 fue 47,3% (53 pacientes). Presentaron DH 21 (18,8%) pacientes, de estos 10 (8,9%) durante el tratamiento y 11 (9,7%) tras finalizar. Las complicaciones más frecuentes fueron ascitis 11 (9,8%) y hepatocarcinoma 8 (7,1%). Requirieron trasplante hepático (TH) 8 (7,1%) pacientes y 4 (3,5%) fallecieron. El tiempo medio de seguimiento hasta la DH o final de seguimiento fue 12,6 meses (DE 7,6). Los pacientes con RVS12 presentaron menor frecuencia de DH (4% vs 17,3%; $p = 0,03$). La probabilidad acumulada de DH al año post tratamiento en el grupo de RVS12 fue significativamente menor (2% vs 19,5%; $p = 0,02$) (fig.). En el grupo de RVS12 la necesidad de TH fue significativamente menor (0% vs 9,6%; $p = 0,03$). Se relacionó significativamente con la presencia de DH los valores de albúmina (4,3 (DE 0,4) vs 3,7 (DE 0,3); $p < 0,001$) y Fibroscan (20,5 (DE 10,7 vs 32,1 (15,6); $p = 0,02$). Los pacientes con RVS12 mostraron una descenso mayor de un grado de fibrosis en un porcentaje significativamente mayor (60% vs 31,6%; $p = 0,04$).



Conclusiones: La RVS12 en pacientes con enfermedad avanzada se asoció a una mejoría en el estadio de fibrosis y a una menor tasa de descompensación y trasplante hepático.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

Sesión Oral 5

Moderadores: Manuel Morales (Barcelona) y Carlos Fernández (Madrid)

LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA NO IMPACTA EN LA SUPERVIVENCIA Y RECURRENCIA TUMORAL EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO POR CARCINOMA HEPATOCELULAR

F. Agüero^a, A. Forner^b, C. Manzardo^a, A. Valdivieso^c, M. Blanes^d, R. Bárcena^e, A. Rafecas^f, L. Castells^g, A. Rimola^h y J.M. Miró^a

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^bUnidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^cServicio de Cirugía General, Sección de Trasplante Hepático, Hospital de Cruces, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Bizkaia. ^dUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^fUnitat de Trasplantament Hepàtic, Servei de Cirurgia, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona. ^gUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona.

^hServicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

Introducción: Estudios previos incluyendo un número limitado de pacientes y/o escaso seguimiento ofrecen datos contradictorios respecto al impacto del VIH en la supervivencia de pacientes afectos de carcinoma hepatocelular (CHC) tras trasplante hepático (TH). El objetivo de este estudio multicéntrico prospectivo fue evaluar el valor predictivo de la infección por VIH en la recurrencia tumoral y la supervivencia post-TH en pacientes sometidos a TH por CHC.

Métodos: Estudio prospectivo de cohorte compuesta por pacientes VIH (+) diagnosticados de CHC que recibieron TH en 22 centros españoles (cohorte FIPSE) y pacientes transplantados VIH (-) emparejados por edad, género, año de TH, VHC, VHB y CHC en proporción 1:3. Se excluyeron los pacientes con CHC incidental. La inclusión se inició en enero 2002 y el fin de seguimiento fue en julio 2014.

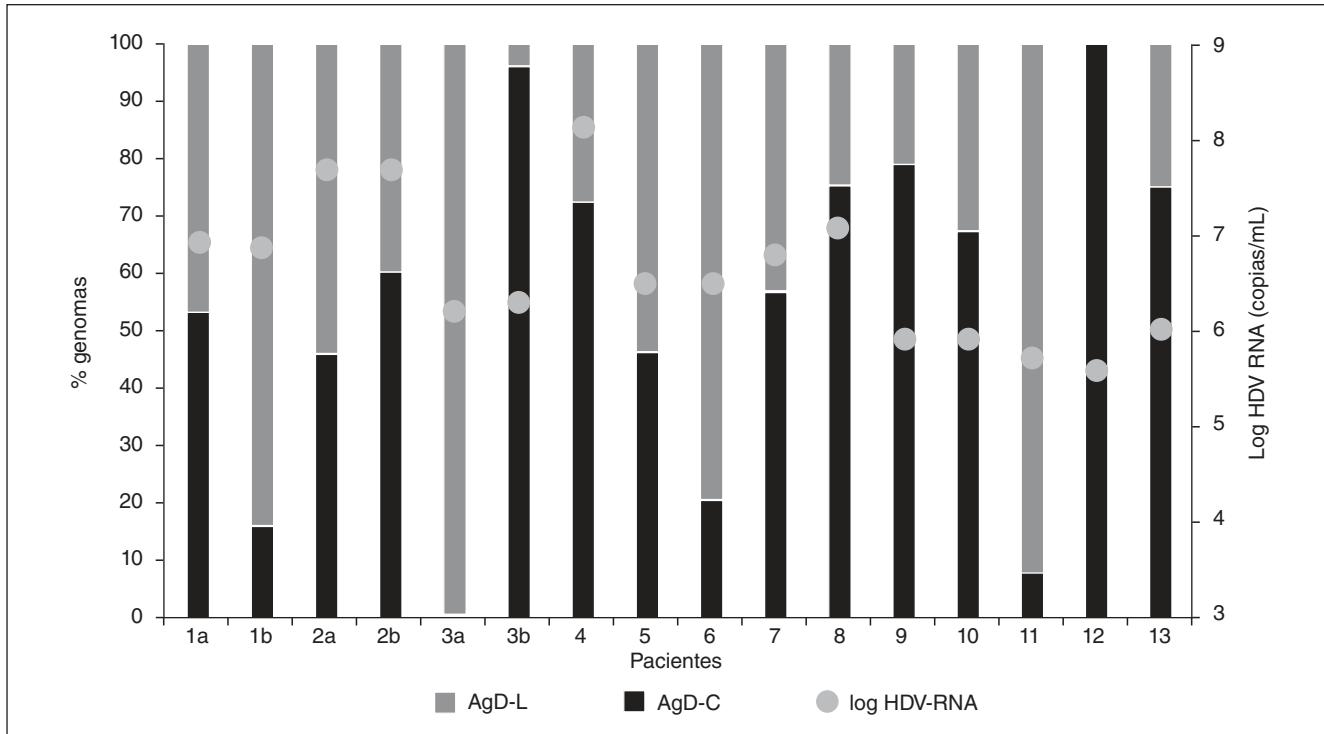
Resultados: 74 pacientes VIH (+) y 222 pacientes VIH (-) se sometieron a TH por CHC durante el periodo de estudio. La mayoría eran hombres (86%) y tenían infección por VHC (92%). Los pacientes VIH (+) eran más jóvenes (47 vs 51 años, p < 0,001) y presentaban genotipo no-1 con mayor frecuencia (55 vs 25%) y replicación del VHC en el momento del TH con menor frecuencia (80 vs 90%) que los pacientes VIH (-). En el momento del TH, la mediana de células [rango intercuartil] CD4/mm³ fue 347 [238-523] y la mayoría de los pacientes VIH (+) (96%) estaban en tratamiento antirretroviral. La carga viral del VIH fue < 50 copias/ml en el 93%. No hubieron diferencias en el tiempo de espera hasta el TH entre ambos grupos (4,5 vs 5,4 meses, p = 0,35). No se observaron diferencias significativas en las características del CHC en el momento de la inclusión en lista ni en los parámetros histológicos del explante entre ambos grupos. Tras una mediana de 46 [25-72] meses de seguimiento, 12 (16%) pacientes VIH (+) y 32 (14%) pacientes VIH (-) presentaron recurrencia tumoral. La probabilidad de recurrencia a 1, 3, y 5 años en pacientes VIH (+) y VIH (-) fue de 7%, 17% y 20% vs 5%, 11% y 19%, respectivamente (p = 0,876). Analizando conjuntamente los pacientes VIH(+) y VIH(-), la invasión vascular microscópica (HR, 3,79 IC95%, 1,67-8,57) fue el único factor asociado de forma independiente con la recurrencia del CHC. La supervivencia a 1, 3 y 5 años para los pacientes VIH (+) comparados con los pacientes VIH (-) fue del 87%, 78% y 69% vs 89%, 78% y 73% (p = 0,905). La infección por VHC (HR, 8,85 IC95%, 1,23-63,64) y la presencia de nódulos satélites (HR, 1,92 IC95%, 1,13 a 3,24) fueron las únicas variables asociadas de forma independiente con la mortalidad.

Conclusiones: La infección por VIH no tiene ningún impacto en la recurrencia del CHC o la supervivencia después de TH. Estos resultados apoyan la indicación de TH en pacientes infectados por VIH con CHC.

LA CUANTIFICACIÓN DE GENOMAS CODIFICANTES DE LAS DOS FORMAS DE ANTÍGENO DELTA PODRÍA EVIDENCIAR LA CAPACIDAD REPLICATIVA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA

M. Homs^{a,b,c}, M. Blasja^{a,b,c}, A. Ruiz^b, D. Tabernero^{a,b,c}, P. Reimundo^b, J. Quer^{a,d}, R. Casillas^d, J. Gregori^d, M. Riveiro-Barciela^e, L. Nieto^c, R. Esteban^{a,e}, M. Buti^{a,e} y F. Rodríguez-Frías^{a,b,c}

^aCIBEREHD. ^bDepartamento de Bioquímica; ^cDepartamento de Microbiología, Unidad de Patología Hepática; ^dDepartamento de



Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^aLaboratorio de Enfermedades Hepáticas, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: El genoma del virus de la hepatitis delta (VHD) tiene una única región codificante de proteínas capaz de codificar dos antígenos. El codón stop en 196 es editado a triptófano y elonga la traducción hasta el codón 214. Los genomas con Stop en 214 codifican el antígeno delta largo (LHDAg) que interviene en el ensamblaje y formación de viriones, y en la inhibición de replicación del VHD. Los genomas con stop en 196 son los únicos que pueden editarse y codifican el antígeno corto (SHDAg), el único con capacidad replicativa.

Objetivos: Cuantificar los genomas codificantes de los SHDAg y LHDAg (genomas S/L-Ag) en la quasispecies del VHD y relacionarlo con la replicación viral.

Métodos: Se analizaron 16 muestras basales de 13 pacientes (1-13) con hepatitis crónica Delta y replicación viral activa. Se incluyeron 2 muestras (a y b) de 3 pacientes (1-3) seguidos 6 meses sin tratamiento. Se cuantificó el ARN-VHD por un método in-house (rango, 3,5-8 logs copias/mL). Las proporciones de genomas S/L-Ag se determinaron por secuenciación masiva (nt 339-891).

Resultados: Los pacientes presentaron una media de ARN-VHD de 6,3 logs copias/mL (DE 0,76) y una distribución de genomas S/L-Ag específica de cada muestra (fig.). Los valores de ARN-VHD no correlacionaron con el porcentaje de genomas S/L-Ag. Los 3 pacientes seguidos no presentaron cambios en el ARN-VHD, pero sí una dinámica en los genomas S/L-Ag (fig.). De interés, los casos 1b, 3a, 6 y 11, con mayor población de genomas L-Ag, indicando una población viral defectiva para la replicación.

Conclusiones: La ausencia de correlación entre el ARN-VHD y la cuantificación de genomas S/L-Ag, y la dinámica de los genomas S/L-Ag en ausencia de tratamiento sugiere que la valoración del ARN-VHD no refleja por sí sola la actividad replicativa del VHD causante de daño hepático. La cuantificación de genomas S/L-Ag podría evidenciar la capacidad replicativa del VHD y complementarse con el ARN-VHD.

EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER EXTRA-HEPÁTICO Y CARCINOMA HEPATOCELULAR ES SIMILAR EN PACIENTES CON CIRROSIS ALCOHÓLICA

J. Fernández, L. González-Díéguez, O.K. Nuevo, M. Varela, C.A. Navascués, V. Cadahía y M. Rodríguez

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

Introducción: Los pacientes con cirrosis alcohólica están en riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular y neoplasias extra-hepáticas.

Objetivos: conocer la incidencia de cáncer extrahepático en una serie de pacientes con cirrosis alcohólica seguidos prospectivamente y compararla con la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC).

Métodos: 565 pacientes con cirrosis hepática alcohólica en estadios A o B de Child, incluidos en un programa de detección precoz de CHC y sin antecedente de neoplasia, fueron seguidos prospectivamente durante un tiempo medio de $65,3 \pm 56,4$ meses. La mayoría eran varones (82,8%), con una edad media de $54,4 \pm 7,8$ años, 71,3% en estadio A, 75% fumadores, 38% bebedores activos, 25,6% diabéticos, 79% con varices y 413 con complicaciones previas de la enfermedad. El programa de vigilancia de CHC se basó en ECO y AFP semestrales y los cánceres extra-hepáticos fueron recogidos prospectivamente.

Resultados: 77 pacientes (13,6%) desarrollaron un cáncer extrahepático, con una incidencia media anual de $2,48 \times 100$ personas-año y una incidencia acumulada a 1, 5, 10, 15 y 20 años de 2,4%, 10,1%, 20,1%, 30,6% y 43,8%. Los tumores más frecuentes fueron del área ORL-Maxilofacial (35%), pulmón (14%), colon (10%) y vejiga (9%). Ochenta y tres pacientes (14,6%) desarrollaron un CHC, con una incidencia media anual de $2,69$ casos $\times 100$ personas-año y una incidencia acumulada a 1, 5, 10, 15 y 20 años de 1,6%, 13,9%, 23,6%, 28,9% y 34,5%. El desarrollo de cáncer extrahepático no se asoció en el análisis univariado con el sexo ($p = 0,91$), con la ingesta activa de alcohol ($p = 0,87$), con el estadio de Child ($p = 0,79$),

con la diabetes ($p = 0,98$), con la presencia de varices ($p = 0,43$), con la cifra de plaquetas ($p = 0,18$) ni con la historia de complicaciones previas ($p = 0,34$), mientras que se observó asociación con edad > 45 años ($p = 0,003$), consumo de tabaco ($p = 0,02$) y BMI < 25 ($p = 0,01$). En el análisis multivariado, la edad > 45 (HR 4,88 [IC95% 1,52-15,7] $p = 0,01$), el consumo de tabaco (HR 2,07 [IC95% 1,05-4,05] $p = 0,03$) y un BMI < 25 (HR 2,05 [IC95% 1,22-3,45] $p = 0,007$) se asociaron independientemente con el riesgo de desarrollar cáncer extra-hepático.

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis alcohólica tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer extra-hepático, similar al de desarrollar CHC. La edad y el consumo de tabaco incrementan el riesgo, mientras que el sobrepeso y la obesidad lo disminuyen. Probablemente debería evaluarse la implementación de programas de vigilancia para los tumores más frecuentes en esta población de pacientes.

LA EXISTENCIA DE UN DISBALANCE ENTRE TH17 Y TREG CLAVE PARA LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO GRASO

P. Iruzubieta^{a,b}, M.T. Arias-Loste^{a,b}, A. Domínguez^c, A. López Useros^c, M. Riaño^c, C. Santa Cruz^{b,d}, A. Estébanez^{a,b}, D. San Segundo^{b,d}, D. Ramos^{a,b}, A. Azueta^e, S. Llerena^{a,b}, C. Alonso^{a,b}, M. López Hoyos^{b,d} y J. Crespo^{a,b}

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ^cServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo; ^dServicio de Inmunología; ^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Valdecilla-IDIVAL, Santander.

Introducción: El equilibrio entre Th17 y Treg es crucial para la estabilidad de la homeostasis inmune; una alteración en este equilibrio puede conducir a la autoinmunidad, inflamación crónica y al desarrollo de enfermedades hepáticas.

Objetivos: Investigar la existencia de un posible desbalance Treg/Th17 en pacientes con obesidad mórbida (OM) y su potencial implicación patogénica en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), tanto antes de la cirugía bariátrica como a los 6 meses de la misma.

Métodos: Analizamos el porcentaje de células Treg (CD4+CD25highFOXP3+) y Th17 (CD4+CD161+CCR6+IL17+) en sangre periférica (SP) mediante citometría de flujo en 49 pacientes OM antes de someterse a CB y en 17 controles sanos (CS). Tras 6 meses de la cirugía, en 42 de estos pacientes se analizaron nuevamente el porcentaje de Treg y Th17 en SP. 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 Treg (CD4+CD45+CD25highCD127lowFOXP3+) y Th17 (CD4+CD161+CCR6+IL17+). En todos los casos se realizó estudio anatopatológico según la clasificación de Brunt.

Resultados: El 29% de los pacientes presentaron un grado variable de infiltrado inflamatorio (esteatohepatitis no alcohólica, EHNA), 41% mostraron una esteatosis simple, 19% el hígado es normal y 11% no se pudo determinar. En los pacientes OM, el porcentaje de Treg en SP fue significativamente menor que en los CS ($2,52 \pm 1,45$ vs $3,43 \pm 1,23$; $p = 0,029$) con un ratio Treg/Th17 también menor ($20,53 \pm 31,36$ vs $52,29 \pm 41,92$; $p = 0,003$). Cuando estratificamos a los pacientes según tipo de patología hepática (esteatosis simple vs EHNA) no observamos diferencias en cuanto al porcentaje de Treg ($p = 0,24$) ni Th17 ($p = 0,32$) en SP. A nivel intrahepático, aquellos con EHNA presentan mayor IMF de Treg que aquellos con esteatosis ($2,9 \pm 1,81$ vs $1,96 \pm 0,7$), al igual que en el caso de IMF de las Th17 ($1,49 \pm 0,55$ vs $1,18 \pm 0,47$), pero con un ratio Treg/Th17 menor ($1,39 \pm 0,71$ vs $2,14 \pm 1,35$; $p = 0,42$). A los 6 meses de la CB, el porcentaje de Treg y Th17 en SP es significativamente mayor siendo más acusado el aumento en Treg reflejado

por un aumento en el ratio Treg/Th17 ($24,88 \pm 72,91$ vs $18,58 \pm 29,15$; $p = 0,06$).

Conclusiones: En el tejido hepático de los pacientes con EHNA, existe un incremento tanto de las poblaciones Treg como Th17, con una disminución del ratio Treg/Tefectoras con respecto a los pacientes sin EHNA, reflejando que un desequilibrio en este ratio puede ser clave para la progresión de la EHDG. Además, existe una notable discrepancia entre los resultados en SP y tejido hepático, sugiriendo que los cambios en cuanto a las células de la inmunidad adaptativa son exclusivamente intrahepáticos y no debemos sobreinterpretar los resultados en sangre periférica.

Estudio financiado por Proyectos de Investigación en Salud del Instituto Carlos III, convocatoria 2012. Expediente N° PI12/02026.

INFLUENCIA DE LOS RECEPTORES KIR Y SUS LIGANDOS HLA EN LA TRANSMISIÓN VERTICAL Y LA CRONIFICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN LOS HIJOS

E.J. Pavón Castillero^a, A. Ruiz-Extremera^b, M. Florido^a, P. Muñoz de Rueda^c, J.A. Muñoz-Gámez^a, R. Quiles^c, J. Casado^a, S. Jiménez-Ruiz^d, A. Carazo^a, A.B. Martín^a, P. León^c y J. Salmerón^e

^aUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^bUnidad de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio y Hospital Universitario Virgen de las Nieves, CIBERehd, Departamento de Pediatría, Universidad de Granada. ^cUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo y Ciberehd, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI), Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^dDepartamento de Medicina, Universidad de Granada, UNAI, Granada. ^eUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo y Ciberehd, Hospital Universitario San Cecilio, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Granada.

Introducción: La carga viral del virus de la hepatitis C (VHC) de la madre en el parto y la coinfección VIH cuentan con suficiente evidencia científica a favor de la transmisión vertical (TV) pero no explican todos los casos. El objetivo fue estudiar el perfil inmunogenético (HLA, KIR y unión KIR-ligando) de madres e hijos en la TV-VHC y la cronificación.

Métodos: Estudio realizado en 98 madres ARN-VHC(+) y sus 120 hijos. De los 24 niños infectados: 16 aclaron el virus y 8 presentaron cronificación. Se determinaron los HLA clasel (A, B, Cw), clasell (DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1), el valor de p corregido por Bonferroni (Pc) y 16 receptores KIRs (KIR2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5 y 3DS1). Métodos LABType SSO Typing Test y Genotyping PCR kit (One Lambda Inc., Canoga Park, USA), para la tecnología xMAP de Luminex.

Resultados: Estudio de la TV: los niños con KIR2DL3 tienen menor riesgo de infección (OR: 0,07, $p = 0,019$). La presencia en la madre de Cw*06 (OR: 5,8, $p = 0,007$, Pc = 0,07), Cw*0602 (OR: 5,7, $p = 0,007$, Pc = 0,08) aumenta el riesgo de infección de su hijo. Respecto a los ligandos C1 y C2, la presencia de HLA-C1 en las madres y/o en los niños muestran menor riesgo de infección (madres: OR: 0,2, $p = 0,009$, niños: OR: 0,3, $p = 0,042$), mientras que en los que tienen el ligando HLA-C2, el riesgo es mayor (madres: OR: 6,2, $p = 0,019$, niños: OR: 3,3, $p = 0,042$). De todas las combinaciones encontradas estadísticamente significativas en el estudio de los KIR y la unión con sus ligandos, hay que resaltar que cuando el KIR está unido al ligando C1, es protector frente a la TV y si la unión se produce al ligando C2 se favorece la TV. Cronificación: la presencia en la madre de DQA1*01 (OR: 2,1, $p = 0,009$, Pc = 0,036), KIR2DS1 (OR: 7,2, $p = 0,042$), KIR3DS1 (OR: 13, $p = 0,013$) favorece la cronificación en el niño. La presencia en el niño del alelo DQB1*03 (OR: 0,05, $p = 0,012$, Pc = 0,048) y del KIR2DS3 (RR: 0,5, $p = 0,013$) se relaciona con el aclaramiento viral, así como la homocigosis del KIR3DL1/3DL1 (OR: 0,08, $p = 0,0013$) y del ligando HLA-Bw4/Bw4

(OR: 0,06, $p = 0,022$), mientras que la unión del KIR3DS1-Bw4 (OR = 7,2, $p = 0,042$), KIR2DS1-C2 (OR = 7,2, $p = 0,042$) así como la heterocigosis del KIR3DL1/3DS1 (OR: 13, $p = 0,013$), favorecen la cronificación del virus. Concordancia alélica madre/hijo: Al realizar el análisis conjunto de todos los HLA, fue mayor entre los niños con infección crónica que en aquellos que habían aclarado el virus ($67\% \pm 4,06$ vs $57\% \pm 1,34$, $p = 0,045$). Cuando analizamos por alelos individuales existen diferencias significativas en el HLA-DPA1 ($100\% \pm 0,0$ vs $82\% \pm 6,3$, $p = 0,009$).

Conclusiones: Los estudios de factores genéticos de madres y recién nacidos son necesarios para entender los procesos mediante los cuales se producen la TV y las posibilidades de infección crónica en el RN. Es posible afirmar que los ligandos HLA tipo C1 y C2 así como la unión a los KIR se relacionan con la TV, mientras que los ligandos HLA-Bw4 lo estarán con la cronificación.

IMPACTO DE LA PRIORIZACIÓN BASADA EN MELD SOBRE LA MORTALIDAD EN LISTA ACTIVA Y EN EL POSTTRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR

M. Muñoz García-Borruel^a, J. Jurado García^a, M.L. Rodríguez Perálvarez^b, A. Poyato González^b, P. Barrera Baena^b, E. Fraga Rivas^a, G. Costán Rodero^a, P. López Cillero^c, J.L. Montero Álvarez^b y M. de la Mata García^b

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

Introducción y objetivos: El impacto del uso del sistema de priorización MELD en el post-trasplante hepático (TH) ha sido poco estudiado. El objetivo del presente estudio fue determinar la capacidad predictiva del MELD y otros índices pronósticos validados sobre mortalidad en lista activa y tras el trasplante hepático, así como evaluar si la enfermedad hepática subyacente influye en dicha capacidad predictiva.

Métodos: Se analizaron 301 pacientes incluidos de forma consecutiva en lista de espera (LE) de TH, priorizados según puntuación MELD en tres subgrupos: insuficiencia hepática (IH), ascitis refractaria (AR) y hepatocarcinoma (CHC). Se excluyeron los pacientes con fallo hepático agudo y los retrasplantes. Se realizó un análisis por intención de tratar para predecir la mortalidad precoz a las 8 semanas del TH. Se controlaron los posibles factores de confusión mediante regresión logística múltiple.

Resultados: De los 301 pacientes, 135 (44,9%) fueron incluidos por IH, 58 (19,3%) por AR y 108 (35,9%) con indicación de CHC. Las etiologías más frecuentes de la enfermedad hepática fueron la hepatitis crónica C (45,5%) y el alcohol (36,5%). Noventa y cuatro pacientes (31,3%) fueron excluidos de LE, sin diferencias entre los tres grupos de indicación ($p = 0,23$), con una tasa de mortalidad global del 11,6%. La mortalidad fue la causa más frecuente de exclusión en el grupo de IH (14,8%) y AR (15%) y la progresión tumoral en el grupo CHC (16,9%). Una puntuación MELD, iMELD, uMELD y UKELD elevados y cifras altas de bilirrubinemia e INR fueron factores relacionados con la mortalidad en LE en los pacientes con IH. En el grupo AR la mortalidad se asociaba con la puntuación iMELD, UKELD y MELD-Na. Se trasplantaron 207 pacientes (68,7%). La indicación más frecuente de TH fue la IH (42,5%), seguido del CHC (36,2%). El grupo con IH presentó menos tiempo en LE (113,6 días vs 215,8 días y 308,9 días; $p < 0,001$), pero registró las tasas de mortalidad precoz post-TH más elevadas (18,2% vs 6,8% y 6,7%; $p < 0,001$). Los factores predictores independientes de mortalidad precoz post-TH en el grupo de insuficiencia hepática fueron la hiperbilirrubinemia (OR = 1,08; $p = 0,038$), un iMELD elevado (OR = 1,06;

$p = 0,046$) y la etiología no alcohólica (OR = 4,13; $p = 0,017$). Entre los índices pronósticos el iMELD mostró la mayor capacidad predictiva (AUROC = 0,66). Dicha capacidad fue superior en pacientes con etiología no alcohólica (AUROC = 0,77), especialmente si presentaban cifras elevadas de bilirrubina > 10 mg/dl (AUROC = 0,95).

Conclusiones: Los pacientes con insuficiencia hepática presentan mayor tasa de mortalidad precoz post-TH a pesar de permanecer menor tiempo en lista de espera, comparado con otras indicaciones incluyendo hepatocarcinoma y ascitis refractaria. El índice iMELD mostró una mayor capacidad para predecir la mortalidad precoz en pacientes con insuficiencia hepática tras el TH, por lo que podría ser una herramienta útil en el manejo de la lista de espera.

LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO PREDICE SUPERVIVENCIA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

J. Ampuero^a, M. Simón^b, C. Montoliu^c, R. Jover^d, M.A. Serra^c, J. Córdoba^b y M. Romero Gómez^a

^aUGMQ Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^bUnidad de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^cHospital Clínico de Valencia. ^dUnidad de Hepatología, Hospital General y Universitario de Alicante.

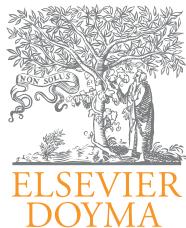
Introducción: La encefalopatía hepática mínima (EHM) predice la aparición de un evento de encefalopatía hepática (EH), y ésta se asocia a una menor supervivencia en pacientes cirróticos. Sin embargo, el impacto de la presencia de EHM en la supervivencia del paciente cirrótico es controvertido.

Objetivos: Analizar el papel de los test diagnósticos de EHM, predictivos de EH, en la supervivencia de pacientes con cirrosis hepática.

Métodos: Incluimos dos cohortes independientes de pacientes con cirrosis hepática, seguidas de manera prospectiva. La cohorte de estimación ($n = 151$) fue seguida durante $4,7 \pm 2,8$ años y la de validación ($n = 117$) durante $4,4 \pm 3,9$ años. Evaluamos en todos los pacientes: a) frecuencia crítica de parpadeo (FCP) (patológico < 39 Hz); b) Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) (patológico < -4 puntos). El final del seguimiento fue determinado por la aparición de EH, de trasplante hepático o fallecimiento. La función hepática se valoró mediante MELD. Empleamos el método Kaplan-Meier en el análisis univariante de variables cualitativas y la regresión logística de Cox para el univariante de cuantitativas y para el multivariante.

Resultados: El desarrollo de EH se asoció a mayor mortalidad (42,5% (34/80) vs no EH 20,7% (38/184); log rank 26,744, $p = 0,0001$) en ambas cohortes. En la cohorte de estimación, el análisis univariante mostró que FCP < 39 Hz predijo mortalidad a los 3 años (17,1% (6/35) vs > 39 Hz 4,9% (3/61); log rank 4,765, $p = 0,029$) y a los 5 años (28,6% (10/35) vs > 39 Hz 9,8% (6/61); log rank 7,835, $p = 0,005$). El PHES < -4 (34,2% (13/38) vs > -4 14,9% (11/74); log rank 4,944, $p = 0,026$) y la edad (63,1 ± 10,2 vs 56,6 ± 10,3 años; $p = 0,002$) también se relacionaron con un aumento de mortalidad durante el seguimiento. En el análisis multivariante, la FCP < 39 Hz [HR 4,36 (IC95% 1,67-11,37); $p = 0,003$], la edad [HR 1,07 (IC95% 1,02-1,12); $p = 0,009$] y el MELD [HR 1,40 (IC95% 1,21-1,63); $p = 0,0001$] predijeron de manera independiente la mortalidad. En la cohorte de validación, las asociaciones fueron superponibles, FCP < 39 Hz, PHES < -4, la edad, el MELD y un episodio previo de EH se asociaron a un incremento de la mortalidad en el análisis univariante, quedando asociados de manera independiente la FCP < 39 Hz, la edad y el MELD en el análisis multivariante.

Conclusiones: La frecuencia crítica de parpadeo, junto con la edad y la función hepática evaluada por MELD, predijo la mortalidad a largo plazo en dos cohortes independientes de pacientes cirróticos.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

Sesión Oral 6

Moderadores: Pedro Linares (León)
y María Reig (Barcelona)

LA NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) URINARIA ES UN EXCELENTE BIOMARCADOR PRONÓSTICO DE LA CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA Y DEL ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF). EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO EUROPEO CANONIC

X. Ariza^a, P. Angelis^b, R. Barreto^a, R. Jalan^c, M. Morales-Ruiz^d, C. Elia^a, E. Solà^a, I. Graupera^a, P. Sancho^e, E. García^f, F. Nevens^g, J. Trebicka^h, F. Salibaⁱ, J. Fernández^a, W. Jiménez^d, M. Pavese^j, A. Gerbes^k, R. Moreau^k, M. Bernardi^l, V. Arroyo^m y P. Ginès^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN).

^bUniversity of Padova, Italia. ^cUCL, Royal Free Hospital, London, RU. ^dServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^eHospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERehd, Barcelona. ^fDMC, CLIF Consortium, FCRB de Barcelona.

^gUniversity of Leuven, Bélgica. ^hUniversity of Bonn, Alemania.

ⁱHôpital Paul-Brousse, Villejuif, Francia. ^jUniversity of Munich, Alemania. ^kHôpital Beaujon, INSERM, Francia. ^lUniversity of Bologna, Italia. ^mUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: El ACLF es un síndrome que ocurre con frecuencia en pacientes con cirrosis hepática y se caracteriza por insuficiencia de diversos órganos y elevada mortalidad. En la actualidad no se dispone de biomarcadores predictivos de su desarrollo y evolución. La NGAL es una proteína de 22-kDa que se produce en respuesta a una lesión o inflamación en distintos tipos celulares, especialmente en riñón, hígado y células inflamatorias.

Objetivos: Evaluar el papel de la NGAL como biomarcador de ACLF y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por descompensación aguda de la enfermedad.

Métodos: Se estudiaron 716 pacientes con cirrosis hepática incluidos en el estudio CANONIC. 148 pacientes tenían ACLF en el

momento de la inclusión y 60 lo desarrollaron durante la hospitalización. Se midió la NGAL en muestras de sangre y orina obtenidas en el momento de la inclusión de los pacientes.

Resultados: En el conjunto de la población, los niveles urinarios de NGAL (uNGAL) se correlacionaron significativamente con la mortalidad libre de trasplante a los 28 días (33 [14-90] vs 209 [92-1,314] µg/g creatinina -mediana y rangos intercuartiles- en pacientes vivos y fallecidos, respectivamente; p < 0,0001). Del mismo modo, los niveles plasmáticos de NGAL también se correlacionaron significativamente con la mortalidad libre de trasplante (139 [103-208] vs 232 [139-762] ng/ml, respectivamente; p < 0,0001). En el conjunto de pacientes, la uNGAL fue un factor predictivo independiente de mortalidad y mejoró la capacidad predictiva de la clasificación de MELD (AUROC: 0,88). Por otro lado, los niveles de NGAL fueron marcadamente más altos en pacientes con ACLF respecto a los pacientes sin ACLF (uNGAL: 108 [35-400] vs 29 [12-73], p < 0,0001 y pNGAL: 232 [147-422] vs 131 [99-187], respectivamente; p < 0,0001), y ambos fueron factores predictivos independientes asociados a ACLF (AUROC: 0,92). La uNGAL también fue un factor predictivo independiente de desarrollo de ACLF durante la hospitalización. La uNGAL fue más elevada en pacientes con insuficiencia renal respecto a los pacientes sin insuficiencia renal, pero su correlación con la creatinina sérica fue moderada ($r = 0,37$; p < 0,0001). En un estudio paralelo se observó una sobreexpresión muy intensa del gen de la NGAL en tejido hepático de pacientes con ACLF respecto a pacientes sin ACLF.

Conclusiones: La NGAL es un excelente biomarcador pronóstico de la cirrosis y del ACLF, mejorando la capacidad pronóstica del MELD. En el ACLF, la NGAL urinaria parece tener un origen no solo renal sino posiblemente también hepático.

PRIMEROS DATOS DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN ESPAÑA CON SOFOSBUVIR, SIMEPREVIR Y DACLATASVIR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC: EXPERIENCIA DEL REGISTRO HEPATIC

C. Fernández Carrillo^a, J.M. Pascasio Acevedo^b, S. Lens García^c, C. Vinaixa^d, E. Fraga Rivas^e, M. Buti^f, M. Romero^g, J. García Samaniego^h, J. Crespo Garcíaⁱ, D. Rincón^j y J.L. Calleja^a

^aHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Majadahonda. ^bHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cHospital Clínic de

Barcelona. ^aHospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. ^bHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^cHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^dHospital Universitario de Valme, Sevilla. ^eHospital Carlos III/La Paz, Madrid. ^fHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^gHospital Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción y objetivos: Los antivirales de acción directa (AAD) se han convertido en el tratamiento de elección de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), especialmente en hepatopatía avanzada. Tras los estudios en fase III, recientemente se han comenzado a utilizar sofosbuvir (SOF), simeprevir (SIM) y daclatasvir (DCV) en diversas combinaciones en nuestro país, dentro de programas de uso compasivo. El objetivo de este trabajo es analizar la experiencia inicial con estos nuevos tratamientos en la práctica clínica a nivel nacional.

Métodos: HepatiC es un registro multicéntrico y monitorizado de la AEEH que incluye pacientes con VHC tratados con AAD en práctica clínica. Se han seleccionado 69 pacientes no trasplantados tratados en uso compasivo. Se exploran las características basales más importantes y los datos de seguridad y eficacia en términos de respuesta virológica sostenida a la semana 4 postratamiento (RVS4).

Resultados: El 84% de los pacientes tenía G1 y el resto, G3/4. El 96% tenía fibrosis F3/F4 (88% F4), y el 25% descompensación ascítica en el momento del tratamiento (MELD mediano de 12, 6-21). El 67% había sido tratado previamente, incluyendo nuevos AAD (2%). Grupos de tratamiento: SOF/PR (n = 4), SOF/R (n = 29), DCV/PR (n = 1), SOF/DCV ± R (n = 34), SIM/DCV ± R (n = 1). De los 69 pacientes, en el momento actual hay datos de SVR 4 de 20 pacientes. A la espera de los datos completos, la RVS4 global es del 80%. La RVS4 por grupos es: SOF/PR: 100% (3/3), SOF/R: 85% (11/13), DCV/PR: 100% (1/1), SOF/DCV ± R: 67% (2/3). Los pacientes con descompensación ascítica al momento del tratamiento tuvieron menor RVS4 (33% vs 88%, p < 0,05). Los valores de albúmina mejoraron tras el tratamiento (3,3 vs 3,9 mg/dL, p = 0,05); no así la bilirrubina (1,75 vs 1,15 g/dL, p = 0,232) o las plaquetas (69 vs 72 × 10⁹/L, p = 0,264). En cuanto a seguridad, el 20% de los pacientes sufrió efectos adversos graves (EAG) durante el tratamiento, fundamentalmente descompensación hepática (9/14, 64%), anemia con necesidad de transfusión (4/14, 29%) e infección grado 3-4 (2/14, 14%). Sin embargo, sólo 6/69 (9%) pacientes requirieron interrupción precoz por EAG. No se observó asociación entre uso de interferón y EAG (p = 0,785); si bien este grupo es pequeño (n = 4). Finalmente, 12/69 (17%) pacientes se trasplantaron durante el tratamiento, con datos de respuesta en 4 de ellos (RVS4 100%).

Conclusiones: A la espera de completar el seguimiento, los primeros datos en práctica clínica real muestran que los nuevos AAD tienen alta eficacia en pacientes con VHC, incluso con hepatopatía avanzada y descompensada, mejoran la función hepática, y pueden prevenir la recidiva postrasplante. Aunque sigue habiendo efectos adversos graves, la interrupción del tratamiento se realizó en una escasa proporción de pacientes. Se presentarán los datos completos de RVS12 incluyendo SOF + DCV y SIM + DCV con o sin R, y 12 vs 24 semanas.

EL RESTABLECIMIENTO DE LA EXPRESIÓN DE MIR122 EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) FRENA EL CRECIMIENTO TUMORAL

L. Boix, J.M. López-Oliva, A.C. Rhodes y J. Bruix Tudó

BCLC, Unidad de Hepatología, IDIBAPS, FCRB, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: El miR122 es el microRNA más abundante en el hígado, Regula el metabolismo lipídico y aumenta la eficiencia de replicación del virus de la hepatitis C (VHC) en los hepatocitos, Su

expresión disminuye de forma consistente en el CHC y esta disminución se correlaciona con un peor pronóstico de la enfermedad, La pérdida de miR122 en el CHC se ha relacionado con la adquisición de fenotipo pluripotente en las células tumorales.

Objetivos: Analizar los efectos del restablecimiento de miR122 en la línea celular de hepatocarcinoma humano BCLC9 y su papel en la progresión de los tumores generados por ésta.

Métodos: Transfección estable de pCMV6-miR122 en BCLC9 y selección de las células que expresan el miR122 mediante FACS (Fluorescence-Acquired Cell System). La expresión de novo de miR122 se determinó por PCR a tiempo real. Se evaluaron los cambios, in vitro, en la proliferación celular por ensayo MTT. In vivo, los cambios en la proliferación se analizaron gracias a la inyección subcutánea (s.c.) de las células, en ratones SCID: un millón de células BCLC9 y BCLC9-miR122 fueron inyectadas s.c. en ratones SCID (n = 5/grupo). A los 30 días los animales fueron sacrificados y los tumores resecados. Mediante arrays de expresión se analizaron los cambios en la expresión génica en las células BCLC9-miR122 y BCLC9. La sobreexpresión/represión génica se confirmó mediante PCR a tiempo real, y la expresión proteica mediante inmunohistoquímica y western blot (WB). El análisis funcional de los genes desregulados se efectuó mediante Ingenuity Pathway Analysis (IPA).

Resultados: El restablecimiento de la expresión de miR122 en células BCLC9 disminuye la proliferación celular in vitro y reduce significativamente el crecimiento de los tumores (diámetro máximo tumor 10,80 ± 1,19 mm vs 3,88 ± 0,41 mm, p = 0,0006). Se determinó la existencia de 2.432 genes diferencialmente expresados en BCLC9-miR122 respecto a BCLC9. IPA reveló el cambio en la expresión de genes asociados a progresión del ciclo celular (CCNA2, CCNE1, CDKN1A y CDKN2B), el aumento de genes asociados a diferenciación a hepatocito adulto (FOXA2, FOXA3) y de genes asociados a la homeostasis celular (FOXO1, FOXO3A). Se confirmó la entrada en quiescencia, definida como la disminución del índice ERK: p38, en las células BCLC9-miR122 y en los tumores generados por éstas.

Conclusiones: El restablecimiento de la expresión del miR122 en células de CHC causa la disminución significativa del tamaño tumoral como consecuencia de la entrada en quiescencia de dichas lesiones. Esto se debe a la modulación de la expresión de genes asociados a progresión del ciclo celular, a la expresión de novo de genes asociados a diferenciación celular y a la disminución del índice ERK: p38 consecuencia de la activación de la vía MAPK p38. Estos datos sugieren que determinados genes regulados por miR122 son potenciales dianas terapéuticas para el control de la progresión tumoral.

EL USO DE BETABLOQUEANTES SE ASOCIA A UN MENOR RIESGO DE DESARROLLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON CIRROSIS

S. Pascual^{a,b}, P. Zapater^{a,c,d}, I. Herrera^b, F. Carnicer^{a,b}, P. Bellot^{a,b}, J. Such^{a,e,f} y J.M. Palazón^{a,b,f}

^aCIBERehd; ^bUnidad Hepática; ^cUnidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante. ^dDepartamento de Farmacología; ^eDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^fDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Emiratos Árabes.

Introducción: Se ha descrito en un estudio retrospectivo una incidencia de hepatocarcinoma (HCC) del 4% en pacientes cirróticos con varices esofágicas tratados con beta-bloqueantes (BB) durante 5 años y del 21% entre los no tratados (Nkongchou et al, Cancer Prev Res. 2012;5:1007-14.). Otros estudios observacionales han descrito una asociación entre el propranolol y menor mortalidad de tumores como el melanoma maligno y el cancer de mama. El presente estudio se diseñó para analizar la incidencia de HCC

según el tratamiento con BB en pacientes cirróticos seguidos prospectivamente.

Métodos: Se analizó los cirróticos incluidos en el programa de detección precoz de HCC entre enero de 2006 y julio de 2007 con seguimiento hasta octubre de 2014. Se registró prospectivamente las características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes, los tratamientos recibidos y la ocurrencia de HCC, trasplante y/o exitus. Los pacientes se clasificaron según tomaran o no BB crónicamente. Las diferencias entre variables se analizaron con la t de Student para variables continuas y el chi-cuadrado para variables discontinuas. Se comparó la proporción de pacientes que permaneció libre de tumor desde el diagnóstico de la cirrosis y hasta el fin del seguimiento mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y el test de Breslow. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados: Se siguió un total de 173 pacientes (73 tratados y 100 no tratados con BB). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de cirrosis hasta fin del seguimiento fue de 11 años. A la inclusión en el programa no hubo diferencias significativas entre los no tratados y los tratados con BB en edad (61 ± 12 vs 59 ± 11 ; $p = 0,290$), porcentaje de varones (73% vs 70%; $p = 0,651$), Child (A: 50% vs 55%; B: 35% vs 32%; C: 15% vs 13%; $p = 0,419$) o etiología de la cirrosis por virus de la hepatitis C (35% vs 37%; $p = 0,80$). Los tratados con BB mostraron cifras menores de plaquetas (121.135 ± 73.275 vs 89.056 ± 52.941 ; $p = 0,010$) e índice de Quick (73 ± 16 vs 65 ± 16 ; $p = 0,02$) y en mayor proporción presentaban antecedentes de HDA (11 vs 45%; $p = 0,001$). Globalmente, 20 pacientes no tratados con BB (20%) desarrollaron HCC frente a 8 pacientes entre los tratados (11%). El análisis de supervivencia muestra unas diferencias en la proporción acumulada de casos de HCC entre no tratados y tratados con BB a los 5 años del diagnóstico de la cirrosis del 6 y el 3%, a los 10 años del 19 y 6%, a los 15 años del 24 y 16% y a los 20 años del 24 y 21%, respectivamente ($p = 0,048$). No hubo diferencias significativas en el número de casos de HCC según el grado de Child basal de los pacientes ($p = 0,47$). El número de exitus fue similar en los dos grupos (58% vs 63%; $p = 0,506$).

Conclusiones: Los pacientes cirróticos tratados con beta-bloqueantes por la presencia de varices y antecedentes de HDA presentan una menor probabilidad acumulada de desarrollar HCC, especialmente en los 10 años posteriores al diagnóstico de cirrosis.

LA CLASE ASA, EL TIPO DE CIRUGÍA Y EL GRADIENTE DE PRESIÓN PORTAL SON FACTORES PRONÓSTICOS DE LA CIRUGÍA ELECTIVA EXTRA-HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

E. Reverter^a, I. Cirera^b, A. Albillos^c, W. Debernardi-Venon^d, J.G. Abraldes^a, E. Llop^a, A. Flores^a, G. Martínez-Palli^e, A. Blasi^e, J. Martínez^c, F. Turon^a, A. Berzigotti^a, V. Hernández-Gea^a, J. Bosch^a y J.C. García-Pagán^a

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Unidad de Hígado, IMDIM, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERehd, Barcelona. ^bSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^cHospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Madrid. ^dHospital de Molinette, Turín, Italia. ^eServicio de Anestesia y Reanimación, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: La cirugía extra-hepática en la cirrosis asocia una elevada morbi-mortalidad, principalmente relacionada con la insuficiencia hepática y la hipertensión portal. Los factores pronósticos descritos provienen mayormente de series retrospectivas, incluyendo cirugías emergentes y en las que la hipertensión portal se ha evaluado mediante marcadores indirectos (ascitis, varices, esplenomegalia, plaquetopenia, etc.). El presente estudio, observacional multicéntrico y prospectivo, pretende definir el papel del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) y otras variables clínico-analíticas para definir el pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con cirrosis hepática sometidos a cirugía electiva extra-hepática.

cas para definir el pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con cirrosis hepática sometidos a cirugía electiva extra-hepática.

Métodos: 140 pacientes con cirrosis (Child A/B/C: 59/37/4%) programados para cirugía extra-hepática (abdominal, n = 121; cardiovascular/torácica, n = 9; ortopédica y otras, n = 10) se incluyeron prospectivamente en 4 centros (2002-2011). Previo a la cirugía se realizó un estudio hemodinámico hepático y sistémico (GPVH, flujo hepático con verde de indocianina, Swan-Ganz) así como recogida de las variables clínicas y de laboratorio basales. Los pacientes se siguieron durante un año y se analizó la mortalidad (trasplante como riesgo competitivo) a los 30, 90 días y al año, así como la morbilidad y descompensación post-quirúrgicas.

Resultados: La mortalidad a los 30, 90 días y al año fue del 5%, 8%, y 18% respectivamente. Al análisis multivariable la clase de ASA (American Anesthesiologists Association) y la cirugía de alto riesgo (abdominal abierta y cardiovascular/torácica) fueron predictores independiente de mortalidad a 90 días (AUC = 0,88). Estas dos variables, junto con el GPVH, resultaron predictores independientes de mortalidad al año (AUC = 0,83). El sub-análisis de la cirugía abdominal (n = 121) confirmó la clase de ASA, la cirugía abdominal abierta y el GPVH como predictores de mortalidad a 90 días y al año (AUC = 0,94 y 0,81, respectivamente). Los scores de Child-Pugh o MELD no fueron predictores independientes de mortalidad a corto o largo plazo. 24 pacientes presentaron descompensación persistente a los 3 meses. Al análisis univariado ésta se asoció al MELD (o MELD-Na), INR, albúmina, Child-Pugh, extracción de verde, recuento de plaquetas y GPVH. Al análisis multivariado sólo la puntuación de Child-Pugh y un GPVH = 10 mmHg resultaron predictores independientes de descompensación persistente.

Conclusiones: En pacientes cirróticos sometidos a cirugía electiva extra-hepática, la clase de ASA, el tipo de cirugía y el GPVH fueron factores pronósticos de muerte perioperatoria y durante el seguimiento.

EL ANÁLISIS INTEGRATIVO DEL PERFIL DE EXPRESIÓN DE GENES Y MICRORNAS EN CÉLULAS ESTRELLADAS HUMANAS IDENTIFICA MIR-192 COMO ELEMENTO CLAVE EN EL MANTENIMIENTO DE LA QUIESCENCIA

M. Coll^a, A. El Taghdouini^b, L. Perea^a, M. Vila-Casadesús^c, D. Blaya^a, D. Rodrigo-Torres^a, S. Affò^a, O. Morales-Ibáñez^a, J.J. Lozano^c, L.A. van Grunsven^b, P. Ginès^a y P. Sancho-Bru^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^bLiver Cell Biology Lab, Faculty of Medicine and Pharmacy, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Bélgica. ^cBioinformatics Platform, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: La identificación de mecanismos de regulación específicos del proceso de activación de las células estrelladas hepáticas (HSC) es esencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas destinadas al tratamiento de la fibrosis hepática. Los microRNA (miRNA) son moléculas de ARN no codificante que actúan como reguladores de la expresión génica. El objetivo de este estudio es identificar miRNAs que participen en la regulación del fenotipo de las HSC.

Métodos: Se aislaron células estrelladas hepáticas quiescentes mediante FACS-SORTING (VitA+CD32-CD45-) y se generaron HSC activadas in vitro a partir de 4 individuos sanos. Se determinó el perfil de expresión génico y de miRNA mediante Affymetrix HG-U219 y miRNA-Taqman array, respectivamente. Para identificar los genes diana asociados a los miRNA desregulados se realizó un análisis computacional que integró los perfiles de expresión de miRNA y transcriptómico utilizando microCosm. El estudio funcional se realizó en células en cultivo.

Resultados: El análisis transcriptómico identificó 345 genes desregulados durante el proceso de activación de las HSC. El análisis

del perfil de expresión de miRNAs mostró una sobre-expresión marcada (215/263) de miRNAs durante la activación de las HSC. El análisis computacional integrativo reveló miRNAs des-regulados que su expresión correlacionaba negativamente con la expresión de sus genes diana. La expresión de los miRNAs seleccionados (miR-100, miR-192, miR-139-5p, miR-125b-1, miR-132 y miR-21) se confirmó en tejido hepático de pacientes cirróticos y sanos. La validación del análisis integrativo se realizó en células HSC humanas mediante la sobre-expresión de miR-192 y la inhibición de miR-100, demostrando su rol en el proceso de activación mediante la reducción de la expresión de sus respectivos genes diana y genes de activación. Para evaluar la cinética de expresión durante la activación se determinó los niveles de miR-192 en HSC aisladas de ratones con fibrosis (BDL y CCL4) a diferentes puntos en el tiempo, mostrando que la reducción de la expresión de miR-192 tiene lugar en fases tempranas de la fibrogénesis. Finalmente, el estudio funcional de miR-192 se realizó mediante la sobre-expresión del mismo en HSC de ratón. Mir-192 indujo una disminución de la proliferación y migración de HSC inducida por PDGF.

Conclusiones: Las HSC quiescentes se caracterizan por la expresión de un número limitado de miRNAs que regulan la expresión de genes de activación sugiriendo su papel en el mantenimiento de la quiescencia. La activación de las HSC se caracteriza por una sobre-expresión generalizada de miRNAs. La integración del perfil de expresión transcriptómico y de miRNAs identifica, entre otros, miR-192 como nuevo elemento regulador implicado en el mantenimiento de la quiescencia de las HSC humanas.

ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES TRASPLANTADOS

D. D'Avola^a, V. Cuervas-Mons^b, J. Martí^c, J. Ortiz de Urbina^d, L. Lladó^e, C. Jiménez^f, E. Otero^g, F. Suárez^h, J.M. Rodrigoⁱ, M.A. Gómez^j, E. Fraga^k, P. López^l, T. Serrano^m, A. Ríosⁿ, E. Fábrega^o y J.I. Herrero^a

^aClinica Universidad de Navarra, Unidad de Hepatología y Ciberehd, Pamplona. ^bHospital Clínica Puerta de Hierro, Madrid.

^cHospital Clínic, Barcelona. ^dHospital Universitario de Cruces, Vizcaya. ^eUnitat de Trasplantament Hepàtic, Servei de Cirurgia, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona. ^fCirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Hospital 12 de Octubre, Madrid. ^gHospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. ^hHospital Juan Canalejo, La Coruña.

ⁱHospital Universitario Carlos Haya, Málaga. ^jHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^kHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

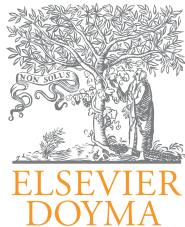
^lHospital Ramón y Cajal, Madrid. ^mHospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁿHospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ^oServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (CV) son una importante causa de muerte a largo plazo en los receptores de trasplante hepático. El objetivo de este estudio ha sido analizar las principales causas de muerte en pacientes trasplantados, los factores de riesgo de mortalidad a 5 años y los factores de riesgo asociados a mortalidad por causa cardiovascular a los 5 años después del trasplante.

Métodos: Se han analizados los datos recogidos de forma prospectiva de 1819 pacientes trasplantados de hígado entre enero de 2001 y diciembre de 2004, seguidos durante 5 años en 15 hospitales españoles. Se han analizado las causas de mortalidad a 5 años y se han buscado entre las variables clínicas basales los factores de riesgo de mortalidad y de mortalidad de causa cardiovascular con el método de regresión de Cox. Para la construcción del modelo de análisis multivariado se escogieron aquellas variables que en el análisis univariado presentaron una $p < 0,2$.

Resultados: De los 1.819 pacientes incluidos, 479 (26,3%) fallecieron en los 5 años de seguimiento. La principales causas de muerte fueron causas relacionadas con la enfermedad hepática (27,1%), cáncer (20,1%), causas infecciosas (16,3%) y enfermedades cardiovasculares (12,1%). Con el análisis multivariado, entre las características basales al momento del trasplante, se identificaron aquellas asociadas al riesgo de mortalidad a los 5 años: presencia de hepatocarcinoma (HR 1,27, IC95% 1,03-1,5; p 0,025), infección por VHC (HR 1,49, IC95% 1,21-1,83; p 0,000), dislipemia (HR 0,6, IC95% 0,4-0,92; p 0,027), diabetes en tratamiento con insulina (HR 1,6, IC95% 1,26-2,0; p 0,000), hiperuricemia (HR 1,42, IC95% -1,1-1,83; p 0,005), insuficiencia renal (HR 1,42, IC95% 1,10-1,83; p 0,007), tratamiento con tacrolimus (HR 0,6, IC95% 0,56-0,82; p 0,000) y el hecho de haber tenido patología CV antes del trasplante (HR 1,58, IC95% 1,17-2,14; p 0,002). Asimismo, se identificaron cinco variables asociadas al riesgo de muerte por causa cardiovascular: edad en el momento del trasplante (HR 1,033, IC95% 1,0-1,06; p 0,033), insuficiencia renal (HR 2,31, IC95% 1,25-4,27), antecedentes de patología CV previa al trasplante (HR 2,3, IC95% 1,123-4,71; p 0,023), hipercolesterolemia (HR 0,13; IC95% 0,019-0,9; p 0,048) e inmunosupresión sin micofenolato mofetilo (HR 2,36; IC95% 1,23-4,51; p 0,009).

Conclusiones: Las enfermedades cardiovasculares representan la cuarta causa de muerte en pacientes trasplantados de hígado tras 5 años de seguimiento. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, con dislipemia o insuficiencia renal crónica previa al trasplante y los que reciben un régimen inmunosupresor sin micofenolato mofetilo tienen un mayor riesgo de mortalidad de causa CV.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



PÓSTERS

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

Madrid, 24-27 de febrero de 2015

Moderadores: Juan de la Vega (Oviedo), María Carlota Londoño (Barcelona) y Jordi Gracia (Barcelona)

Básica

P-1. LA PENTRAXINA-3 INDUCE LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS Y ATENÚA LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL DAÑO HEPÁTICO

L. Perea, M. Coll, D. Rodrigo-Torres, D. Blaya, E. Solá, R. Barreto, J. Caballería, P. Ginès y P. Sancho-Bru

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

Introducción: La pentraxina-3 (PTX3) es una proteína de fase aguda liberada localmente en respuesta a estímulos pro-inflamatorios y que actúa regulando el sistema inmune innato. No obstante, se desconoce el papel que PTX3 juega en el hígado y su potencial participación en la remodelación tisular. El objetivo de este estudio es investigar el papel de PTX3 como modulador de la inflamación en las enfermedades hepáticas.

Métodos: La expresión génica de PTX3 se evaluó por PCR cuantitativa en células estrelladas hepáticas (CEH); en hígados de pacientes sanos ($n = 7$), cirrosis inducida por alcohol ($n = 6$) y con HA (hepatitis alcohólica) ($n = 15$) y en modelos experimentales. Asimismo, los niveles séricos de PTX3 fueron determinados por ELISA ($n = 60$), y la expresión proteica se estudió por inmunohistoquímica. Se bloqueó la expresión de PTX3 *in vitro* mediante RNA de interferencia. Los efectos de PTX3 se evaluaron ex-vivo y en cultivos celulares.

Resultados: La expresión génica hepática de PTX3 se encontró aumentada en pacientes cirróticos por alcohol respecto controles sanos y con un mayor aumento en pacientes con HA. Asimismo, los niveles séricos de PTX3 se encontraban aumentados en una cohorte de pacientes cirróticos con Child B y C ($p < 0,05$) respecto Child A y niveles basales. Además, la expresión de PTX3 se encontró aumentada en un modelo experimental de daño crónico y amplificada en un modelo de ACLF (CCL4 crónico seguido de administración aguda de LPS ($p < 0,01$)). Se evaluó la expresión de PTX3 en las distintas poblaciones celulares del hígado de ratón aisladas por citometría, identificando los neutrófilos como la población productora en tejido.

do sano y las CEH seguidas de macrófagos como las principales productoras en daño hepático. Se observó que las CEH y los macrófagos en cultivo expresaban PTX3 que incrementaba en respuesta a sustancias inflamatorias (TNFa, IL1B). La inhibición de PTX3 en CEH mediante siRNA redujo la expresión de los marcadores de activación (a-SMA, COL1A1, LOX) ($p < 0,01$) y la estimulación de las CEH con PTX3 promovió el aumento de genes de activación (a-SMA, COL1A1, CTGF) pero no de genes pro-inflamatorios. Los estudios ex-vivo se realizaron con tissue slices de ratones tratados con CCL4 y controles. La estimulación con PTX3 atenuó la respuesta inflamatoria inducida por LPS.

Conclusiones: La expresión de PTX3 se encuentra aumentada en pacientes con cirrosis y ACLF y su expresión se asocia a la severidad de la enfermedad. Las CEH activadas producen y responden a PTX3 la cual media su activación. Los resultados ex-vivo sugieren que PTX3 tiene un papel protector y modulador de la inflamación tisular. Estos resultados, sugieren que PTX3 podría ser un buen marcador de daño hepático y actuaría promoviendo la reparación tisular y atenuando la inflamación hepática.

P-2. LA CICLOOXYGENASA 2 PROTEGE A LOS HEPATOCITOS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA MEDIANTE LA INHIBICIÓN DE UN GRUPO DE MICRO ARNS

O. Motiño^a, D.E. Francés^b, R. Mayoral^{c,d}, L. Castro-Sánchez^a, M. Fernández-Velasco^e, L. Boscá^{a,c}, C. García-Monzón^f, M. Casado^g, N. Agra^a y P. Martín-Sanz^{b,c}

^aInstituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, CSIC-UAM, Madrid. ^bInstituto de Fisiología Experimental (IFISE-CONICET), Rosario, Argentina. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHED). ^dDivision of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA, EEUU. ^eInstituto de Investigación La Paz, Madrid. ^fHospital Universitario Santa Cristina, Unidad de Investigación Hepática, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid. ^gInstituto de Biomedicina de Valencia, IBV-CSIC, Valencia.

Introducción: Los micro ARNs (miRs) son pequeñas moléculas de ácido ribonucleico no codificante capaces de regular la expresión de múltiples genes. La ciclooxygenasa 2 (COX2) es una enzima inducible que cataliza la síntesis de prostaglandinas y que juega un importante papel en la regeneración hepática. Recientemente, se ha sugerido que puede existir una regulación bidireccional entre la COX2 y ciertos miRs, pero se desconoce si la COX2 es capaz de modificar el patrón de expresión de los miRs en el hígado.

Objetivos: Caracterizar el efecto de la COX2 sobre el perfil de expresión de miRs en el hígado y su potencial repercusión funcional en el hepatocito.

Métodos: Se analizó el perfil de expresión de 528 miRs en el hígado de ratones transgénicos para COX2 (Tg) y de ratones wild-type (Wt) utilizando una plataforma de microarray (Mouse Genome V2.0 RT2 miRNA PCR Array System®). La validación de los resultados del microarray se realizó mediante PCR a tiempo real en hepatocitos aislados de los ratones COX2 Tg y Wt así como en líneas celulares hepáticas transfectadas con un vector de expresión de COX2 (COX2 Td) y un vector de expresión control (COX2 Tc). Con el fin de evaluar el papel de COX2 en la vía de señalización de la insulina, se determinó el nivel de expresión del sustrato del receptor de la insulina (IRS1) y de fosfo-Akt mediante PCR a tiempo real y Western blot en líneas celulares hepáticas COX2 Td y COX2 Tc cultivadas en presencia de palmitato e insulina.

Resultados: El análisis bioinformático del microarray detectó que sólo 30 miRs de los 528 testados tenían un nivel de expresión significativamente diferente (al menos 2 veces) en el hígado de los ratones COX2 Tg con respecto al del hígado de los ratones Wt. Los experimentos de PCR a tiempo real en los hepatocitos aislados de estos ratones y en las líneas celulares hepáticas COX2 Td y COX2 Tc confirmaron que el nivel de expresión de sólo 3 miRs (miR-23b, miR-146b y miR-183) estaba significativamente disminuido en los hepatocitos que sobreexpresaban COX2 en comparación con los hepatocitos control. Un hecho interesante fue que los hepatocitos COX2 Td en presencia de palmitato e insulina tenían una mayor expresión de IRS1 y fosfo-Akt que los hepatocitos COX2 Tc y que este efecto dependiente de COX2 disminuía significativamente cuando los hepatocitos COX2 Td se cotransfectaban con un vector de expresión de miR-23b o de miR-146b o de miR-183, siendo máxima la inhibición de la vía de señalización de la insulina cuando se cotransfectaban los 3 miRs en combinación.

Conclusiones: La COX2 protege al hepatocito de la resistencia a la insulina inducida por palmitato al inhibir la expresión de 3 miRs que alteran la vía de señalización celular de la insulina. Estos resultados identifican 3 nuevos miRs como potenciales dianas moleculares en enfermedades hepáticas, como la esteatohepatitis no alcohólica, donde la resistencia a la insulina juega un importante papel patogénico.

P-3. LAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE CERIO (CEO2NPs) REDUCEN LA HIPERTENSIÓN PORTAL Y MUESTRAN CAPACIDAD ANTI INFLAMATORIA EN RATAS CON FIBROSIS EXPERIMENTAL

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

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

^bDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona. ^cInstituto Catalán de Nanotecnología (ICN), Barcelona.

Introducción: En los últimos años las nanopartículas (NPs) se han revelado como agentes muy efectivos en tecnologías médicas. Su rango de eficacia abarca desde la administración selectiva de fármacos hasta la ingeniería tisular o la reparación de tejidos. En este

sentido, se ha observado que las CeO2NPs pueden actuar *in vivo* secuestrando radicales libres o como agentes antiinflamatorios. Se desconoce, sin embargo, si las CeO2NPs podrían ser de utilidad en el tratamiento de las enfermedades crónicas del hígado.

Objetivos: Determinar si las CeO2NPs poseen propiedades hepatoprotectoras en un modelo experimental de enfermedad hepática.

Métodos: Los efectos sistémicos y hepáticos de las NPs fueron analizados en ratas tratadas crónicamente con CCl4 que recibieron CeO2NPs (0,1 mg/kg, n = 10) o vehículo (n = 15) dos veces por semana durante dos semanas. El tratamiento con CCl4 se mantuvo durante 8 semanas adicionales. Se analizó la distribución tisular y subcelular de las NPs mediante resonancia magnética, espectrometría de masas (ICP-MS) y microscopía electrónica de transmisión. Se midieron las presiones arterial y portal (PP) y se determinaron las transaminasas hepáticas. Se obtuvo tejido hepático en el que se determinó la esteatosis y fibrosis, la expresión de a-SMA, el infiltrado inflamatorio, la apoptosis y la expresión de genes relacionados con actividad vasoactiva o inflamación.

Resultados: La esteatosis en las ratas tratadas con CeO2NPs fue significativamente inferior que la de los animales no tratados (3,12 ± 0,15 vs 1,86 ± 0,13%, p < 0,001). La mayoría de CeO2NPs administradas se localizó en el hígado y el bazo (= 90%) y el resto en los pulmones y el riñón. No se detectaron CeO2NPs en el cerebro. Las CeO2NPs fueron internalizadas por las células del parénquima hepático y se encontraron tanto en el citoplasma como en los lisosomas. La administración de CeO2NPs a las ratas tratadas con CCl4 disminuyó (p < 0,05) las transaminasas (ALT: 1.008 ± 243 vs 304 ± 40 U/L; AST: 566 ± 81 vs 356 ± 47 U/L) y la PP (9,9 ± 0,4 vs 8,2 ± 0,4 mmHg, p < 0,05). En el hígado de las ratas que recibieron CeO2NPs se observó una marcada reducción en la expresión proteica de a-SMA (7,1 ± 0,3 vs 5,8 ± 0,3%, p < 0,01), el infiltrado macrofágico (29,5 ± 0,8 vs 25,7 ± 0,7 células/campo, p < 0,01), la abundancia proteica de caspasa-3 (21 ± 2,9 vs 7,1 ± 2,7 DAU, p < 0,05) y la expresión de citoquinas inflamatorias (TNFa: 60,4 ± 11,4 vs 19,7 ± 5,1, IL1B: 61,6 ± 10 vs 33,7 ± 4,7; p < 0,05), iNOS (1139 ± 287 vs 141 ± 56, p < 0,01), COX2 (121,2 ± 28,3 vs 31,1 ± 5,1, p < 0,01) y de ET1 (14,8 ± 2,9 vs 6,9 ± 2, p < 0,05).

Conclusiones: La administración de CeO2NPs a ratas tratadas con CCl4 atenúa la esteatosis hepática y la hipertensión portal, disminuye la intensidad de la respuesta inflamatoria y reduce la activación de la endotelina. Estos resultados sugieren que las CeO2NPs podrían ser de utilidad en el tratamiento de la enfermedad hepática crónica.

P-4. LA ACTIVACIÓN DE AKT ES UN REQUERIMIENTO NECESARIO PARA INDUCIR REGENERACIÓN HEPÁTICA EN RATONES PARCIALMENTE HEPATECTOMIZADOS

M. Pauta^a, N. Rotllan^b, J. Rodríguez-Vita^a, L. Boix^c, J. Bruix^c, W. Jiménez^a, C. Fernández-Hernando^b y M. Morales-Ruiz^a

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bVascular Biology and Therapeutics Program, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EEUU. ^cUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: Nuestro grupo ha demostrado previamente la función hepatoprotectora de la activación de la proteína serina/treonina cinasa Akt en el contexto de la cirrosis hepática y el daño hepático por isquemia-reperfusión. Sin embargo, aunque estos estudios sugieren una potencialidad terapéutica para Akt en la enfermedad hepática crónica, consideramos que una estrategia terapéutica eficiente también debería estimular la regeneración hepática. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue el de evaluar la función desempeñada por Akt en la regeneración hepática.

Métodos: Se practicó una hepatectomía parcial (2/3 del hígado total) a 3 grupos de ratones knockout: 1) ratones con deficiencia global de Akt1 (Akt1^{-/-}), 2) ratones con deficiencia hepática de Akt2 (Akt2hep^{-/-}) y 3) ratones con doble deficiencia de Akt1 y Akt2 (DKO). Los resultados fueron comparados con los obtenidos en ratones salvajes para estos loci (WT). Los ratones de cada grupo fueron sacrificados a diferentes tiempos post-hepatectomía (tiempos 0d, 2d, 4d y 7d; n = 5-10) para evaluar parámetros de funcionalidad hepática, proliferación celular y lipiodema hepático.

Resultados: Ratones WT, Akt1^{-/-} y Akt2hep^{-/-} fueron parcialmente hepatectomizados. Al cabo de siete días post-hepatectomía se observó que la regeneración hepática fue similar en los 3 grupos experimentales. Sin embargo, los ratones DKO parcialmente hepatectomizados mostraron una deficiente regeneración hepática que se tradujo en una disminución significativa de la supervivencia al cabo de 7 días post-hepatectomía (disminución del 40% vs WT, Akt1^{-/-} y Akt2hep^{-/-}; p < 0,05). A su vez, los ratones DKO mostraron un bloqueo de la proliferación hepatocelular (cuantificada mediante inmunotinción de Ki67) y de la formación de gotas lipídicas en los hepatocitos (cuantificada mediante tinción con oil-red-O), al cabo de 2 días post-hepatectomía. En concordancia con la ausencia de formación de gotas lipídicas, el lipiodema de los ratones DKO se caracterizó por la ausencia de acumulación de ésteres de colesterol tras la hepatectomía parcial. La acumulación de esteres de colesterol es un fenómeno considerado necesario para la regeneración hepática que estuvo presente en el resto de grupos experimentales.

Conclusiones: La activación de Akt1 o bien Akt2 es un requerimiento necesario para inducir regeneración hepática. Estos resultados, sugieren que las estrategias dirigidas a activar Akt podrían tener utilidad clínica para estimular la regeneración del hígado en el contexto del tratamiento quirúrgico de las enfermedades hepáticas, como por ejemplo el trasplante o la resección de tumores.

P-5. EL TRATAMIENTO CON NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE CERIO (CEO2NPs) REVIERTE PARCIALMENTE LA ACTIVACIÓN DE CÉLULAS ENDOTELIALES DE LA VENA PORTA DE RATAS CIRRÓTICAS

J. Ribera^a, J. Rodríguez-Vita^a, D. Oró^a, G. Fernández-Varo^{a,b}, G. Casals^a, S. Marfà^a, B. Morales^a, T. Yudina^c, V. Puntes^c, W. Jiménez^{a,b} y M. Morales-Ruiz^a

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona. ^cInstituto Catalán de Nanotecnología (ICN), Barcelona.

Introducción: La célula endotelial hepática y esplánica sufre un proceso de transformación fenotípica durante la progresión de la fibrosis hepática caracterizado por la síntesis de moléculas proinflamatorias. Sin embargo, se desconoce si esta disfunción endotelial ocurre en otros territorios vasculares, como por ejemplo en la vena porta. Esta cuestión es relevante si se toma en consideración la elevada morbilidad asociada a las complicaciones portales que acontecen en los pacientes cirróticos. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue el de caracterizar el grado de activación de líneas celulares endoteliales aisladas de vena porta de ratas controles (PVEC-CT) y cirróticas (PVEC-CH) y evaluar nuevas estrategias de bloqueo de la activación de las PVECs.

Métodos: El estudio se llevó a cabo utilizando un modelo experimental de cirrosis en rata inducida por inhalación de CCl4. Las PVEC se aislaron de vena porta usando anticuerpos anti-CD31. Las diferencias fenotípicas entre PVEC-CT y PVEC-CH se evaluaron por espectrometría de masas (SELDI-TOF-MS) y RT-PCR. Las CeO2NPs fueron sintetizadas por precipitación de sal de cerio e hidróxido de tetrametilamonio.

Resultados: Cultivos primarios de PVEC-CT y PVEC-CH (pureza > 95%, dos clones por condición) fueron inmortalizados mediante transducción retrovírica del antígeno T del virus SV40. En comparación con PVEC-CT, las PVEC-CH mostraron un perfil proteómico diferencial y una sobreexpresión de colágeno-I, endotelina-1, TIMP1, TIMP2, IL-6 y Plgf (n = 10). El mismo panel de genes se encontró sobreexpresado en venas portales aisladas de ratas CH (p < 0,01, n = 10 por condición). Con el propósito de encontrar un denominador común causante de este cambio fenotípico, estudiamos el grado de estrés oxidativo presente en estas líneas celulares. Las PVEC-CH mostraron un incremento significativo de estrés oxidativo (dichlorofluoresceína, n = 10), en comparación con las PVEC-CT. Diferentes ensayos pre-clínicos han demostrado las propiedades antioxidantes de las CeO2NPs. En coherencia con estos estudios, el tratamiento de las PVEC-CH con 1 µg/mL CeO2NPs durante 24h redujo significativamente los niveles de estrés oxidativo y la expresión de los genes TIMP2 e IL-6 (n = 10). Además, estudiamos la potencialidad terapéutica de CeO2NPs in vivo. Para ello, ratas fibróticas fueron tratadas i.v. con vehículo (n = 5) o con 0,1 mg/kg CeO2NPs (n = 5) 2 veces por semana durante 2 semanas. Las venas portales de las ratas tratadas con CeO2NPs mostraron una disminución significativa de IL-6, en comparación con el grupo vehículo.

Conclusiones: Hemos generado líneas celulares inmortalizadas de PVEC de ratas CT y CH que mantienen sus diferencias fenotípicas. El fenotipo patológico de las PVEC-CH se revierte parcialmente in vivo e in vitro al disminuir el estrés oxidativo intracelular mediante el tratamiento con CeO2NPs. Estos resultados abren nuevas perspectivas para la aplicabilidad de la nanomedicina en el tratamiento de la disfunción endotelial.

P-6. LA MELATONINA REDUCE EL ESTRÉS DE RETÍCULO Y LA AUTOFAGIA EN UN MODELO ANIMAL DE FIBROSIS HEPÁTICA

B. San Miguel^a, I. Crespo^{a,b}, J. González Gallego^{a,b} y M.J. Tuñón^{a,b}

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

^bCIBEREHD.

Introducción: La administración de tetracloruro de carbono (CCl4) induce una alteración hepática que evoluciona a fibrosis. Recientes estudios han indicado que la respuesta autofágica y el estrés de retículo endoplasmático (RE) son mecanismos que están relacionados con la fibrogénesis hepática. De hecho, el exceso de proteínas mal plegadas en el RE es una señal para la activación del proceso autofágico que es un proceso fundamental en la regulación del desarrollo de fibrosis. La melatonina (MLT) ha mostrado efectos protectores en diversos modelos de daño hepático. El objetivo de este estudio ha sido comprobar el papel de la MLT sobre los mecanismos implicados en la respuesta autofágica y el estrés de RE en un modelo murino de fibrosis hepática.

Métodos: La fibrosis hepática fue inducida en ratones C57BL/6J macho mediante la administración ip de CCl4 dos veces por semana durante 4 o 6 semanas. Se administraron 5 o 10 mg/Kg de MLT (5% etanol) ip diariamente desde la segunda semana tras la administración de CCl4. El grupo control recibió el vehículo. Tras el sacrificio, a las 4 o 6 semanas, Se determinaron los niveles plasmáticos de ALT, AST y se evaluó la fibrosis mediante tinción de fibras de colágeno (Van Gieson) e inmunohistoquímica de alpha-SMA. La expresión de los marcadores de autofagia LC3 I/II y UVRAG y de estrés de retículo endoplasmático BIP, CHOP y GRP94 se llevó a cabo mediante western blot.

Resultados: A las 4 y 6 semanas de la administración de CCl4 se observó daño y fibrosis hepática caracterizada por un incremento en la expresión de alpha SMA y mayor contenido de colágeno, así como una elevación de los niveles de ALT y AST. Estos efectos disminuyeron de forma significativa en los ratones que recibieron MLT.

La expresión de LC3 I/II, UVRAG, BIP, CHOP y GRP94, tanto a 4 como a 6 semanas, aumentaron significativamente en los animales que recibieron CCl4 respecto a los del grupo control. El tratamiento con MLT disminuyó significativamente la expresión tanto de los marcadores de autofagia como de estrés de RE hasta valores similares a los del grupo control.

Conclusiones: Los datos obtenidos indican que en el modelo animal de daño hepático inducido por CCl4 se producen importantes alteraciones en la respuesta autófágica y el estrés de RE durante el desarrollo de la fibrosis hepática. La melatonina es capaz de disminuir de forma marcada el daño hepático modulando el estrés de RE y la autofagia por lo que podría ser considerada de utilidad para el tratamiento de patologías que cursan con fibrosis.

P-7. EL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS CORRIGE LA RESPUESTA INMUNE INNATA DE LAS CÉLULAS DEL LÍQUIDO ASCÍTICO DE PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

J.C. Nieto^a, E. Sánchez^b, E. Román^c, M. Poca^d, C. Romero^d, C. Guarner^e, C. Júarez^a, G. Soriano^e y S. Vidal^a

^aServicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigacions Biomèdiques, Universitat Autònoma de Barcelona. ^bServicio de Gastroenterología, Hospital de Sant Pau, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona. ^cServicio de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona. ^dServicio de Digestivo, Hospital de Sant Pau, Barcelona. ^eServicio de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigacions Biomèdiques, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: La composición del líquido ascítico puede condicionar la respuesta inmune innata de las células procedentes de pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Para caracterizar esta respuesta inmune, analizamos la morfología, fenotipo y función de los leucocitos del líquido ascítico en el momento del diagnóstico y después de la resolución de la infección con antibióticos.

Métodos: Las concentraciones de IL-6, IL-10 y TNF se determinaron por ELISA en el líquido ascítico de pacientes con las dos variantes de PBE (cultivo positivo, CP-PBE y negativo, CN-PBE) y con ascitis estéril (AE). La composición celular de la ascitis y la expresión de los marcadores implicados en activación, adhesión, presentación antigénica y receptores scavenger en los macrófagos se analizó por citometría de flujo. También se cuantificó la capacidad fagocítica y la activación de la explosión oxidativa por citometría de flujo.

Resultados: En el momento del diagnóstico, había altas concentraciones de IL-6 e IL-10 en el líquido ascítico de los pacientes con CN-PBE y CP-PBE pero no con AE. La concentración de IL-6 se correlacionó con el porcentaje de neutrófilos ($R = 0,686$, $p < 0,001$). En este contexto, los neutrófilos de CP-PBE y CN-PBE además tenían una explosión oxidativa insuficiente. Las concentraciones de IL-10 y IL-6 también se correlacionaron con la presencia de macrófagos que presentaban baja granularidad y expresión de CD14 ($R = -0,414$, $p = 0,005$ y $R = -0,436$, $p = 0,007$ respectivamente) y una fagocitosis limitada. En el momento del diagnóstico, los macrófagos de CP-PBE expresaban los niveles más bajos de CD16, CD86, CD11b, CD206 y HLA-DR que sugerían una función global defectuosa. Los macrófagos de CN-PBE tenían un fenotipo intermedio entre AE y CP-PBE. El tratamiento con antibiótico aumentó significativamente la expresión de todos los marcadores en los macrófagos de CP-PBE y de CD11b y CD86 en los macrófagos de CN-PBE. El aumento de expresión de los marcadores en CN-PBE se acompañó de la recuperación de la función fagocítica.

Conclusiones: Las altas concentraciones de IL-6 e IL-10 en el líquido ascítico de los pacientes con PBE se asocian con macrófagos de fenotipo característico y con la función defectuosa de las células de la respuesta inmune innata. Nuestros resultados sugieren que el tratamiento antibiótico no solo revierte los niveles de los marcadores en CP-PBE y CN-PBE, sino que también restaura la función de las células en CN-PBE.

P-8. EL PAPEL DE RECEPTORES KILLER IG-LIKE (KIR) Y SUS LIGANDOS DE HLA CLASE I EN HEPATOTOXICIDAD IDIOSINCRÁSICA

C. Stephens^a, A. Moreno Casares^b, M.A. López Nevot^b, I. Medina Cáliz^c, M. Robles Díaz^a, M. García Cortés^a, H. Hallal^c, G. Soriano^d, F. Ruiz-Cabello^b, M. Romero Gómez^e, M.I. Lucena^a y R.J. Andrade^a

^aFarmacología Clínica, Hospital Virgen de la Victoria, UGC de Gastroenterología y Hepatología, CIBERehd, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), Málaga. ^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular III/Inmunología, IMIBIG, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Universidad de Granada. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Morales Meseguer, Murcia. ^dServicio de Gastroenterología, CIBERehd, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona. ^eUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, CIBERehd, Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla, Andalucía Tech, Sevilla.

Objetivos: La actividad de las células NK (natural killer) está regulada por varios receptores de superficie celular, tales como receptores KIR, que se unen a ligandos de HLA de clase I en la célula diana. La composición de los receptores KIR se ha asociado con enfermedades específicas, incluyendo enfermedades autoinmunes. Actualmente se desconoce la función de las células NK en hepatotoxicidad idiosincrásica (DILI), aunque hay estudios que apoyan su participación en daño hepático intrínseco por paracetamol. En este estudio hemos analizado los perfiles de genes KIR y HLA clase I en pacientes de DILI por amoxicilina-clavulánico (AC) en busca de posibles asociaciones de riesgo.

Métodos: La presencia y ausencia de 16 genes KIR se analizaron utilizando sondas de oligonucleótidos de secuencias específicas y se genotiparon por alta resolución los alelos de HLA clase I (A, B y C) en 102 pacientes españoles de DILI AC y en 226 controles.

Resultados: Los genes KIR 2DL1, 3DL1, 2DS4 y 2DP1 fueron encontrados en > 90% de los pacientes y los controles, mientras que 2DS1, 2DS3, 2DS5 y 3DS1 se encontraron en = 40%. Los haplotipos A y B estuvieron presentes en 49,5% y 50,5% (DILI) y 50,4% y 49,6% (controles), respectivamente. Los genotipos formados mostraron 27 perfiles de genes diferentes en DILI y 43 en los controles, siendo 18 comunes en ambas cohortes. El perfil más frecuente entre los genotipos AB y BB: (2DS2/2DL2/2DL3/2DP1/2DL1/3DL1/2DS4/3DL2/3DL3/2DL4/3PD1) estuvo presente en el 16% de los pacientes DILI y en el 14% de los sujetos controles. La distribución de ligandos HLA C1 (HLA-C, 80N), C2 (80K), Bw4 (HLA-B, 80I/T y HLA-A*23:01/24:02/32:01) y HLA-A3/A11 no difirió significativamente entre pacientes DILI y controles. Las combinaciones de receptor-ligando más frecuentes en los pacientes DILI fueron KIR 2DL3+C1 (67%) y 3DL1+Bw4 (67%), mientras que 2DL1+C2 (69%) y 3DL1+Bw4 (69%) predominaron en los controles.

Conclusiones: Hasta el momento este es el primer análisis de asociaciones KIR en pacientes DILI. Nuestra cohorte DILI AC presenta distribuciones de genes KIR similares a los controles, que eran comparables con datos de genotipos KIR publicados anteriormente. Las combinaciones de receptor KIR-ligando HLA analizadas no parecen afectar a la susceptibilidad de desarrollar DILI AC.

Financiación: SAS:PI-0239-2012, AC-0073-2013, FIS:PI12-00378, CIBERehd por ISCIII.

P-9. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NMDA PROLONGAN LA SUPERVIVENCIA EN RATAS CON FALLO HEPÁTICO AGUDO POR UN DOBLE MECANISMO PROTECTOR EN RIÓN Y CEREBRO

O. Caulí^a, A. Cabrera Pastor^a, A. Ruiz Saurí^b, A. Agustí^c, V. Hernández Rabaza^a, A. Carratalá^d, A. Urios^a, A. Miguel^e, I. Torregrosa^e, C. Carda^b, C. Montoliu^c y V. Felipo^a

^aLaboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. ^bDepartamento de Patología, Universidad de Valencia. ^cINCLIVA, Valencia. ^dLaboratorio, Hospital Clínico Universitario, Valencia. ^eServicio de Nefrología, Hospital Clínico, Valencia.

El tratamiento de los pacientes con fallo hepático agudo (FHA) es insatisfactorio y la mortalidad continúa siendo alta. Sería deseable disponer de tratamientos que prolonguen la supervivencia de los pacientes hasta que esté disponible un hígado adecuado para el trasplante. Hemos demostrado anteriormente que antagonistas del receptor NMDA retrasan la muerte en ratas con FHA, pero los mecanismos responsables no se conocían. El esclarecimiento de estos mecanismos permitiría mejorar el tratamiento de los pacientes y prolongar su supervivencia. El objetivo de este estudio era avanzar en el conocimiento de los mecanismos por los que el bloqueo del receptor NMDA retrasa la muerte en FHA. Se indujo FHA en ratas por inyección de galactosamina y se bloqueó el receptor NMDA por administración continua de MK-801 con mini-bombas osmóticas. Se analizó el curso temporal de los niveles de amonio en cerebro, músculo, sangre y orina y de glutamina, lactato, contenido de agua y edema (por resonancia magnética) en cerebro. También se analizaron los cambios con el tiempo de la filtración glomerular, el daño renal, encefalopatía hepática y presión intracranial. El FHA disminuye la filtración glomerular (medido por el aclarado de inulina) y a esto contribuyen tanto la reducción de la perfusión renal como el daño inducido en los túbulos renales tal como reflejan los estudios histológicos y un aumento de Kim-1 en orina. El daño renal y la menor filtración glomerular reduce la eliminación de amonio en orina y contribuye al aumento de amonio en sangre y tejidos. El bloqueo del receptor NMDA con un antagonista (MK-801) retrasa el daño renal, permitiendo un aumento transitorio de la filtración glomerular y de la eliminación de amonio, que retrasa la aparición de la hiperamonemia y de las alteraciones cerebrales asociadas a la misma. El bloqueo del receptor NMDA no previene el edema cerebral, pero reduce (en unas áreas cerebrales) o previene (en otras áreas) los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y en lactato. Esto se traduce en un retraso de la aparición de las alteraciones cerebrales, de la encefalopatía hepática, del aumento de la presión intracranial y de la muerte. Las ratas control alcanzan el grado III de encefalopatía a las 25 ± 3 horas de la inyección de galactosamina. El bloqueo del receptor NMDA retarda su aparición hasta las 37 ± 3 horas. Las ratas control mueren a las 31 ± 4 horas de la inyección de galactosamina. El bloqueo del receptor NMDA prolonga la supervivencia más del 50% y retarda la muerte hasta las 47 ± 4 horas. Los resultados muestran que los antagonistas del receptor NMDA prolongan la supervivencia de las ratas con FHA por un doble mecanismo protector en riñón y en cerebro y podrían tener utilidad en pacientes con FHA para prolongar su supervivencia hasta disponer de un hígado adecuado para el trasplante.

P-10. OSTEOPONTINA: UN REGULADOR DEL METABOLISMO LIPÍDICO Y BILIAR HEPÁTICO

M. Núñez-García^a, B. Gómez-Santos^a, M. Rodríguez-Romero^b, J.J. Marín^b, M. Briones-Orta^c, W.K. Syn^c, O. Fresnedo^a y P. Aspichuela^a

^aDepartamento de Fisiología, Universidad del País Vasco.

^bDepartamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca. ^cRegeneration and Repair Group, The Institute of Hepatology, Foundation for Liver Research, London, RU.

La osteopontina (OPN), glicoproteína sobreexpresada en numerosos procesos patológicos, está involucrada en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) y en el desarrollo de fibrosis hepática y hepatocarcinoma. Su expresión hepática está incrementada en obesidad y se correlaciona con la resistencia a insulina. Sin embargo, se desconoce si OPN ejerce algún efecto como regulador metabólico hepático. Estudios preliminares mostraron que la ausencia de OPN provoca cambios en el lipidoma y metaboloma hepático así como el incremento del colesterol ester (CE) hepático 24 horas post-hepatectomía parcial. Los objetivos principales de este trabajo fueron analizar la implicación de OPN en la regulación de la síntesis de novo de lípidos en el hepatocito e identificar su asociación con cambios en el metabolismo biliar hepático. Para ello, se utilizaron hepatocitos de ratón OPN-KO y sus controles, hígados procedentes de los animales en estudio y la línea celular HuH7. Para los análisis de síntesis de novo de lípidos se realizaron incorporaciones del sustrato [³H]-acetato en los distintos lípidos del hepatocito. Los resultados mostraron, que la ausencia de OPN resulta en el incremento de la síntesis de novo de colesterol (CL) y triglicérido (TG) y en el descenso de la de fosfolípidos (PL) y diglicérido (DG). Estos cambios están asociados al descenso en el contenido en fosfatidilcolina (PC) y fosfatidilinositol (PI) en hepatocitos e hígado que revierte tras exposición a OPN recombinante o por tratamiento con atorvastatina. En la línea celular HuH7, el silenciamiento de OPN provoca el incremento en el contenido hepático en CE, tal y como se había observado durante la regeneración. En cuanto al análisis de ácidos biliares (AB), los resultados muestran que la ausencia de OPN resulta en el descenso en el contenido total de ABs glicoconjungados, principalmente en el ácido glicocálico y glicoursodeoxicálico y en especies moleculares de ABs libres como el ácido beta-mucocálico e hioxicálico. Estos cambios están asociados a la sobreexpresión de genes implicados en la regulación del metabolismo biliar como son los receptores nucleares reguladores de la síntesis de ABs, HNF4-a y LRH-1 y el transportador responsable de la secreción de los PLs biliares, MDR2; así como al descenso en NTCP, transportador basolateral encargado de la recaptación de ABs en el hepatocito. En conclusión, la OPN extracelular modula el metabolismo lipídico en hepatocitos y mantiene el metabolismo hepático biliar. Los resultados sugieren que la falta de OPN resulta en el incremento en la síntesis de novo de colesterol y en su secreción biliar lo que a su vez induce el incremento de secreción de PC y el descenso en su contenido hepático.

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

P-11. LA COMBINACIÓN DE SIMVASTATINA Y METFORMINA INHIBE LA PROLIFERACIÓN CELULAR REDUCIENDO mTOR, TCTP, Y AUMENTANDO PTEN

M. García-Valdecasas^a, A. Gil-Gómez^a, A. Rojas^a, J. Ampuero^a, R. Gallego-Durán^a, L. Rojas^a, B. Fombuena Rubio^a, J. Mountané^b, F.J. Padillo^b, M. Romero-Gómez^a y J.A. del Campo^a

^aUnidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

^bDepartamento de Cirugía General, IBIS, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: Estatinas y metformina retrasan y mejoran el pronóstico del desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC) (Chen et al, Gut 2013, El-Serag et al Gastroenterology, 2009). La vía mTOR está desregulada en cáncer y representa una buena diana contra el HCC (Porta et al, Front Oncol, 2014).

Expresión génica y proteica de Huh7.5 tratadas con simvastatina 2 uM y/o metformina 2 mM			
Expresión génica	Huh7.5		
	Met	Sim	Sim + Met
mTor	0,98 ± 0,07	1,7 ± 0,18	1,1 ± 0,02
PTP1B	1,2 ± 0,19	1,8 ± 0,36	1,4 ± 0,28
PTEN	1,1 ± 0,16	1,5 ± 0,27	1,7 ± 0,16
TCTP	1,5 ± 0,14	1,02 ± 0,09	0,97 ± 0,11

Expresión proteica	Hepatocitos primarios
	Met
mTor	-2,16 ± 0,36
PTP1B	-1,64 ± 0,2
PTEN	-1,33 ± 0,12
TCTP	-1,92 ± 0,19
	-2,47 ± 0,56
	-2,56 ± 0,89
	-1,6
	-1,19 ± 0,03
	-1,33 ± 0,12
	1,54 ± 0,27
	2,08 ± 0,61
	1,5
	1,76 ± 0,22
	-1,89 ± 0,37
	-1,5

Las veces de inhibición se representan como datos negativos, positivos: veces de inducción

Objetivos: Evaluar el efecto de simvastatina (Sim) y metformina (Met) en un modelo in vitro de carcinoma hepatocelular.

Métodos: La línea Huh7.5 se cultivó en medio DMEM a 37 °C-5%CO₂. Los hepatocitos humanos se aislaron con dos tratamientos seguidos de colagenasa, a partir de biopsias hepáticas obtenidas de pacientes con una resección quirúrgica. La metformina (2 mM) y/o simvastatina (2 uM) se añadieron 3H después del sembrado; a las 72H se extrajo el ARN total y las proteínas. La cuantificación celular se realizó por cámara Neubauer. La expresión génica se cuantificó por qRT-PCR y las proteínas por Western-blot.

Resultados: La simvastatina y la metformina inhibieron la proliferación celular un 58 ± 8,6% y 38 ± 2,2%, respectivamente de manera dosis-dependiente después de 72H de tratamiento a dosis máxima. En las células tratadas con metformina, incrementó la expresión génica de TCTP y disminuyó la expresión proteica de mTOR, PTP1B y TAK1. La simvastatina aumentó la expresión génica de mTOR, PTP1B y AKT, y disminuyó la expresión proteica de mTOR, y aumentando la cantidad de PTEN y TCTP (tabla). La unión de ambas aumentó la expresión génica y proteica del supresor de tumores PTEN, mientras que disminuyó la expresión proteica de los oncogenes MTOR y TCTP (tabla). En hepatocitos primarios, metformina disminuyó los niveles proteicos de mTOR y TCTP, y aumentó la caspase 3 (2,02 veces).

Conclusiones: La combinación de simvastatina y metformina inhibe la proliferación celular, disminuyendo la expresión de los oncogenes mTOR y TCTP, y aumentando la expresión del gen supresor de tumores PTEN. Ambos fármacos pueden contribuir en la prevención y terapia contra el HCC.

P-12. URSOODEOXYCHOLIC ACID INHIBITS HEPATIC CYSTOGENESIS IN EXPERIMENTAL MODELS OF POLYCYSTIC LIVER DISEASE

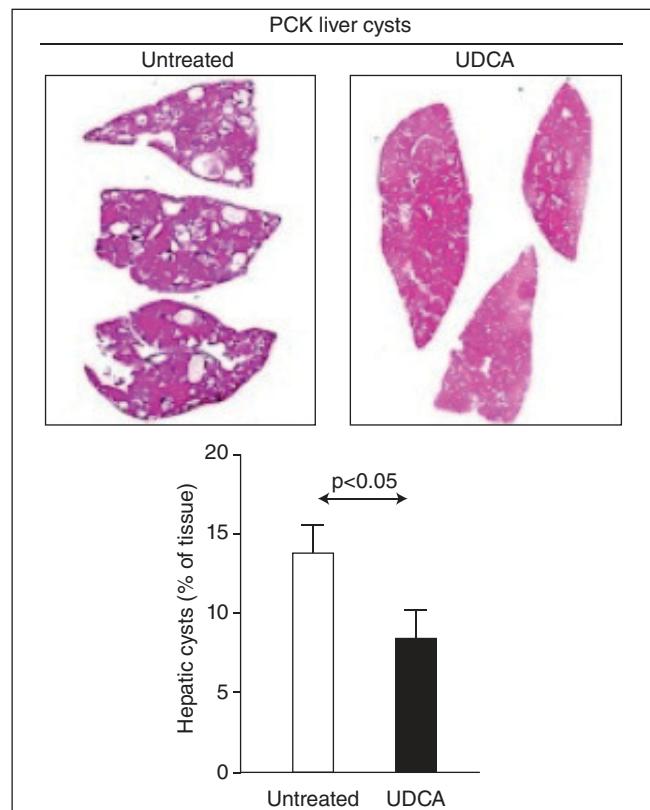
P. Muñoz Garrido^{a,b}, J.J.G. Marín^{b,c}, M.J. Perugorria^{a,b,d}, A.D. Urribarri^e, E. Sáez^e, M. Uriz^e, S. Sarvide^e, A. Portu^{b,e}, A.R. Concepción^e, M.R. Romero^{b,c}, M.J. Monte^{b,c}, A. Santos-Laso^a, E. Hijona^{a,b}, R. Jiménez-Agüero^a, M. Marzion^f, U. Beuers^g, T.V. Masyuk^h, N.F. LaRusso^h, J. Prieto^{b,e}, L. Bujanda^{a,b}, J.P.H. Drenthⁱ and J.M. Banales^{a,b,d,e}

^aDepartment of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián. ^bNational Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Madrid. ^cExperimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca. ^dIKERBASQUE, Basque Foundation for Science. ^eDivision of Gene Therapy and Hepatology, CIMA of the University of Navarra, Pamplona. ^fDepartment of Gastroenterology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy. ^gDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands. ^hDivision of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ⁱDepartment of Gastroenterology & Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands.

Introduction and objectives: Polycystic liver diseases (PCLDs) are genetic disorders characterized by progressive biliary cystogenesis, which is the main cause of morbidity. Current therapeutic approaches show short-term and/or modest beneficial effects. Here, we investigated the therapeutic value of ursodeoxycholic acid (UDCA) in this condition and the mechanisms underlying its potential beneficial effects.

Methods: UDCA was examined in vitro and in polycystic (PCK) rats. Hepatic cystogenesis, fibrosis, inflammation and the bile acid content were analyzed in PCK rats treated with UDCA for 5 months. Likewise, the animal motor behavior was evaluated.

Results: Chronic treatment of PCK rats with UDCA halts hepatic cystogenesis, fibrosis and inflammation, and improves their motor behavior. As compared to normal animals, PCK rats show increased intrahepatic concentration of bile acids which may be preferentially accumulated in biliary cysts. We found that UDCA decreases the intrahepatic accumulation of cytotoxic bile acids in PCK rats. In vitro, UDCA inhibits the hyperproliferation of polycystic human cholangiocytes in a dose-dependent manner without affecting



apoptosis rate; this event was associated with increased intracellular levels of free calcium, AKT phosphorylation and diminished ERK1/2 phosphorylation.

Conclusions: UDCA inhibits the hyperproliferation of polycystic human cholangiocytes by raising intracellular calcium levels that may increase AKT phosphorylation with subsequent inhibition of MAP kinases pathway. UDCA decreases hepatic cystogenesis in an animal model of PCLD, representing a potential therapeutic tool deserving clinical testing.

P-13. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL EN UN NUEVO MODELO ANIMAL DE HEPATITIS AUTOINMUNE: IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS ANTÍGENOS

M. Blasi^a, I. Gil-Fariña^a, M. di Scala^a, J. Prieto^{a,b}, M. González^c, P. Díez^c, M. Fuentes^c y G. González-Aseguinolaza^a

^aCentro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Departamento de Hepatología y Terapia Génica, Pamplona. ^bClinica Universidad de Navarra, Unidad de Hepatología, Pamplona. ^cCancer Research Center (CIC), Department of Medicine, Proteomics Unit ProteoRed/ISCIII, IBSAL, University of Salamanca.

Introducción y objetivos: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica caracterizada por destrucción inmuno-dependiente de hepatocitos, consecuencia de la pérdida de tolerancia inmunológica a auto-antígenos. Las alternativas terapéuticas se limitan a controlar la inflamación inespecíficamente con inmunosupresores e inmunomoduladores. El mecanismo molecular subyacente al desencadenamiento del ataque autoinmune es pobemente comprendido. El avance en este campo es crítico para desarrollar nuevos tratamientos, necesitándose modelos animales que recapitulen las manifestaciones clínicas, histológicas y serológicas de la HAI humana. En nuestro laboratorio hemos desarrollado un modelo animal que secunda las principales características humanas. Uno de nuestros objetivos principales ha sido buscar nuevos antígenos en este modelo.

Métodos: El modelo de HAI se ha establecido mediante la administración de un virus adenoasociado (AAV) que expresa hepatoespecíficamente IL-12 (AAVIL-12) desencadenando una respuesta inmune frente a antígenos hepáticos dañando sostenidamente el parénquima. Los vectores AAV-IL12 y AAV-luc (control) se inyectaron vía intravenosa en ratones C57BL/6, que se sacrificaron a día 60. Se realizó un análisis histopatológico hepático certificándose el desarrollo de la enfermedad. La reactividad de los sueros frente a auto-antígenos fue analizada utilizando un array de proteínas, NAPPA (Nucleic Acids Programmable Protein Arrayas), conteniendo > 4.000 proteínas y sus correspondientes controles; identificándose perfiles séricos diferenciales entre ambas situaciones.

Resultados: A 60 días los hígados de los ratones AAV-IL12 mostraban un infiltrado mononuclear, necrosis en sacabocados, hepatocitos apoptóticos y fibrosis hepática, mientras los controles eran normales. Los sueros de los ratones IL-12 reconocían un gran número de proteína no reconocidas por los sueros control. Se seleccionaron las proteínas frente a las cuales los sueros HAI muestran mayor reactividad y que se expresan en el hígado. Serán validadas individualmente.

Conclusiones: Identificar nuevos antígenos hepáticos implicados en el desarrollo de la HAI puede abrir las puertas al desarrollo de estrategias terapéuticas específicas como la inducción de tolerancia frente a estos antígenos.

P-14. BETA-2-ADRENERGIC RECEPTOR FUNCTIONALITY AND GENOTYPE IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

A. Peiró^{a,b}, P. Zapater^{a,b,c}, R. Roca^d, A. Comte^d, L. Gómez-Escolar^e and J.M. Palazón^{c,e,f}

^aUnidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante. ^bDepartamento de Farmacología, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^cCIBERehd, Hospital General Universitario de Alicante. ^dObservatorio Ocupacional, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^eUnidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante. ^fDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche.

Introduction and objectives: This study was designed to investigate the contribution of polymorphic b2 adrenoceptors (b2AR) to the proinflammatory effects of the sympathetic nervous system patients with liver cirrhosis (LC). b2AR gene contains three single nucleotide polymorphisms (SNPs) at amino acid positions 16, 27, and 164. Our aim was to study the potential influence of genotype on lymphocytes b2AR functionality in LC.

Methods: We compared 52 cirrhotic patients with esophageal varices and portal hypertension (hepatic venous pressure gradient (HVPG) 13 ± 4 mmHg, Child 7 ± 2 and MELD 11 ± 4 scores) and 26 healthy volunteers as controls. Mononuclear cells were isolated from the whole blood. Basal and stimulated intracellular cAMP levels (isoproterenol stimulus from 10-8 to 10-3), and b2AR allelic variants (Arg16Gly, rs1042713; Gln27Glu, rs1042714; Thr164Ile, rs1800888) were determined.

Results: b2AR functionality was significantly decreased in LC vs control (14 ± 15.5 pmol/ml vs 90 ± 66 pmol/ml at ISO 10-5 stimulus, respectively, $p < 0.05$). This decreased B2AR functionality was similar in patients: (i) in primary or secondary prophylaxis (15 ± 19 and 14 ± 13 pmol/ml, respectively), and (ii) in responder or non-responder to propranolol during HVPG (14 ± 16 and 14 ± 15 pmol/ml, respectively). The prevalence of different genotypes did not differ between patients stratified according to any clinical variable. In cirrhotic the decreased in b2AR functionality was the same for all the studied allelic variants (naïve v.s SNP, 15 ± 17 vs 13 ± 16 pmol/ml).

Conclusions: In patients with cirrhosis and portal hypertension the functionality of b2AR is significantly decreased. This change is not related to b2AR allelic variants.

P-15. PAPEL DE GATA4 COMO MARCADOR DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATITIS C Y NAFLD

J.A. del Campo^a, L. Villamayor^b, B. Soria^b, R. Gallego-Durán^a, M. Romero-Gómez^a y A. Rojas^b

^aHospital Universitario de Valme & CIBERehd, Sevilla. ^bCentro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla.

Introducción y objetivos: La detección de la presencia de fibrosis hepática y cuantificación de su magnitud son cruciales para tomar decisiones relacionadas con el manejo clínico de la enfermedad hepática. GATA4 es un factor de transcripción cuyos niveles en células estrelladas hepáticas se han asociado al desarrollo de fibrosis en un modelo animal. En este estudio se ha evaluado los niveles de GATA4 en tejido hepático parafinado de pacientes con distintas etiologías (hepatitis C y EGHNA) y diferentes grados de fibrosis.

Métodos: Se han utilizado cortes histológicos de tejido hepático procedentes del Biobanco del Hospital de Valme de Sevilla, de 10 pacientes diagnosticados con hepatitis C crónica y 18 pacientes diagnosticados con enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EGHNA). La distribución de los pacientes según el grado de fibrosis (escala METAVIR) fue la siguiente: pacientes con hepatitis C, F0-F1 = 6/10 (60%); F3-F4 = 4/10 (40%). Pacientes con EGHNA; F0-F1 = 12/18 (67%), F2 = 2/18 (11%), F3-F4 = 4/18 (22%). La presencia de GATA4 en dichas muestras se analizó mediante tinción inmunohistoquímica de las células estrelladas hepáticas empleando un anticuerpo anti-GATA4 (Santa Cruz Biotechnology) en una dilución 1:100, y un anticuerpo secundario biotinilado anti-mouse a una dilución 1:300. Las diferencias de niveles de expresión de

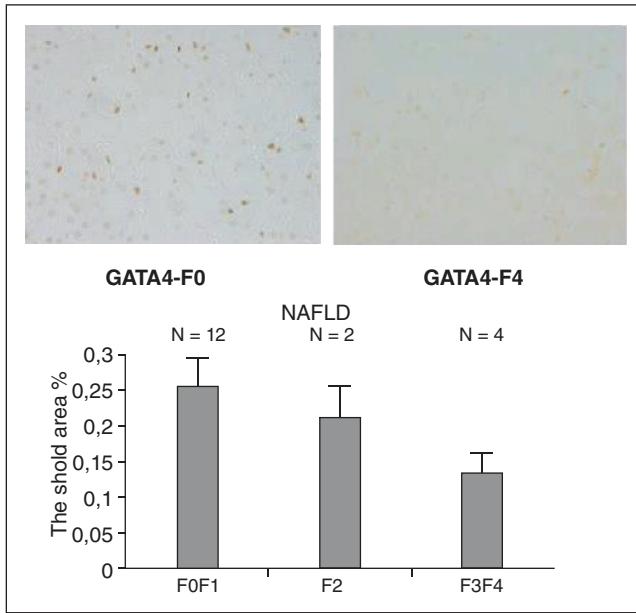


Figura. Inmunohistioquímica anti-GATA4 de cortes representativos de biopsias hepáticas sin fibrosis (F0) y fibrosis avanzada (F4). Cuantificación (en % de área) de tinciones de pacientes diagnosticados con JAFLD y agrupados según el grado de fibrosis hepática.

GATA4 según el estadio de fibrosis fueron analizadas empleando el programa SPSS v22.

Resultados: La cuantificación de los niveles de GATA4 en los cortes parafinados se expresó como porcentaje del área analizada de células estrelladas positivas (fig.). En pacientes con hepatitis crónica C, el porcentaje detectado fue de $0,21 \pm 0,015$ en pacientes con fibrosis F0-F1 vs pacientes con F3-F4, los cuales presentaron un porcentaje de $0,18 \pm 0,029$ ($p > 0,05$). En pacientes diagnosticados con NAFLD, los porcentajes fueron de $0,258 \pm 0,017$ para aquellos con grado de fibrosis F0-F1; $0,21 \pm 0,009$ para pacientes F2 y $0,13 \pm 0,018$ para pacientes NAFLD con grado F3-F4 ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los niveles de GATA4 en células estrelladas hepáticas de pacientes NAFLD se asocian de forma significativa a fibrosis hepática, pudiendo ser útiles como marcadores de desarrollo de fibrosis en esta hepatopatía.

P-16. ESTUDIO DEL TRATAMIENTO DE HIPEROXALURIA PRIMARIA DE TIPO I (PH1) MEDIANTE LA TRANSFERENCIA GÉNICA BASADA EN VIRUS ADENOASOCIADOS RECOMBINANTES - MODELO DE PRIMATES NO HUMANOS

N. Zabaleta^a, D. Salas^a, J. López^a, E. Salido^b
y G. González-Aseguinolaza^a

^aCentro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica, Pamplona.

^bDepartamento de Patología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad La Laguna.

Introducción: La hiperoxaluria primaria de tipo 1 (PH1) es una enfermedad rara de transmisión genética con herencia recesiva, caracterizada por la presencia de mutaciones en el gen AGXT, el cual codifica para la enzima hepática alanina-glioxilato amino-transferasa (AGT). Los síntomas y daños tisulares asociados a la deficiencia de AGT son causados por la sobreproducción de oxalato en hígado y su deposición sistémica. El único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante de hígado, que en algunos casos debe ser acompañado de trasplante renal. El uso de vectores de

terapia génica permitiría expresar la enzima AGT funcional en un número suficiente de hepatocitos para disminuir la producción de oxalato en dichos pacientes. Se ha podido producir un virus adenoasociado (AAV) recombinante que expresa AGT, funcional y con tropismo hepático, que además, ha mostrado prometedores resultados en un modelo de PH1 de ratón. Como paso previo a su utilización clínica es importante testar su eficacia y seguridad en modelos más cercanos al paciente como primates no humanos.

Objetivos: Desarrollo de un modelo de primates no humanos de hiperoxaluria primaria de tipo I para testar la eficacia de la terapia génica utilizando el vector AAV-AGXT.

Métodos: En este estudio se ha administrado una dosis diaria de hidroxiprolina (precursor de oxalato). Esta dieta contiene una cantidad de hidroxiprolina equivalente al 1% del peso del animal. Los animales utilizados, dos primates de la especie Macaca fascicularis, recibieron la dieta durante tres días consecutivos. Analizamos la presencia de oxalato en orina, utilizando el Oxalate Kit de Trinity Biotech, antes de la administración de la dieta y diariamente hasta que los niveles alcanzan los niveles basales.

Resultados: A las 24 horas de la administración de la dieta ya observamos un aumento significativo en los niveles de oxalato que se mantienen elevados durante el tratamiento alcanzado los niveles más altos 24 horas tras la última dosis. Los niveles alcanzan niveles basales a las 48-72 horas de la última dosis.

Conclusiones: El modelo aquí descrito nos va a permitir analizar el efecto de la sobreexpresión de AGXT en primates no humanos tras la administración de una dieta rica en hidroxiprolina dándonos una idea aproximada de la potencial eficacia terapéutica del vector.

Carcinoma hepatocelular

P-17. IGF2 ES UNA MOLÉCULA CLAVE EN LA HEPATOCARCINOGENÉSIS Y COMO DIANA TERAPÉUTICA EN EL CHC

I. Martínez-Quetglas^a, R. Pinyol^a, D. Dauch^b, A. Portela^c, J. Peix^a, M. Higuera^a, J. Zucman-Rossi^d, M. Esteller^c, V. Mazzaferro^e y J.M. Llovet^{a,f,g}

^aLiver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC), Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona. ^bDivision of Translational Gastrointestinal Oncology, Department of Internal Medicine, University of Tuebingen, Tuebingen, Alemania. ^cCancer Epigenetics and Biology Programme, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona. ^dGénomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Paris, Francia. ^eFondazione IRCCS Istituto Nazionale dei tumori (INT), Milan, Italia. ^fInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona. ^gMount Sinai Liver Cancer Program, Division Liver Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la 16^a causa de muerte a nivel global y representa el 90% de los tumores hepáticos. La vía IGF-Insulina está activada en el CHC, pero se desconoce el principal oncogén implicado que podría ser la diana terapéutica clave de la vía. Los objetivos del estudio son 1) explorar el potencial oncogénico de IGF2 usando modelos animales modificados genéticamente, 2) clarificar el mecanismo oncogénico de IGF2 a través de los receptores IGF1R y del IR, y 3) evaluar la eficacia antitumoral de terapias moleculares contra esta diana.

Métodos: Mediante modelos murinos genéticamente modificados usando inyección hidrodinámica de plásmidos en la vena de la cola, se generó un modelo que sobreexpresa IGF2 en hígado. El estudio de la activación de IGF-Insulina en 228 CHC humanos se basó en el análisis de la expresión génica, mutaciones, alteración en el número de copias y metilación de las moléculas clave de la vía. La activación de los promotores del IGF2 y la expresión de las isoformas IR-A e IR-B, se determinaron por qRT-PCR. El potencial terapéutico del anticuerpo monoclonal BI836845 (Boehringer Ingelheim), selectivo para IGF1/2, fue explorado in vitro en líneas de CHC con elevados niveles de IGF2 y IR-A mediante el análisis de la viabilidad celular, la proliferación y la activación de la vía.

Resultados: En los modelos murinos genéticamente modificados de CHC se confirmó la sobreexpresión de IGF2 y la activación del IGF1R. Estos ratones mostraron un incremento en el número/tamaño de tumores y una menor supervivencia que los controles ($p = 0,02$). En humanos, el 15% (31/207) de los tumores sobreexpresaron IGF2, siendo la hipometilación de los promotores fetales la causa en el 87% de los casos (21/54 vs 7/171, $p < 0,0001$). La isoforma A del receptor IR (pro-proliferativa, en oposición a IR-B pro-metabólica) está sobreexpresada en el 40% de los CHC. En líneas celulares con elevados niveles de IGF2 e IR-A, el bloqueo selectivo con BI836845 disminuyó significativamente la viabilidad y la proliferación celular (30%, $p = 0,002$) inhibiendo la activación la vía IGF-Insulina sin interferir con la acción metabólica de la insulina.

Conclusiones: La sobreexpresión de IGF2 es relevante en el desarrollo de la hepatocarcinogénesis mediante activación de IGFR1 e IR-A en un subgrupo de CHCs. Esta peculiaridad justificaría testar la utilización de anticuerpos monoclonales, en vez de inhibidores TK, para el bloqueo selectivo de esta vía.

P-18. IMPLICACIÓN DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN E2F1 EN LA DESREGULACIÓN METABÓLICA HEPÁTICA Y EL DESARROLLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

D. Mestre^a, I. Aurrekoetxea^a, L. Fernández-Ares^a, X. Buqué^a, J.L. García-Rodríguez^a, A. Iglesias^b, A. Zubiaga^b y P. Aspichueta^a

^aDepartamento de Fisiología; ^bDepartamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Universidad del País Vasco.

Introducción: Un 80% de los pacientes obesos desarrollan la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). La expresión génica del factor de transcripción E2F1, crucial en el ciclo celular, está incrementada en CHC (oncomine.org). E2F1 modula el metabolismo oxidativo en tejido adiposo y músculo esquelético, y su ausencia genera resistencia a obesidad. Además, interviene en el desarrollo de fibrosis hepática. Sin embargo, se desconoce si E2F1 es un regulador metabólico hepático y si está implicado en el desarrollo de CHC y la desprogramación metabólica asociada.

Objetivos: Por ello, el objetivo de este trabajo fue identificar si el factor de transcripción E2F1 es necesario en el desarrollo de CHC y definir su papel como modulador metabólico en las etapas iniciales de la enfermedad hepática.

Métodos: Se utilizaron ratones E2F1/- y sus controles (WT). Para la inducción de CHC, se administró dietilnitrosamina y dieta rica en grasa. Los animales control se alimentaron con la correspondiente dieta control. Los ratones se sacrificaron a los 3 y 9 meses de edad. Se realizaron curvas de tolerancia a glucosa y piruvato y resistencia a insulina. Se analizaron parámetros séricos en estado de alimento y tras 13 horas de ayuno. Se midió el contenido hepático en lípidos, la secreción hepática de triglicérido (TG) y los flujos metabólicos que regulan la disponibilidad hepática de glicerolípidos.

Resultados: El tratamiento indujo CHC en el 100% de los ratones WT de 9 meses, mientras que solo en el 33% de los E2F1-/. A los 3

meses, los animales carentes de E2F1 no desarrollaron la resistencia a insulina propia de los WT. La ausencia de E2F1 resultó en un descenso de los cuerpos cetónicos séricos y su incremento a lo largo del ayuno fue más marcado tras la inducción de CHC. Los niveles de ácidos grasos (AG) y TGs circulantes incrementaron en ratones E2F1/- en comparación a sus controles. Estas diferencias desaparecieron con el tratamiento inductor de CHC, a pesar de que la secreción hepática de TG se mantuvo incrementada en ausencia de E2F1. La inducción de CHC provocó el incremento en el contenido hepático en diglicérido (DG) y TG en animales WT. Sin embargo, en ratones E2F1/-, el almacenamiento de TG permaneció invariable mientras que se produjo un descenso marcado en el contenido hepático de fosfatidilcolina, DG y éster de colesterol.

Conclusiones: El factor de transcripción E2F1 es un regulador metabólico hepático. Está implicado en la generación de CHC y la desregulación metabólica asociada. E2F1 participa en la instauración de la esteatosis asociada al inicio de la enfermedad hepática y garantiza la disponibilidad de lípidos de membrana para la generación de nuevas células.

P-19. LA COESTIMULACIÓN CON CD40LIGANDO (CD40L) AUMENTA LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE A CÉLULAS TUMORALES DE CARCINOMA HEPATOCELULAR Y COLANGIOCELULAR HUMANOS INICIADA POR CÉLULAS DENDRÍTICAS (CD) PULSADAS CON ANTÍGENOS TUMORALES

A. Vogt, R.M. Hillebrand, E. Raskopf, I. Schmidt-Wolf, C.P. Strassburg y M.A. González-Carmona

Departamento de Medicina Interna General y Gastroenterología, Hospital Universitario de Bonn, Alemania.

Introducción: Células dendríticas (CD) son células profesionales presentadoras de antígenos con capacidad de iniciar una respuesta de células T de antígeno específica. La co-estimulación entre las células presentadoras de antígeno y las células efectoras T es esencial para una respuesta immunológica efectiva. Una interacción clave en este contexto es la interacción de CD40/CD40Ligando (CD40L). En trabajos anteriores, nuestro grupo mostró que la utilización de CD40L fortalece la respuesta immunológica de CD contra el HCC in vivo. En este nuevo trabajo hemos estudiado el efecto de CD40L en CD humanas y en la respuesta inmunológica frente a células tumorales de carcinoma hepatocelular y colangiocelular.

Métodos: Para la expresión de CD40L se construyeron adenovectores codificadores del CD40L humano (Ad-hCD40L). CD procedentes de adultos sanos fueron pulsadas con lisados tumorales el día +5 y transducidas con Ad-CD40L el día +6. En el día +8 se estudió la expresión de diferentes marcadores de CD mediante citometría de flujo y de citoquinas mediante ELISA. En el día +8 las CD fueron cocultivadas con efectores celulares citoquín-inducidos autólogos (CIK). Posteriormente se evaluaron el grado de proliferación mediante un test de MTT así como la capacidad citotóxica frente a células tumorales de carcinoma hepatocelular (HepG2, Huh7 y CCL13) y de carcinoma colangiocelular (EGI-1 y Mz-ChA-2). La inducción de apoptosis fue estudiada determinando la fracción Sub-G1.

Resultados: La transducción de CD con Ad-hCD40L indujo una expresión de CD40L en 35% de las CD y un aumento significativo de CD83 (90%) y de la quimioquina CCR7 (60%). Además, la expresión de CD40L inducía una mayor expresión de citokinas Th1, como IL-12 e IFNgamma. CD pulsadas con lisados tumorales y transducidas con Ad-hCD40L inducían una mayor proliferación de las células efectoras, así como una mayor citotoxicidad específica frente a células tumorales de carcinoma hepatocelular (HepG2, Huh7 y CCL13) y células tumorales de carcinoma colangiocelular (EGI-1 y Mz-ChA-2) en comparación con los controles ($p < 0,05$). Por último, el sobrenadante de hCD40L-CD aumentaba significativamente la cantidad de célu-

las tumorales en apoptosis en comparación con los sobrenadantes de CD transducidas con Ad-Mock o CD sin transducción adenoviral.

Conclusiones: Los datos presentados muestran que la expresión mediante adenovirus de CD40L llevan a un aumento significativo de la estimulación immunológica de las CD pulsadas con antígenos tumorales caracterizada por una mayor expresión de moléculas coestimuladoras, chemoquinas y citoquinas de Th1. Esta mayor estimulación se translada a su vez en un incremento de la proliferación de células efectoras así como mayor citotoxicidad y apoptosis de células tumorales de carcinoma hepatocelular y colangiocelular. En resumen los datos muestran que CD40L representa una propuesta prometedora para mejorar la terapia immunológica con CD de los carcinomas hepatocelular y colangiocelular.

P-20. LA INHIBICIÓN DE LA ACETILACIÓN AMINOTERMINAL DE PROTEÍNAS COMO DIANA TERAPÉUTICA FRENTE AL HCC

D. D'Avola^a, L. Neri^b, M. Lasab^b, M. Iñarrairaegui^a, J.I. Herrero^a, J. Prieto^{a,b}, B. Sangro^{a,c} y R. Aldabe^{b,c}

^aClinica Universidad de Navarra, Unidad de Hepatología y Ciberehd, Pamplona. ^bCentro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica, Pamplona. ^cInstituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona.

Introducción y objetivos: La identificación de nuevas dianas terapéuticas para terapias sistémicas es una de las principales necesidades en el tratamiento del hepatocarcinoma (HCC). Recientemente hemos comprobado que el enzima NatB acetila aminoterminalmente al 10% de las proteínas humanas, siendo su actividad esencial para el funcionamiento del citoesqueleto de actina, orgánulo con gran relevancia en el desarrollo tumoral. El objetivo de este estudio fue estudiar el potencial terapéutico de la inhibición del enzima NatB en el HCC y su relación con el desarrollo y el pronóstico del HCC en humanos.

Métodos: Se han analizado los efectos de la inhibición de la expresión de NatB sobre las líneas de HCC humano Huh7 y PLC/PRF/5 estudiando su proliferación y señalización in vitro y su capacidad de generar tumores en modelos murinos de xenotransplante cuando se inhibe la expresión del enzima mediante RNAs interferentes. Posteriormente, en una serie de 31 pacientes con HCC en estadio BCLC A (74%) o B (26%) tratados con trasplante o resección quirúrgica se ha analizado la expresión proteica de las dos subunidades de NatB en muestras pareadas de tejido tumoral e hígado no tumoral. Finalmente, se ha estudiado la asociación de la expresión de NatB en estas muestras con variables clínicas, radiológicas e histológicas relacionadas con el pronóstico del tumor. Para el análisis estadístico se empleó el test de chi cuadrado; se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados: La inhibición de la expresión de NatB promueve un bloqueo de la proliferación de células Huh7 y PLC/PRF/5 y su capacidad de generar tumores. Este efecto se encuentra asociado a una desorganización del citoesqueleto de actina que genera la inactivación del oncogén YAP y bloquea la actividad del factor de crecimiento epidérmico (EGF). En más de la mitad (51%) de las muestras de pacientes con HCC se ha encontrado una sobreexpresión de NatB en el tejido tumoral con respecto al hígado no tumoral. Además, se ha observado una asociación significativa entre la invasión vascular microscópica y la sobreexpresión de ambas subunidades de NatB ($p = 0,04$). No se han detectado ninguna otra asociación entre la expresión de NatB y el estadio tumoral, la presencia de enfermedad multinodular o el grado de diferenciación del tumor.

Conclusiones: La acetilación aminoterminal de proteínas mediada por el enzima NatB podría ser una nueva diana terapéutica frente al HCC dada la capacidad antitumoral observada cuando se inhibe su

expresión en células humanas de HCC. Existe sobreexpresión de NatB en el HCC humano y se asocia a la presencia de invasión vascular microscópica por lo que la sobreexpresión de NatB podría conferir un peor pronóstico al tumor. Estos datos deben de ser confirmados en una serie más amplia de pacientes en distintos estadio de enfermedad.

P-21. EL ANTECEDENTE DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO CONTRAINDICA EL TRATAMIENTO CON SORAFENIB Y SE ASOCIA A UNA MEJOR SUPERVIVENCIA

R. di Donato^a, A. Gazzola^a, M. Reig^a, A. García Álvarez^b, E. Santiago^b, F. Torres^c, J. Rimola^d, A. Darnell^e, C. Ayuso^d y J. Bruix^a

^aBCLC, Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bServicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid. ^cBioestadística y Gestión de Datos, Hospital Clínic, IDIBAPS, Unidad de Bioestadística, Universidad Autónoma de Barcelona. ^dBCLC, Departamento de Radiología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^eBCLC, Departamento de Radiología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.

Introducción: Sorafenib es un inhibidor multiquinasa de administración oral, con efecto antiangiogénico/antiproliferativo y presenta un patrón de efectos adversos característicos: efectos dermatológicos, desarrollo de hipertensión arterial (HTA), hipofosfatemia y/o diarrea. Por ello, existe controversia en relación a la tolerancia al fármaco en pacientes con antecedentes de HTA y si esta comorbilidad influye en la supervivencia (SV) a largo plazo.

Objetivos: Analizar prospectivamente si el antecedente de HTA implica una peor tolerancia al tratamiento con menor intensidad del mismo y por tanto, impacto negativo sobre la SV.

Métodos: Incluimos pacientes con CHC, Child-Pugh (CP) A o B7 puntos sin encefalopatía y sin ascitis clínica al momento de iniciar sorafenib, con TA controlada y sin enfermedad cardiovascular activa. Se efectuó seguimiento clínico y analítico cada 4 semanas, control radiológico basal, a las 4 semanas y posteriormente cada 8 semanas. Todos los pacientes excepto 11 comenzaron tratamiento con dosis completa (800 mg/día) y se modificó la dosis según tolerancia. El tratamiento se mantuvo hasta progresión sintomática, intolerancia o inclusión en estudios de segunda línea.

Resultados: Entre Oct. 2007-Mar. 2014 208 pacientes iniciaron sorafenib y 105 de estos se incluyeron en proyecto de evaluación cardiovascular intensiva: [(93% varones, 53,5% VHC, BCLC-C 54%, 89% CPA, 93% PS0)]; 49% de ellos tenían antecedente de HTA y la mayoría recibían tratamiento antiHTA (47/52 pacientes). La media (mmHg) de TA sistólica fue 128 (90-169) y de TA diastólica 78 (50-96), 26% de los pacientes eran diabéticos. La mediana de seguimiento, tratamiento y SV de cohorte fue de 10,5, 6,1 y 12,3 meses, respectivamente. La presencia de HTA no se asoció a una mayor tasa de ajustes de dosis ni de interrupción de tratamiento. En el análisis multivariado ninguno de los factores de confusión analizados (HTA conocida y su tratamiento, diabetes) o el valor de TA en condiciones basales fueron predictores de SV. Sin embargo, cuando estratificó el subgrupo de pacientes con TA basal normal según CTCAE versión 4 de acuerdo a antecedente de HTA, se identificó que los pacientes con antecedente de HTA presentaban una SV significativamente superior a la de los pacientes sin HTA [17,6 meses vs 9,42 meses, respectivamente, ($p = 0,025$), HR: 2,955 (IC95% 1,103-7,917) $p = 0,031$]. Estos datos se reproducen si se utilizan los criterios de la European Society of Cardiology para dividir a los pacientes de acuerdo al antecedente de HTA en pacientes con TA óptima o normal (= 129/84 mmHg; $n = 47$) 17,6 meses vs anormal [10,4 meses ($p = 0,040$), HR: 2,161 (IC95% 1,018-4,588) $p = 0,045$].

Conclusiones: El antecedente de HTA no contraindica el tratamiento con sorafenib en pacientes con CHC en los que la presión

arterial se halla adecuadamente controlada. La duración y tolerancia al tratamiento no se ve afectada y la supervivencia de los pacientes puede ser incluso superior a la de los pacientes sin HTA.

P-22. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES DE LA FAMILIA DE P53 Y RECEPTORES DE MUERTE CELULAR Y SU RELACIÓN CON LA APOPTOSIS INDUCIDA POR SORAFENIB EN LÍNEAS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR CON DIFERENTES GRADOS DE DIFERENCIACIÓN CELULAR

A. Rodríguez-Hernández^a, E. Navarro-Villarán^a, S. Pereira-Arenas^a, A. Gila-Bohórquez^b, A. Nogales-Muñoz^b, D. Pacheco^c, M.A. Torres-Nieto^c, A. Serrablo-Requejo^d, G. Blanco-Fernández^e, J.M. Álamo Martínez^f, C. Bernal-Bellido^b, J. Serrano-Díaz-Canedo^b, G. Suárez-Artacho^b, L.M. Marín-Gómez^b, M.T. Ferrer-Ríos^b, J.M. Pascasio-Acevedo^g, M.A. Gómez Bravo^h, F.J. Padillo^h y J. Muntané^h

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ^bDepartamento de Cirugía General y Digestiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío/CSIC/ Universidad de Sevilla. ^cDepartamento de Cirugía General-Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Río Hortega, Valladolid. ^dUnidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^eServicio de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz. ^fDepartamento de Cirugía General y Digestiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío/CSIC/ Universidad de Sevilla. ^gServicio de Aparato Digestivo, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^hDepartamento de Cirugía General y Digestiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera causa de fallecimiento por cáncer, desarrollándose en un contexto de enfermedad hepática crónica. El único fármaco de terapia dirigida aceptado para el tratamiento de pacientes con CHC en estado avanzado es sorafenib, inhibidor multiquinasa que ha demostrado un incremento moderado pero significativo de la supervivencia y cuyo efecto antitumoral se relaciona con su actividad antiproliferativa y antiangiogénica. El objetivo del presente estudio fue la caracterización de la señal de muerte celular por sorafenib en líneas celulares de CHC humano con variable perfil genético (p53) y grado de diferenciación celular.

Métodos: Se utilizaron líneas de CHC con diferente perfil genético de p53 (HepG2 y SNU423 con expresión nativa de p53; Hep3B con una mutación sin sentido; y Huh7 y SNU475 con una mutación puntual) y grado de diferenciación celular (HepG2, Hep3B y Huh 7 como bien diferenciadas; SNU423 como moderadamente diferenciadas; y SNU475 como pobremente diferenciadas). Sorafenib fue administrado a distintas dosis con actividad antiproliferativa (1 nM-100 μM), midiendo diversos parámetros relacionados con los genes de la familia de p53, receptores de muerte celular (TNF-R1, CD95 y TRAIL-R1), actividad caspasa-3, -8 y -9, y detección de apoptosis por el ensayo TUNEL.

Resultados: Sorafenib (10 nM) indujo un aumento de la expresión de los genes de la familia de p53 dependiendo del perfil genético celular (p53, TAp63 o TAp73) y de los receptores de muerte celular. Sin embargo, este efecto no se relacionó con un incremen-

to de la activación de caspasa-3 ni la presencia de células TUNEL-positivas en las distintas líneas de CHC. Por el contrario, la dosis elevada de sorafenib (10 μM) promovió la activación de caspasa-3 y presencia de células apoptóticas en ausencia de incremento en la expresión de los receptores de muerte celular en las estirpes con mayor grado de diferenciación. Esta inducción de la apoptosis celular en condiciones de concentración elevada de sorafenib no se observó en las líneas pobremente diferenciadas.

Conclusiones: 1) La inducción de apoptosis celular por sorafenib (10 μM) se relaciona con la vía intrínseca celular independiente de su capacidad para incrementar la expresión de los receptores de muerte celular, que se observa a dosis bajas de sorafenib (10 nM). 2) El incremento de la expresión de los receptores de muerte celular y caspasa-8 por sorafenib observado en las células de CHC pobremente diferenciadas no se corresponde con una inducción de apoptosis celular. 3) Los genes de la familia de p53 participan en la regulación de la expresión de los receptores de muerte celular por sorafenib.

P-23. EVALUACIÓN DEL SISTEMA LIRADS (LIVER IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM) MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA EN NÓDULOS < = 20 MM DETECTADOS MEDIANTE ECOGRAFÍA DE CRIBADO EN PACIENTES CIRRÓTICOS

A. Forner^a, A. Darnell^b, A. Díaz-González^a, J. Rimola^b, M. Reig^a, A. García-Criado^b, C. Ayuso^b y J. Bruix^a

^aUnidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^bUnidad de Oncología Hepática, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona.

Introducción: LI-RADS tiene como objetivo caracterizar los nódulos hepáticos en diferentes categorías desde LR-1 (definitivamente benigno) a LR-5 (definitivamente maligno), ofreciendo al clínico una probabilidad estratificada de diagnóstico de CHC que le ayude en la toma de decisiones. El desarrollo de LIRADS se basó en la opinión experta de un grupo de radiólogos, cirujanos, hepatólogos y patólogos, y en la necesidad de ser congruente con las recomendaciones de la OPTN/UNOS. Sin embargo, hasta la fecha no se ha validado externamente la utilidad de esta propuesta. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la exactitud diagnóstica de LIRADS cuando se usa resonancia magnética (RM) en nódulos hepáticos detectados mediante ecografía de cribado en pacientes con cirrosis.

Métodos: Entre noviembre 2013 y enero 2010 incluimos prospectivamente 159 pacientes cirróticos en los que la ecografía (US) de cribado detectó por primera vez un nódulo hepático ≤ 20 mm. Tras consentimiento informado, se realizó una RM y una punción-aspiración (diagnóstico de referencia). Aquellos nódulos sin confirmación patológica de malignidad fueron seguidos mediante una RM/6 meses (mediana seguimiento: 95 meses) para asegurar el diagnóstico de benignidad. Se asignó una categoría LI-RADS de forma retrospectiva a los 133 nódulos identificados en la primera RM. La exactitud diagnóstica de cada categoría LR se describió mediante los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos/negativos y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Resultados: Los diagnósticos finales fueron en 102 casos CHC, en 3 casos colangiocarcinoma intrahepático (ICC), en 1 paciente metástasis de tumor neuroendocrino y los 27 casos restantes fueron lesiones benignas. 0/5 (0%) LR-1, 3/12 (25%) LR-2, 29/42 (69%) LR-3, 24/25 (96%) LR-4 y 44/45 (98%) LR-5 fueron CHC. Un ICC fue catalogado como LR-3 y un nódulo LR-5 fue una metástasis de tumor neuroendocrino. Finalmente, 2/4 (50%) de las lesiones categorizadas como otras lesiones malignas (OM) fueron CHC. En pacientes con nódulos detectados mediante US de cribado, el criterio LR-4 fue tan eficaz como el LR-5 para el diagnóstico de CHC. Com-

binando ambas categorías se mejora significativamente la sensibilidad sin empeorar la especificidad y los valores predictivos positivos/negativos para el diagnóstico de CHC (42,3%, 98,2%, 97,8% y 47,4% para LR-5, vs 65,4%, 96,4%, 97,1% y 59,6% para LR-4+LR-5).

Conclusiones: En pacientes cirróticos con nódulos < 20 mm detectados mediante US, tanto LR-4 como LR-5 tienen una excelente especificidad para CHC. Por tanto, en este grupo de pacientes ambas categorías podrían unificarse para realizar un diagnóstico definitivo de CHC. Además, una proporción relevante de lesiones categorizadas como LR-2 y LR-3 correspondieron a CHC, por lo que se recomienda iniciar exámenes diagnósticos incluyendo una biopsia en estos pacientes para permitir un diagnóstico y tratamiento precoz.

P-24. VALIDACIÓN INTERNA DEL CONCEPTO “TIEMPO A PROGRESIÓN DE AFP (TPA)” COMO FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE DE SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) TRATADOS CON SORAFENIB (SOR)

L. Blanco-García^a, M. Varela^a, O. Castaño-Fernández^a, L. González-Diéguex^a, V. Cadahía^a, C. Álvarez-Navascués^a, A. Mesa^b, R. Pérez-Álvarez^a, L. Hernández-Luyando^b y M. Rodríguez^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Digestivo; ^bServicio de Radiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción y objetivos: Previamente (JCT, 2014) demostramos que el tiempo a progresión de AFP (TPA) es un marcador pronóstico independiente de supervivencia (SV) en pacientes con CHC tratados con SOR teniendo en cuenta únicamente las características basales. Definimos TPA como el tiempo pasado desde el inicio de SOR hasta que la AFP aumenta > 20 ng/mL o hasta el momento en que comienza a subir desde el nadir. Observamos que cuanto más largo es ese tiempo mayor SV se alcanza en el periodo posterior. En este estudio ampliamos y refinamos la cohorte previa y consideramos otros factores pronósticos que aparecen a lo largo del tiempo para comprobar si el TPA mantiene su vigencia.

Métodos: Cohorte unicéntrica prospectiva de CHC con SOR (de 16-jul-07 a 25-feb-14; seguimiento hasta 23-OCT-14). Excluidos: no cirrosis, ECOG-PS > 2 y Child > 7 (n = 29). SOR administrado a la dosis máxima tolerada hasta progresión clínica, deseo del paciente o efecto adverso grave. Primer control radiológico en semana 12, después cada 16. Analizamos las características basales, efectos secundarios, TPA a 90 días, tiempo a progresión radiológica y cambios de dosis.

Resultados: Se incluyeron 121 pacientes consecutivos Child A-B7 (106-15), ECOG-PS 0-1 (92-29), 102 hombres, edad 66 años; 52 alcohol, 48 VHC, 9 VHB, 6 VIH; 36 BCLC-B y 85 BCLC-C. AFP basal 45,8 ng/mL (P25-P75 7,5 - 928). La mediana de duración del tratamiento con SOR fue 8 meses (P25-P75: 4-26) y la mediana de SV desde el inicio de SOR hasta inicio de 2ª línea (n = 4), exitus (n = 92) o última visita fue 12 meses (P25-P75: 6-30). Los factores predictivos de SV en el análisis univariado son: Basales: edad (p = 0,003); infección VIH (p = 0,002); síntomas [ECOG (0 vs 1): 18 vs 5 meses; p < 0,001]; Child Pugh (A vs B) [16 vs 8 meses; p = 0,019]; BCLC (B vs C) [28 vs 10 meses; p < 0,001]; A lo largo del tratamiento: la HTA y los efectos dermatológicos se asocian a mayor SV pero sin significación estadística (p = 0,202 y p = 0,357, respectivamente). La dosis máxima tolerada (p = 0,037), la duración del tratamiento (p < 0,001) y el tiempo a progresión radiológica también se asocian a mayor SV (p < 0,0001). Por último, los pacientes con TPA > 90 días tienen una SV significativamente mayor que aquellos con TPA < = 90 [23 meses (IC95% 14-32) vs 9 meses (IC95% 7-11), p = 0,0002]. En el análisis multivariado los factores predictivos de supervivencia son: el tiempo a progresión radiológica [p = 0,026], la duración de SOR [p = 0,023], el ECOG PS basal [p = 0,001; HR 0,397 (IC95% 0,234-0,673)] y el TPA 90 [p = 0,002; HR 2,144 (IC95% 1,315-3,495)].

Conclusiones: El TPA90 mantiene su valor pronóstico en pacientes con CHC en tratamiento con SOR, independientemente de factores como el ECOG PS basal, de la duración del tratamiento o del tiempo a progresión radiológica. El TPA90 puede ser una herramienta útil para ayudar a tomar la decisión de paso a segunda línea. Es precisa una validación externa de este marcador.

P-25. FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA EN UNA COHORTE DE 196 PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) TRATADOS MEDIANTE QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL HEPÁTICA CON DRUG ELUTING BEADS (DEB-TACE). PERSPECTIVA DE INTENCIÓN DE TRATAMIENTO

M. Pipa-Muñiz^a, M. Varela^b, S. Sanmartino^c, J.E. Rodríguez-Menéndez^c, F. Vega^c, A. Mesa^d, C. Álvarez-Navascués^b, L. González-Diéguex^b, L. Hernández-Luyando^d y M. Rodríguez^b

^aServicio de Digestivo, Hospital de Cabueñas, Gijón. ^bSección de Hepatología, Servicio de Digestivo; ^cRadiología Intervencionista;

^dServicio de Radiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción y objetivos: La TACE es el tratamiento de primera elección en pacientes con CHC en estadio intermedio. Estudiamos la eficacia, seguridad y supervivencia (SV) tras la DEB-TACE indicada en pacientes consecutivos en nuestro centro con el objetivo de detectar los factores mejorables.

Métodos: Estudio observacional prospectivo unicéntrico. Analizamos las características basales, la función hepática y estadio tumoral previos a TACE-1, la respuesta radiológica a TACE-1 (criterios mRECIST), las complicaciones, el nº de TACE indicadas y realizadas. Asimismo valoramos si el ART-SCORE (Sieghart, Hepatology 2013) es aplicable en nuestra cohorte para refinar el tratamiento y aumentar la SV.

Resultados: Desde 15/oct/08 hasta 24/sep/14 indicamos 363 TACES en 196 pacientes: Child A 93%; 161 hombres; 67 años; 43% alcohol, 36% VHC; 6% BCLC-0, 36% BCLC-A, 58% BCLC-B. Diámetro medio nodular 38mm (60% multinodular). Hubo 20 procedimientos no realizados: 13 TACE-1, 1 TACE-2, 5 TACE-3, 1 TACE-4. Analizamos específicamente el deterioro de la función hepática postTACE-1: 10% baja a Child B; 6% ascitis de novo/empeora la ascitis previa. Respuesta objetiva a TACE-1 71%; 23% (n = 42) progresión intratable que empieza sorafenib. La SV mediana desde TACE 1 hasta éxitus (n = 104), trasplante (n = 8) o última revisión fue 27 meses (IC95% 23-31); mortalidad asociada al tratamiento 5,6%. Complicaciones (343 procedimientos): 11 ascitis, 3 colecistitis isquémica, 4 abscesos, 1 IAM-noQ, 1 radiodermitis, 2 quemaduras por migración de partículas a arterias superficiales, 6 hematomas inguinales, 5 síndrome post-TACE con reingreso/ingreso prolongado; 5 trombosis portales segmentarias, 4 dilataciones biliares periféricas; 2 disecciones arteriales y 2 hemorragias intratumorales (coils). No hubo diferencias en complicaciones (p = 0,328), respuesta objetiva (p = 0,152) ni en SV (p = 0,498) entre los tratados con partículas 300-500 µm (n = 153) vs 100-300 µm (n = 43). Aplicabilidad del ART-SCORE 25,3%, sin diferencias en la SV desde TACE-2 entre los grupos (22 vs 19 meses, p = 0,596). Análisis univariado de factores predictivos de supervivencia desde TACE-1: realizar la TACE indicada (p < 0,001), edad (p = 0,030), Child A 5 (p = 0,015), ascitis (p = 0,022), AFP basal < 400 ng/mL (p = 0,003), BCLC (p = 0,002), no progresión postTACE-1 (p = 0,034), no complicaciones postTACE-1 (p = 0,007). Análisis multivariado: los únicos factores predictivos de supervivencia son AFP > 400 ng/mL (p = 0,007; HR 0,438; IC95% 0,240-0,798), el estadio BCLC preTACE-1 (p = 0,012; HR 0,187; IC95% 0,045-0,772) y la progresión tras TACE-1 (p = 0,039; HR 0,581; IC95% 0,347-0,972).

Conclusiones: La mediana de SV tras la 1ª DEB-TACE es 27 meses, sin diferencias en cuanto al tamaño de partículas utilizadas. La

aplicabilidad del ART-score es baja y no discrimina los pacientes con mejor supervivencia. La AFP basal, el estadio BCLC y la progresión tumoral tras la TACE-1 determinan la supervivencia a largo plazo.

P-26. COMPARACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA E INVASIÓN PORTAL TRATADOS CON RADIOEMBOLIZACIÓN O SORAFENIB

M. de la Torre^a, J. Buades^a, P. de la Rosa^b, A. Lué^c, F.J. Bustamante^d, M.T. Serrano^e, M. Testillano^d, S. Lorente^e, A. Gómez^f, J.I. Arenas^f, M. Iñarrairaegui^g y B. Sangro^g

^aUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^bUnidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ^cHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^dHospital Universitario de Cruces, Vizcaya. ^eHospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^fHospital Universitario Donostia. ^gUnidad de Hepatología y Ciberehd, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: El tratamiento aconsejado en las guías científicas occidentales para el hepatocarcinoma (HCC) con invasión portal (estadio avanzado) es sorafenib (SOR) en base a los resultados de ensayos clínicos aleatorizados. En ensayos en fase 2, la radioembolización (RE) con microesferas de Itrio90 ha mostrado tasas de respuesta elevadas y supervivencias prolongadas. Por ello, la RE se emplea en algunos centros como tratamiento de primera línea, reservando sorafenib para la progresión. El objetivo principal de este estudio es comparar la supervivencia de pacientes con invasión portal tratados con RE y SOR en una cohorte en la que la adscripción del tratamiento depende básicamente del hospital.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente todos los pacientes con HCC e invasión portal tratados en 4 hospitales españoles entre 2005 y 2013 con RE o SOR. Solo se realiza RE en uno de los hospitales, en el que es tratamiento de elección para este tipo de pacientes. La supervivencia se calculó desde el inicio de SOR o la fecha de RE mediante método de KM y se comparó mediante test de log-rank. En el modelo multivariante de regresión de Cox se introdujeron las variables identificadas en el univariante y un índice de propensión calculado a partir de variables que determinan la probabilidad de exposición al tratamiento con RE (diámetro máximo, enfermedad extrahepática, tumor difuso, bilirrubina > 2 mg/dL e índice neutrófilo/linfocito como expresión de afectación del estado general).

Resultados: Se estudiaron 73 pacientes (26 tratados con RE y 47 con SOR). Los 2 grupos eran comparables salvo en la presencia de tumores difusos o con incontable número de lesiones (RE: 38%; SOR: 8%; p = 0,008) y en el diámetro máximo de la lesión principal (media RE: 106 mm; SOR: 65 mm; p = 0,005). En el grupo RE, 14 pacientes recibieron SOR una mediana de 4,9 (RIC: 1,9-9,6) meses después de la RE. La mediana (RIC) de supervivencia global fue de 6,7 (5,2-8,1) meses. La supervivencia fue significativamente superior en el grupo RE tanto censurando a los pacientes que recibieron SOR tras RE en el momento de inicio de SOR [RE: 22,8 (3,1-42,5) meses] vs SOR: 5,4 (2,7-8,1) meses; p = 0,007] como sin censurarlos [RE: 8,8 (1,8-15,8) meses] vs SOR: 5,4 (2,7-8,1) meses; p = 0,04]. El modelo multivariante ajustado por índice de propensión identificó como variables con valor pronóstico independiente el tratamiento con RE [HR: 0,42 (0,23-0,077); p = 0,005], el ECOG = 2 [HR: 3,25 (1,57-6,72); p = 0,001] y la bilirrubina > 2 mg/dL [HR: 2,66 (1,33-5,32); p = 0,006].

Conclusiones: En una cohorte de pacientes con HCC e invasión portal, el tratamiento inicial mediante RE se asoció a una mayor supervivencia en comparación con SOR. Este hallazgo justifica la realización de ensayos clínicos randomizados en esta población de pacientes.

P-27. UTILIDAD DEL “ART-SCORE” EN LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN SECUENCIAL PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

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

^aUnidad Hepática, CIBERehd; ^bUnidad de Hepatología;

^cDepartamento de Farmacología Clínica; ^dUnidad de Radiología Vascular e Intervencionista, Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento (tto) de elección en los pacientes con carcinoma hepatoceleular (CHC) en estadio intermedio. Recientemente, se ha propuesto un sistema de puntuación para la toma de decisiones en el re-tto con TACE: el ART score (Sieghart, Hepatology 2013), de forma que = 2,5 puntos, tras la 1^a sesión de TACE seleccionaría a aquellos paciente que no se beneficiarán de una 2^a sesión.

Objetivos: El propósito de este estudio ha sido validar la utilidad del ART score en nuestra serie de pacientes tratados con TACE de forma secuencial.

Métodos: Se incluyeron los pacientes con CHC en los que se realizó TACE entre enero-1996 y diciembre-2009 (seguimiento hasta diciembre-2012). Al igual que en estudio de Sieghart, se excluyeron los pacientes en los que se realizó TACE antes de THO y los que solo recibieron una sesión de TACE. La secuencia de tratamiento fue: TACE inicial, 2^a sesión a los 3 meses y cada 6-12 meses según respuesta y función hepática, evaluada tras cada sesión de tto. Tras la 1^a sesión se realizó: analítica de sangre, cálculo de Child-Pugh (CP) y efectos adversos. La respuesta al tratamiento se realizó con TC/RM, de acuerdo con los criterios EASL-RECISTm. Se interrumpieron las sesiones en caso de: descompensación de la hepatopatía, efectos adversos graves, respuesta completa (RC) o progresión. Variables recogidas: características del tumor y la hepatopatía, analítica, respuesta al tratamiento y supervivencia. El valor del ART-score fue calculado tras la primera TACE (0-1,5 puntos y = 2,5 puntos). La supervivencia acumulada (desde la fecha de la 2^a sesión hasta exlusión o pérdida en seguimiento) se obtuvo mediante el test de Kaplan-Meier y la supervivencia se comparó mediante test log-rank.

Resultados: 156 pacientes fueron tratado con TACE (117 TACE convencional y 39 TACE DC-BEADS). Al igual que en el estudio mencionado, se excluyeron 72 pacientes en los que solo se realizó una sesión. La supervivencia de estos pacientes fue 12,13 meses (IC95% 10,73-13,53). 84 pacientes fueron incluidos (25 TACE DC-BEADS, edad media 69,6 ± DE 8,8, 63% varones). Estadio CP: A 80%, B 20%. BCLC: A 40%, B 60%. Etiología: 30% alcohol, 48% VHC, 11% alcohol y virus. Tumor único 49% (diámetro 71,2 mm ± DE 29,1), multinodular 51%. Respuesta: 30% RC, 52% parcial y 18% no respuesta. Supervivencia global: 27,9 meses (IC95% 22,07-33,72). Supervivencia ART score 0-1,5: 27,56 meses (IC95% 14,76-40,36), ART score = 2,5: 27,9 meses (IC95% 16,98-38,81), p = 0,241.

Conclusiones: En nuestra serie, la supervivencia tras la segunda sesión de TACE no se relaciona con la puntuación obtenida con el cálculo de ART score, probablemente porque la población sobre la que realizar la segunda TACE ya está seleccionada adecuadamente con criterios clínico-analíticos. Por tanto, en nuestra experiencia, este nuevo sistema de puntuación no es superior a los criterios clínicos previamente establecidos para la toma de decisiones.

P-28. LA MODULACIÓN DE LA AUTOFAGIA INDUCIDA POR LA MELATONINA POTENCIÁ SU EFECTO APOPTÓTICO EN CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA HUMANO

R. Ordóñez^{a,b}, A. Fernández^{a,b}, L. Martínez^{c,d}, S. Núñez^{c,d}, S. Carbajo-Pescador^{a,b}, A. Baulies^{c,d}, N. Prieto-Domínguez^{a,b}, C. García-Ruiz^{c,d}, J.C. Fernández-Checa^{c,d}, J.L. Mauriz^{a,b} y J. González-Gallego^{a,b}

^aCIBEREHD. ^bInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^cInstitut de Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IIBB-CSIC), Barcelona. ^dLiver Unit, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona.

Introducción: El hepatocarcinoma es la quinta neoplasia más frecuente, y la tercera causa de muerte por cáncer. La autofagia favorece la degradación lisosomal de orgánulos dañados y de proteínas alteradas, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis celular; sin embargo, este proceso también puede contribuir a la muerte de la célula en diferentes contextos. Las ceramidas son efectores importantes en la regulación de la vía autófágica, y podrían mediar en la relación entre apoptosis y autófagia. La hormona melatonina tiene propiedades pro-apoptóticas, anti-angiogénicas y anti-invasivas en células HepG2 de hepatocarcinoma humano, aunque su conexión con la autófagia es desconocida.

Objetivos: Analizar la modulación de la autófagia tras la administración de melatonina y sus efectos en los mecanismos de muerte en células HepG2.

Métodos: El efecto de la melatonina sobre la autófagia fue evaluado mediante Western blot de LC3 y p62 y microscopía confocal de LC3 y LAMP2. El flujo autófágico se estudió empleando los inhibidores cloroquina 50 μM y baflomicina 100 nM. Los niveles de ceramidas se midieron por HPLC, y la actividad enzimática de la esfingomielinasa ácida (ASMAse) se llevó a cabo empleando un análogo fluorescente de la esfingomielina. La expresión génica se analizó por RT-PCR, y la viabilidad celular, mediante MTT.

Resultados: La administración de melatonina (1-2 mM) indujo una respuesta autófágica, con incrementos en la expresión de LC3II y degradación de p62. Además, la colocalización de LC3 y LAMP2 también mostró un incremento gradual, con un máximo a las 8 horas, indicando la formación del autófagolisosoma. Tras 24-48h de tratamiento se observó un incremento en la apoptosis (con lisis de PARP e incremento en la expresión de BAX), mientras que la viabilidad celular disminuyó. El silenciamiento de ATG5 sensibilizó a las células frente a la muerte inducida por melatonina, produciendo un incremento significativo de la ruptura de PARP. La melatonina fue capaz de elevar los niveles de ceramidas y la actividad de la ASMAse a partir de las 4h, así como la expresión de la serilpalmitoiltransferasa (SPT) y de la ASMAse a partir de las 8h de tratamiento. La inhibición de la SPT (5 μM miriocina) previno la autófagia inducida por la melatonina, y se observó una alteración del flujo autófágico en respuesta al inhibidor de la ASMAse (20 μM imipramina).

Conclusiones: La melatonina parece inducir una respuesta autófágica temprana y transitoria en células HepG2, que es prevenida por los inhibidores de ceramidas. La supresión de la autófagia mediante silenciamiento de ATG5 hace a las células más susceptibles a la apoptosis inducida por la melatonina. Nuestros resultados indican que la autófagia tiene un efecto protector frente a la apoptosis, parcialmente regulado por ceramidas, y sugiere que una supresión de la autófagia podría potenciar los efectos pro-apoptóticos de la melatonina en el cáncer hepático.

P-29. PAPEL DEL RECEPTOR NUCLEAR FXR EN LA QUIMIOPROTECCIÓN DE CÉLULAS HEPÁTICAS FRENTES A LA TOXICIDAD PROducIDA POR AGENTES GENOTÓXICOS

E. Herráez^{a,b}, O. Briz^{a,b}, L. Valiño^b, J. Vaquero^b, E. González Sánchez^b, B. Castaño^{b,c}, M.J. Pérez^{a,b}, A.G. Blázquez^b, M.A. Serrano^{a,b}, M.R. Romero^{a,b}, F. Al-Aquil^b, L. Sánchez Vicente^b, F. González-San Martín^{b,c} y J.J.G. Marín^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHED). ^bLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca. ^cHospital Universitario de Salamanca.

Introducción: Potentes mecanismos de quimioprotección previenen que las células hepáticas sufran el efecto nocivo de los compuestos tóxicos de origen endógeno y exógeno a los que se ven expuestas. Recientemente hemos sugerido que el receptor nuclear FXR podría estar implicado en la activación de mecanismos de defensa contra agentes cancerígenos y el descenso de su expresión ser un rasgo característico del cáncer hepático (carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y hepatoblastoma) e intestinal (adenocarcinoma de colon). Sin embargo, en respuesta a la presión farmacológica la expresión de FXR puede rescatarse y participar en el desarrollo de quimiorresistencia a los fármacos antitumorales.

Objetivos: Caracterizar los mecanismos de modificación de la actividad de FXR, dependiente e independiente de sus ligandos naturales, debidos a modificaciones postraduccionales en respuesta a la exposición a genotóxicos.

Resultados: En células Alexander de hepatoma humano (sin expresión endógena de FXR) transfectadas con FXR/RXR y en hepatocitos humanos, la activación de FXR con el agonista GW4064 indujo la expresión de genes implicados en la respuesta a la agresión química. Esto se acompañó de un descenso en la sensibilidad a la toxicidad inducida por cisplatino, doxorubicina, mitomicina C y dicromato potásico, pero no por paclitaxel, artesunato, acetaminofeno, colchicina y sorafenib. Además, aunque con menor eficacia que el GW4064, el cisplatino indujo, en estas células, la expresión de genes diana de FXR (ABCB11, NR0B2, FGF19, TCEA2 y OSTB). En células de hepatoblastoma HepG2, que expresan FXR de forma endógena y en células Alexander transfectadas con FXR/RXR, el cisplatino indujo la expresión del gen de la luciferasa controlada por un elemento IR1 de respuesta a FXR. El forbol-12-miristato-13-acetato (PMA), un conocido inductor no selectivo de PKC, y el resveratrol, un polifenol activador de la desacetilasa SIRT1 tuvieron un efecto FXR dependiente similar al del cisplatino sobre la expresión del gen de la luciferasa controlada por el elemento de respuesta IR1. La inhibición de la PKC, cuya actividad se induce en respuesta al daño en el ADN producido por compuestos como el cisplatino, redujo casi por completo el efecto del cisplatino sobre la actividad transcripcional de FXR. Sin embargo, el tratamiento con nicotinamida, un conocido inhibidor de SIRT1, aunque redujo la inducción de FXR mediada por el resveratrol o GW4064, no fue capaz de inhibir el efecto del cisplatino sobre la actividad de FXR.

Conclusiones: En respuesta a la presencia de agentes genotóxicos, como el cisplatino, el FXR es capaz de activarse, incrementando su actividad transcripcional, de forma independiente de su unión a agonistas, por un mecanismo que probablemente implica su fosforilación por la PKC, lo que puede ser clave en los procesos de quimioprotección de los tejidos enterohepáticos sanos y en el desarrollo de quimiorresistencia tumoral frente a fármacos genotóxicos.

P-30. REGULACIÓN DE LA APOPTOSIS CELULAR INDUCIDA POR INHIBidores MTOR Y DE CALCINEURINA EN LÍNEAS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR CON DIFERENTES GRADOS DE DIFERENCIACIÓN CELULAR

E. Navarro Villarán^a, A. Rodríguez-Hernández^a, F. Gallardo-Chamizo^a, S. Pereira-Arenas^a, A. Gila-Bohórquez^b, A. Nogales-Muñoz^b, D. Pacheco^c, M.A. Torres-Nieto^c, A. Serrablo-Requejo^d, G. Blanco-Fernández^e, J.M. Álamo-Martínez^{b,f}, C. Bernal-Bellido^b, J. Serrano-Díaz-Canedo^b, G. Suárez-Artacho^b, L.M. Marín-Gómez^b, M.T. Ferrer-Ríos^g, J.M. Pascasio-Acevedo^{f,g}, M.A. Gómez Bravo^{b,f}, F.J. Padillo^{b,f} y J. Muntané^{b,f}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ^bDepartamento de Cirugía General y Digestiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío/

CSIC/Universidad de Sevilla. ^aDepartamento de Cirugía General-Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Río Hortega, Valladolid. ^bUnidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^cServicio de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^eServicio de Aparato Digestivo, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/ Universidad de Sevilla.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de fallecimiento por cáncer. El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los pacientes con CHC con presencia de 1 nódulo tumoral menor de 5 cm y hasta 3 nódulos tumorales menores de 3 cm con buena función hepática, y sin complicaciones vasculares. Diversos factores como la etiología, edad, sexo, consumo de alcohol, Child-Pugh, así como el tipo y duración del tratamiento inmunosupresor se han asociado a la recurrencia tumoral en los pacientes transplantados. El presente estudio evalúa la actividad antitumoral en términos de inducción de la apoptosis celular de los inmunosupresores inhibidores de la ruta mTOR (everolimus y sirolimus) e inhibidor de la calcineurina (tacrolimus) en líneas celulares de CHC humano con un grado variable de diferenciación celular.

Métodos: Se utilizaron las líneas de CHC con diferente grado de diferenciación celular (bien: HepG2; moderadamente: SNU 423; y pobemente: SNU 475). Everolimus, sirolimus y tacrolimus se administraron a diversas dosis (1 nM-100 μM). Se evaluaron diversos parámetros relacionados con la expresión de receptores de muerte celular (TNF-R1, CD95 y TRAIL-R1), caspasa-3, -8 y -9, y TUNEL.

Resultados: Los distintos tratamientos inmunosupresores (10 nM) incrementaron la expresión de los receptores de muerte celular (TNF-R1, CD95 y TRAIL-R1) en las células de CHC con grado de diferenciación moderado (SNU 423) y pobemente diferenciado (SNU 475), aspectos que se relacionaron con un incremento de los parámetros de la apoptosis celular. La inducción de apoptosis (caspasa-3 y TUNEL) por everolimus y tacrolimus (10 nM) en células de CHC diferenciadas no se relacionó con un incremento de la expresión de los receptores de muerte celular.

Conclusiones: 1) No se observan diferencias cualitativas entre los inhibidores de la vía mTOR y el inhibidor de la calcineurina en términos de regulación de la apoptosis celular. 2) La inducción de muerte celular por los tratamientos inmunosupresores, everolimus y tacrolimus, no se relacionó con el incremento de la vía extrínseca de la apoptosis en las líneas celulares de CHC diferenciado. 3) Los tratamientos inmunosupresores incrementaron la expresión de los receptores de muerte e indujeron apoptosis en las células de CHC no diferenciadas.

Complicaciones de la cirrosis

P-31. TYPE 2 DIABETES REDUCES OVERALL SURVIVAL AND INCREASES THE RISK OF HEPATIC DECOMPENSATION IN HCV-RELATED LIVER CIRRHOsis. RESULTS FROM A PROSPECTIVE LONG-TERM STUDY DURING 8 YEARS

E. Vilar Gómez^a, M. Diago-Madrid^b, M. Romero-Gómez^c, L. Calzadilla-Bertot^a and A. Yasells García^a

^aNational Institute of Gastroenterology, Havana, Cuba. ^bValencia General Hospital, Department of Gastroenterology, Valencia.

^cUnit for the Clinical Management of Digestive Diseases, Valme University Hospital, Sevilla.

Introduction and objectives: Type 2 diabetes mellitus (DM) frequently coexists with liver cirrhosis, and may be associated with an increased risk of complications and mortality. We examined the influence of DM/insulin resistance (IR) on overall survival and liver-related complications.

Methods: This is a prospective inception cohort study of 250 subjects with compensated HCV-related cirrhosis followed during 416 weeks. Patients with HCV who were non-responders to, ineligible for and intolerant of peginterferon plus ribavirin were included. Significant prognostic indicators for overall survival or presence of a first event of hepatic decompensation were determined using univariable and multivariable Cox regression.

Results: At baseline, 67 patients (27%) had DM. During the follow-up, 28 deaths (6 nonliver- and 22 liver-related deaths or transplant) and 55 first events of decompensation occurred. After adjustment for covariates, the overall survival was significantly lower in diabetic patients (74%; 95%CI: 67-82) than those without diabetes (88%; 95%CI: 83-92), $p = 0.04$. Similarly, the occurrence of a first event of hepatic decompensation was higher in presence of diabetes (64%, 95% CI: 59-70) as compared with nondiabetic patients (41%, 95%CI: 33-47), $p = 0.01$. Additionally, subjects with a HOMA-IR > 5 showed lower rates of survival (76%, 95% CI: 67-82) than those with HOMA-IR between 3 and 5 (88%, 95%CI: 84-94), and < 3 (96%, 95%CI: 91-99), $p = 0.04$. The presence of hepatic decompensation were higher in patients with HOMA-IR between 3 and 5 (58%, 95%CI: 52-65) and > 5 (66%, 95%CI: 61-74) than those with HOMA-IR < 3 (34%, 95%CI: 30-41), $p < 0.001$; however, no differences were found between subjects with HOMA-IR ranging between 3 and 5 and > 5. Cox regression analysis revealed that presence of varices, (HR = 2.5), male sex (HR = 2.4), DM (HR = 1.9), platelets count (HR = 0.98), HOMA-IR > 5 (HR = 1.9) and TGO/TGP ratio (HR = 2.6) were independently associated to overall mortality. In addition, presence of varices (HR = 2.9), DM (HR = 2.1), mean arterial pressure (HR = 0.95), platelets (HR = 0.98) and HOMA-IR > 3 (HR = 1.98) were predictors of hepatic decompensation.

Conclusions: Our study showed that presence of DM might reduce the overall survival and increase the risk of hepatic decompensation in compensated HCV-related cirrhotic patients. Likewise, a marked IR is associated to reduced survival and increased risk of hepatic decompensation.

P-32. EFECTO DE LA TRASLOCACIÓN DE PRODUCTOS BACTERIANOS DE ORIGEN ENTÉRICO EN EL DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON CIRROSIS Y ASCITIS

P. Bellot^a, R. Gallego-Durán^b, A. Moratalla^a, J. Ampuero^b, P. Zapater^a, M. Roger^c, B. Figueuela^b, B. Martínez^c, J.M. González-Navajas^a, J. Such^d, M. Romero^b y R. Francés^a

^aCIBERehd, Hospital General Universitario de Alicante. ^bCIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^cUnidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante. ^dCIBERehd, Universidad Miguel Hernández, Elche.

Introducción: La etiología de la encefalopatía hepática mínima (MHE) en los pacientes con cirrosis sugiere un papel importante del manejo metabólico del amonio. Determinadas especies de la flora comensal constituyen la fuente principal de amonio en el organismo. La traslocación de bacterias entéricas y/o sus productos es un fenómeno frecuente en la cirrosis descompensada.

Objetivos: La traslocación de productos bacterianos puede identificar el desarrollo de MHE en pacientes con cirrosis descompensada. El objetivo ha sido evaluar diferencias cualitativas o cuantitativas en los productos bacterianos que traslocan en pacientes con y sin MHE y si ésta contribuye o se asocia a su desarrollo.

Métodos: Estudio observacional prospectivo en pacientes con cirrosis y ascitis sin/con MHE, definida por el “Psychometric Hepatic

Encephalopathy Score" (PHES) y Critical Flicker Frequency (CFF) admitidos de forma consecutiva. Se determinó la presencia de endotoxina y DNA bacteriano, los niveles de mediadores inflamatorios solubles, amonio y óxido nítrico en sangre periférica.

Resultados: Se incluyeron 120 pacientes con cirrosis y ascitis, 60 con MHE (MHE < -4, CFF < 39). No hubo diferencias clínicas o analíticas significativas entre los dos grupos. Se identificó DNA bacteriano en 22 pacientes sin MHE (36,6%) y 20 pacientes con MHE (33,3%, p = ns). El número de pacientes con DNA de bacterias gram-positivo fue menor en el subgrupo con MHE (8% vs 28%, p = 0,01). El número de pacientes con DNA de *Klebsiella* spp. en sangre fue mayor en el subgrupo con MHE (24% vs 11%, p = 0,01). El número de pacientes con E. coli no fue diferente entre los dos subgrupos de pacientes. (36% vs 50%, p = 0,07). Los valores de endotoxina fueron mayores significativamente en la totalidad de pacientes con DNA bacteriano, sin diferencias entre los subgrupos sin o con MHE. Los niveles de amonio sérico fueron significativamente mayores en los pacientes con DNA bacteriano y, entre éstos, significativamente mayores en aquellos con MHE. Los niveles séricos de amonio se correlacionaron con la concentración de endotoxina ($r = 0,72$; p = 0,01) y DNA bacteriano amplificado ($r = 0,78$; p = 0,01) en los pacientes con MHE. TNF-alfa, IL-6, IL-1B y óxido nítrico fueron significativamente mayores en pacientes con DNA bacteriano y se correlacionaron con la concentración de endotoxina y DNA bacteriano amplificado en suero. En el subgrupo de pacientes con MHE, los marcadores inflamatorios se correlacionaron, además, con los niveles de amonio sérico. Entre los pacientes con MHE, los valores medios del PHES y del FCC fueron menores en los pacientes con DNA bacteriano (PHES: $-7,8 \pm -2,3$ vs $-5,7 \pm -2,4$, p = 0,01) (FCC: $35,8 \pm 4,3$ vs $39,4 \pm 4,3$, p = 0,01).

Conclusiones: La traslocación de productos bacterianos se asocia con la MHE en pacientes con cirrosis. Los productos traslocados se correlacionan con los niveles séricos de amonio, óxido nítrico y citocinas, así como con peores scores de la enfermedad.

P-33. NCX 6560, UNA ATORVASTATINA DADORA DE ÓXIDO NÍTRICO, DISMINUYE LA PRESIÓN PORTAL CON UN MEJOR PERFIL DE TOXICIDAD QUE LA ATORVASTATINA EN RATAS CIRRÓTICAS

S. Rodríguez^a, I. Raurell^a, S. Augustin^{a,b}, R. Esteban^{a,b}, J. Genescà^{a,b} y M. Martell^{a,b}

^aMedicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: Las estatinas mejoran la hipertensión portal y la función hepática en pacientes cirróticos y modelos animales. Entre ellas, la atorvastatina parece causar un mayor descenso de la presión portal que la simvastatina y atenúa la fibrosis hepática en ratas cirróticas. NCX 6560, un derivado de la atorvastatina capaz de liberar óxido nítrico (ON), ejerce mayores efectos hipolipemiantes, antitrombóticos y antiinflamatorios que la atorvastatina y previene la miopatía inducida por estatinas.

Objetivos: Evaluar si NCX 6560 es superior a las estatinas convencionales (simvastatina, atorvastatina) en la mejora de la hemodinámica portal y las alteraciones vasculares intrahepáticas.

Métodos: Ratones con ligadura de colédoco (BDL) de 3 semanas recibieron dosis orales de estatinas o vehículo durante 7 días: vehículo (PEG 70%, n = 12), simvastatina 25 mg/kg/día (n = 10) y 10 mg/kg/día (n = 11), atorvastatina 15 mg/kg/día (n = 14) y 10 mg/kg/día (n = 15), NCX 6560 (NicOx S.A.) 17,5 mg/kg/día (n = 11) y 11,7 mg/kg/día (n = 15). Una vez tratadas, se realizó el registro de los parámetros hemodinámicos y se extrajo muestras de sangre, orina e hígado de los diferentes individuos. Se realizó la tinción por Sirius Red, la medida de los niveles de guanosín monofosfato cíclico

(GMPc) y se determinó por Western blot la expresión proteica en hígado de la proteína quinasa 2 asociada a Rho (Rock-2), la moesina, la p-moesina, la Akt, la p-Akt, la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), la p-eNOS, el factor 2 tipo Krüppel (KLF2) y la alfa-actina de músculo liso (alfa-SMA).

Resultados: Los animales tratados con estatinas experimentaron una mayor pérdida de peso en comparación con los vehículos. Las ratas BDL tratadas con simvastatina mostraron una alta tasa de mortalidad (80% con la dosis más elevada) con respecto a los otros grupos de tratamiento y los animales restantes presentaron tanto toxicidad muscular como hepática (CK > 1.000 UI/L y ALT > 200 UI/L, respectivamente). A dosis equivalentes, el tratamiento con NCX 6560 redujo la toxicidad muscular causada por la atorvastatina y eliminó la toxicidad hepática, incrementando los niveles de diuresis y disminuyendo los niveles de creatinina en suero, en comparación con el grupo atorvastatina. Tanto el tratamiento con atorvastatina como con NCX 6560 redujo la presión portal (PP) de forma significativa (rango de reducción de 11,33-14,89% comparado con el grupo vehículo) sin alterar la hemodinámica sistémica y no se observaron diferencias significativas en el efecto reductor de la PP entre los diferentes grupos de estatinas. Además, el tratamiento con NCX 6560 disminuyó el área fibrótica, la ratio p-moesin/moesin y la expresión de alfa-SMA, e incrementó de forma significativa los niveles de GMPc (p = 0,016), la ratio p-Akt/Akt (p = 0,027) y la expresión de KLF2, eNOS y p-eNOS (p = 0,049, p = 0,001, p = 0,001, respectivamente) con respecto a los vehículos; el incremento en la expresión de KLF2 y eNOS fue significativamente superior que en el grupo atorvastatina (p = 0,024 y p = 0,001, respectivamente).

Conclusiones: NCX 6560 reduce la presión portal en ratas cirróticas y tiene un perfil de toxicidad más seguro con respecto a las estatinas convencionales. Gracias a su liberación de ON en el hígado, podría tener a largo plazo un efecto beneficioso en las alteraciones intrahepáticas vasculares que contribuyen a la hipertensión portal.

P-34. EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE UN NUEVO ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA CIRROSIS BASADO EN LA CLASIFICACIÓN ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) Y EN LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN URINARIA DE NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL). RESULTADOS PRELIMINARES

P. Huelin Álvarez^a, C. Elia^a, E. Solà^a, R. Moreira^a, C. Solé^a, I. Graupera^a, X. Ariza^a, G. de Prada^a, M. Morales-Ruiz^b, J. Fernández^a, W. Jiménez^b, V. Arroyo^a y P. Ginès Gibert^a

^aUnidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic de Barcelona, Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN). ^bHospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: El diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda (IRA) en la cirrosis es muy importante para el pronóstico y tratamiento. En la actualidad no existe ningún método objetivo para realizar este diagnóstico diferencial. Estudios previos sugieren que la concentración urinaria de NGAL (uNGAL) (una proteína que se sobreexpresa en el riñón en respuesta a lesión de las células tubulares) es potencialmente útil, pero no se ha evaluado su utilidad en algoritmos de diagnóstico.

Objetivos: Evaluar la eficacia de un nuevo algoritmo de diagnóstico diferencial de la IRA en la cirrosis que incluye la determinación de uNGAL.

Métodos: Estudio prospectivo de todos los pacientes consecutivos ingresados por complicaciones de la cirrosis desde Dic/2013. La IRA se define con la clasificación AKI que se basa en cambios de creatinina sérica: AKI1A (= 0,3 mg/dL o 50-100% respecto al

basal, con creatinina al diagnóstico = 1,5 mg/dL), AKI1B (= 0,3 mg/dL o 50-100% pero creatinina > 1,5 mg/dL), AKI2 (aumento del 100-200%) y AKI3 (aumento > 200% o diálisis). En todos los casos se intenta identificar el factor precipitante de IRA y tratarlo (p.e. hipovolemia, infección, ALINEs). En pacientes con AKI1B o superior se administra albúmina (1 g/kg durante las primeras 24h), excepto en pacientes con hemorragia o pérdida de líquido extracelular, a los que se administra sangre o salino, respectivamente. Si a las 48 horas del diagnóstico la creatinina persiste > 1,5 mg/dL, se determina uNGAL (NGALràpid, Bioporto, DK). Los pacientes se clasifican en 4 categorías: prerrenal, síndrome hepatorenal (SHR), AKI intrínseca (AKI-i, conocida como necrosis tubular aguda) o miscelánea en función de criterios diagnósticos predefinidos.

Resultados: Hasta Oct/2014 se han incluido 191 pacientes, 83(43,5%) presentaron AKI (AKI1A-18%, AKI1B-47%, AKI2-16% y AKI3-19%). Todos los pacientes con AKI1A presentaron resolución exclusivamente con el tratamiento del factor precipitante o espontáneamente. En 43 pacientes, la creatinina persistió > 1,5 mg/dL a las 48 horas pese al tratamiento, y se determinó uNGAL. En estos pacientes, las causas de IRA fueron prerrenal (n = 10), SHR (n = 19; 6 tipo 1), AKI-i (n = 8) y otros (n = 6). Los niveles de uNGAL fueron muy superiores en los pacientes con AKI-i en comparación con los pacientes con SHR y AKI prerrenal (1.559 (397-6.346), 114 (48-161), y 70 (51-119) µg/g creatinina, respectivamente; p = 0,002). El punto de corte de uNGAL de 350 µg/g creatinina permitió realizar correctamente el diagnóstico diferencial de AKI-i respecto de las otras etiologías en todos los pacientes excepto uno.

Conclusiones: Estos resultados preliminares sugieren que un algoritmo basado en la utilización de la clasificación AKI y que incorpora la determinación de uNGAL es útil en el diagnóstico diferencial de la IRA en la cirrosis.

P-35. EL AGONISMO PARCIAL DEL RECEPTOR 1A (V1A) DE LA VASOPRESINA (AVP) REDUCE LA HIPERTENSIÓN PORTAL Y EL HIPERALDOSTERONISMO Y PROMUEVE UN POTENTE EFECTO DIURÉTICO Y NATRIURÉTICO EN RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

G. Fernández-Varo^{a,b}, D. Oró^b, E. Cable^c, K. Wisniewski^c, P. Ginès^d y W. Jiménez^{a,b}

^aDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona. ^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic i Provincial, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona.

^cFerring Research Institute, San Diego, CA, EEUU. ^dUnidad de Hepatología, Hospital Clínic i Provincial, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona.

Introducción: El desarrollo de agonistas de los receptores 1a (V1a) de la vasopresina supone un avance en la búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas para el control de la hipertensión portal en la cirrosis. Estudios previos con uno de estos compuestos, denominado FE 204038, mostraron una reducción significativa en la presión portal (PP) en ratas cirróticas con ascitis (rCHA) pero su eficacia en vasos humanos aislados ha resultado mucho menos efectiva. Recientemente se ha desarrollado un nuevo compuesto, FE 204205, con mayor afinidad en tejido vascular humano aunque se desconocen sus efectos en la cirrosis experimental.

Objetivos: Evaluar el efecto producido por un nuevo agonista parcial del receptor V1a (FE 204205) sobre la PP, la hemodinámica sistémica y renal, el flujo urinario (UV), la excreción de sodio (UNaV), el volumen de ascitis (ASV) y la aldosterona sérica (ALDO) en rCHA.

Métodos: UV y UNaV se midieron en condiciones basales y tras la administración de dos dosis subcutáneas diarias de FE 204205 (n = 5) o de vehículo (n = 5) a rCHA durante 3 días. Al final del tratamiento se determinó el ASV. A continuación, se investigaron los

efectos de la administración iv de FE 204205 o vehículo sobre la hemodinámica renal y la UNaV en 18 rCHA. Se registró la presión arterial (MAP) y se midió el flujo plasmático renal, la tasa de filtración glomerular, UV, UNaV, la carga de sodio filtrada y la excreción de sodio fraccionada en intervalos de 30-min durante 150-min. Finalmente, los efectos hemodinámicos sistémicos de la administración iv de FE 204205 o vehículo se investigaron en 16 rCHA. La MAP y PP se registraron de forma continua y el gasto cardíaco (CO) y la resistencia vascular sistémica (SVR) se evaluaron a intervalos de 30-min durante 150-min. Los niveles de ALDO también se midieron al final del estudio hemodinámico en 7 ratas tratadas con FE 204205 y en 5 animales que recibieron vehículo.

Resultados: El FE 204205 indujo un potente efecto diurético y natriurético durante las primeras 24 horas de tratamiento. Se observó una marcada movilización de ascitis respecto a los animales tratados con vehículo después de los 3 días de tratamiento. FE 204205 también se asoció a una mejoría significativa en la perfusión renal y la función renal excretora (UV de 5,56 ± 0,64 a 32,67 ± 6,12 uL/min, p < 0,001; UNaV de 0,33 ± 0,07 a 7,20 ± 1,72 uEq/min, p < 0,01). Por otra parte, el agonista parcial V1a-AVP disminuyó la PP y el CO y aumentó la MAP y la SVR en comparación con los animales que recibieron vehículo. Estos cambios se produjeron en el marco de una reducción de más del 50% en ALDO (786 ± 154 vs 264 ± 77 ng/dl; p < 0,01).

Conclusiones: El agonista parcial FE 204205 reduce la hipertensión portal, ejerce un potente efecto diurético y natriurético y se asocia a una reducción del sistema renina-aldosterona. Estos resultados indican que el agonista parcial del receptor V1a de la AVP, FE 204205, podría ser de utilidad en pacientes cirróticos con ascitis.

P-36. EL SINUSOIDE HEPÁTICO EN UNA CÁMARA MICROFLUÍDICA: UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA LA INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA VASCULAR

R. Maeso-Díaz^a, X. Illa^b, S. Vila^a, J. Yeste^b, M. Navarro-Zornoza^{a,b}, G. Marrone^a, C. Peralta^c, R. Villa^b y J. Gracia-Sancho^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBEREHD, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.

^bInstituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM) CSIC, CIBERBBN, Barcelona. ^cIDIBAPS & CIBEREHD.

Introducción: El sinusoide hepático juega un papel clave en el desarrollo de diferentes hepatopatías, incluyendo la cirrosis y la hipertensión portal. Además, aquellas terapias diseñadas para mejorar el sinusoide hepático se asocian también a la mejora de la función parenquimal. Sin embargo, no existen herramientas de investigación in vitro que mimeticen correctamente las características únicas del sinusoide: adecuada distribución espacial de los tipos celulares, estimulación biomecánica de la estirpe endotelial y libre tránsito de efectores paracrinos. El objetivo del presente estudio fue diseñar, fabricar y validar un sistema de co-cultivo tridimensional con microfluídica que mimetice el sinusoide hepático.

Métodos: Se fabricó una cámara modular transparente de PMMA que presenta 3 áreas de cultivo de 9,7 cm² dispuestas en alturas diferentes y separadas entre sí por 0,5 mm. El nivel superior integra un sistema de microfluídica que posibilita la aplicación de shear stress homogéneo sobre una membrana porosa reforzada donde se cultiva el endotelio. El nivel intermedio presenta una segunda membrana de cultivo, y en el nivel inferior, el área de cultivo es la misma base de la cámara. Validación funcional: Se cultivaron durante 24h células endoteliales bajo estímulo de shear stress (5 dyn/cm²), HSC y hepatocitos. Se analizó su morfología y viabilidad, así como la producción de óxido nítrico endotelial. Validación traslacional: La aplicabilidad de la microcámara en el campo de la cirrosis se evaluó co-cultivando durante 24h HSC activadas

y LSEC capilarizadas bajo shear stress, o sin este. Además, se determinó el efecto de la adición de un agente vasoprotector, simvastatina 10 uM, sobre ambos tipos celulares y se comparó con métodos de cultivo tradicionales.

Resultados: Validación funcional: Todos los tipos celulares cultivados en la cámara mostraron excelente viabilidad. Las células endoteliales se alinearon en sentido del shear stress, y aumentó su producción de óxido nítrico. Validación traslacional: LSEC disfuncionales cultivadas en el dispositivo mostraron una marcada mejora en su fenotipo (activación de la vía vasoprotectora derivada de KLF2 y descenso en endotelina-1) que no se observó usando métodos de cultivo ordinarios. Dicha mejora derivada del shear stress conllevó un efecto paracrino beneficioso sobre las HSC (reducción en marcadores de activación colágeno I y a-SMA). La adición de simvastatina conllevó una potenciación del efecto protector sobre ambos tipos celulares, que fue significativamente superior al obtenido usando métodos tradicionales “transwell”.

Conclusiones: Se describe un nuevo dispositivo versátil, de fácil manejo y alta reproducibilidad que puede ser aplicado en los diferentes campos de investigación biomédica vascular, incluyendo la hepatología. Prueba de ello es la descripción de la mejora en el fenotipo de la célula estrellada derivado de una mejora en la célula endotelial, el cual puede ser potenciado usando simvastatina.

P-37. EL ANTIOXIDANTE MITOCONDRIAL MITOQUINONA REDUCE LA HIPERTENSIÓN PORTAL Y LA RESISTENCIA INTRAHEPÁTICA EN RATAS CIRRÓTICAS POR CCL4

M. Vilaseca, C. López-Sanjurjo, J. Bosch, V. Hernández-Gea, J. Gracia-Sancho y J.C. García-Pagán

Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBEREHD, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.

Introducción y objetivos: El aumento de la resistencia intrahepática es el factor determinante en el desarrollo de hipertensión portal, la principal complicación de la cirrosis. El aumento de la resistencia al flujo sanguíneo viene dado tanto por alteraciones arquitecturales del parénquima hepático como por el aumento del tono vascular hepático. Las células hepáticas estrelladas (HSC) son las principales células que contribuyen a distorsionar el tejido hepático promoviendo la fibrogénesis cuando están activadas. Previamente hemos mostrado que los hígados cirróticos tienen un aumento en estrés oxidativo y que la terapia antioxidante disminuye la presión portal. También se sabe que parte del estrés oxidativo se producen dentro de la mitocondria. El objetivo del presente estudio fue investigar los efectos del antioxidante mitocondrial Mitoquinona sobre el estrés oxidativo hepático, la fibrosis y la hipertensión portal en ratas cirróticas.

Métodos: Ratones Wistar con cirrosis por CCl4 fueron tratados con Mitoquinona (25 mg/kg/día p.o.; MIT: n = 9) o su vehículo, DecylTPP (25 mg/kg/día; Veh: n = 9) durante 2 semanas. El estrés oxidativo y mitocondrial fue evaluado por Dihidroetidio y Mitosox, respectivamente. Los valores hemodinámicos sistémicos y hepáticos fueron determinados in vivo (presión arterial media (MAP), presión portal (PP), flujo portal (PBF), resistencia intrahepática (IHR)). La fibrosis hepática fue determinada por la tinción Sirius Red y el fenotipo de las HSC por expresión génica de col1, col1a2, pdgfrB (qPCR) y la expresión proteica de aSMA y desmina (inmunohistoquímica).

Resultados: Las ratas que recibieron mitoquinona mostraron menor estrés oxidativo mitocondrial (-33,9 ± 14,5%; p < 0,05) y celular (-34,1 ± 19,7%; p = 0,1) en comparación con las ratas vehículo. Estos efectos fueron asociados con una inferior PP (Veh: 13,6 ± 0,9 vs MIT: 10,9 ± 0,6 mmHg, p < 0,05; -20%) sin afectar al PBF, resultando en una disminución en la IHR (Veh: 15,6 ± 1,9 vs MIT: 10,3 ± 1,3 mmHg·g·min/ml, p < 0,05; -34%). No se observaron cambios en la

MAP. La mitoquinona redujo la fibrosis hepática (Veh: 29,8 ± 3 vs MIT: 19,3 ± 3% de área marcada con Sirius Red, p < 0,05; -36%). Los hígados de ratas tratadas con mitoquinona presentaron una disminución significativa en col1 y pdgfrB (-68% y -54%, respectivamente, p < 0,05) y una tendencia a reducir col1a2 (-37%, p = 0,15) sin presentar cambios en la expresión de aSMA ni desmina. Estos datos sugieren que la mitoquinona promueve la desactivación de las HSC.

Conclusiones: La mitoquinona reduce significativamente el estrés oxidativo mitocondrial e induce una desactivación de las HSC con una disminución del colágeno depositado, llevando a una reducción en la resistencia intrahepática y, consecuentemente, a una atenuación en la hipertensión portal. Por tanto, proponemos los antioxidantes mitocondriales como un nuevo tratamiento para la hipertensión portal y la cirrosis.

P-38. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA GRAVE SECUNDARIA A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN LA CIRROSIS: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

I. Graupera^a, C. Elia^a, R. Barreto^a, E. Solà^a, R. Moreira^a, X. Ariza^a, P. Huelin^a, C. Solé^a, E. Pose^a, A. Baiges^a, E. Poch^b, J. Fernández^a, V. Arroyo^a y P. Ginès^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd,

Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSN),

Barcelona. ^bUnidad de Nefrología, Hospital Clínic de Barcelona,

Introducción: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden ser causa de insuficiencia renal en los pacientes con cirrosis. Estudios fisiopatológicos realizados en los años 1980-90 sugieren que la insuficiencia renal secundaria a AINEs en la cirrosis es reversible al suspender el fármaco pero no hay datos en la práctica clínica diaria que lo confirmen. El objetivo de nuestro estudio fue investigar las características de la insuficiencia renal por AINEs en la cirrosis y su pronóstico.

Métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes ingresados en nuestro centro entre 2002-2014 con cirrosis hepática e insuficiencia renal secundaria a AINEs. La insuficiencia renal se definió según los criterios de Acute Kidney Injury (AKI). En un subgrupo de pacientes se determinó el biomarcador urinario neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL).

Resultados: Durante el período del estudio se registraron 30 casos de AKI por AINEs (11 por metamizol, 9 por ibuprofeno y 10 por otros). En 19 pacientes (63%) el AKI fue transitorio y la función renal se normalizó rápidamente (4 + 3 días) al suspender el fármaco, pero en los 11 restantes (37%) el AKI fue persistente o progresivo a pesar de haber suspendido el fármaco. Los valores de uNGAL en los pacientes con AKI persistente fueron significativamente superiores que en los pacientes con AKI transitorio (953 ± 1,198 vs 83 ± 79 µg/g creatinina, respectivamente p = 0,008) hecho que sugiere la presencia de lesión tubular en los primeros. La mortalidad de los pacientes con AKI persistente fue del 55% en comparación con 0% en los pacientes con AKI transitorio (OR = 46,1, p = 0,008). La presencia de AKI persistente fue factor pronóstico independiente de mortalidad a 30 días.

Conclusiones: La aseveración de que la insuficiencia renal por AINEs en la cirrosis es reversible no es cierta. Hasta en un tercio de los pacientes que desarrollan insuficiencia renal por AINEs ésta puede ser de carácter grave a pesar de haber suspendido el fármaco, hecho que se asocia a una elevada mortalidad a corto plazo.

P-39. MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

M. Poca^a, E. Alvarado^a, M. Concepción^a, C. Pérez-Cameo^b, N. Cañete^c, I. Gich^{d,e}, C. Romero^a, M. Casas^a, E. Román^{a,f}, L. Castells^b, V. Vargas^b, J.A. Carrión^c, C. Guarner^{a,f} y G. Soriano^{a,f}

^aServicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona. ^bServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^cSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^dCIBERsam. ^eServicio de Epidemiología Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^fCIBERehd.

Introducción: La expansión con albúmina disminuye la incidencia de disfunción renal y la mortalidad en los pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y alto riesgo de mortalidad. Sin embargo, la mortalidad de estos pacientes sigue siendo elevada.

Objetivos: Desarrollar y validar un modelo predictivo de mortalidad para pacientes con PBE y alto riesgo de mortalidad tratados según el tratamiento estándar actual (antibióticos y albúmina).

Métodos: Se han analizado todos los pacientes cirróticos con PBE y alto riesgo de mortalidad tratados con antibióticos y albúmina durante un período de 10 años. Se definió alto riesgo de mortalidad cuando la urea sérica era ≥ 11 mmol/l y/o la bilirrubina sérica $> = 68$ µmol/l. Se ha desarrollado un modelo predictivo de mortalidad hospitalaria, y se ha validado mediante una cohorte de pacientes con PBE y alto riesgo de mortalidad procedente de dos hospitales distintos de la misma área geográfica.

Resultados: Se evaluaron 118 episodios de PBE de alto riesgo de mortalidad tratados con albúmina y antibióticos. La mortalidad hospitalaria fue de 33/118 (28%). Los predictores independientes de mortalidad hospitalaria fueron la urea (OR 1,131, IC95% 1,051-1,218, $p = 0,001$), el recuento plasmático de leucocitos (OR 1,063, IC95% 1,010-1,118, $p = 0,019$), el Child-Pugh (OR 1,555, IC95% 1,114-2,171, $p = 0,009$) y la presión arterial media al diagnóstico (OR 0,947, IC95% 0,907-0,989, $p = 0,013$). Se desarrolló un modelo predictivo de mortalidad hospitalaria incluyendo los cuatro predictores de mortalidad, con una capacidad predictiva (AUC) de 0,850, IC95% 0,777-0,922. Se estableció el punto de corte del modelo en el valor 0,245 con una sensibilidad de 0,85 y especificidad de 0,75. La mortalidad fue superior en los pacientes con un valor del modelo $> = 0,245$ (28/49, 57,1%) que en los pacientes con un valor del modelo $< 0,245$ (5/69, 7,2%) ($p < 0,001$). El grupo de validación incluyó 124 pacientes con una mortalidad hospitalaria de 34/124 (27,4%). La capacidad predictiva del modelo en el grupo de validación fue de 0,760, IC95% 0,654-0,867. La mortalidad hospitalaria del grupo de validación fue de 23/56 (41,1%) y 9/66 (13,6%) en los pacientes con un valor del modelo $> = 0,245$ y $< 0,245$, respectivamente.

Conclusiones: Se ha desarrollado y validado un modelo predictivo de mortalidad en los pacientes con PBE y alto riesgo que incluye las variables urea, recuento plasmático de leucocitos, Child-Pugh y presión arterial media. Este modelo podría contribuir a identificar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos adicionales para mejorar su pronóstico.

P-40. LA LECHE FERMENTADA CON LACTOBACILLUS PARACASEI SUBSP. PARACASEI CNCM I -1518 MEJORA LA INTEGRIDAD DE LA BARRERA INTESTINAL Y REDUCE LA TRASLOCACIÓN BACTERIANA EN RATAS TRATADAS CON CCL4

E. Sánchez^a, J.C. Nieto^b, S. Vidal^b, F.J. Sancho^c, P. Sancho-Bru^d, B. Mirelis^e, H. Corominola^f, C. Juárez^g, C. Guarner^a y G. Soriano^a

^aServicio de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigacions Biomèdiques, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona. ^bServicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigacions Biomèdiques, Universitat Autònoma de Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^dHospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions

Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERehd, Barcelona.

^eDepartamento de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona. ^fDanone & Nutricia Research. ^gServicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: Algunos probióticos pueden ser útiles para prevenir la traslocación bacteriana patológica en las enfermedades hepáticas mediante la modulación de la microbiota intestinal, la barrera intestinal y el estado proinflamatorio. Objetivo. Evaluar el efecto de una leche fermentada con *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I - 1518 sobre la traslocación bacteriana, la microbiota intestinal, la barrera intestinal y la respuesta inflamatoria en ratas con cirrosis inducida por CCl4.

Métodos: Treinta y nueve ratas Sprague-Dawley tratadas con CCl4 se aleatorizaron en: grupo probiótico ($n = 20$) recibió leche fermentada con *L. paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I -1518 en el agua de bebida; y grupo agua ($n = 19$) que recibió sólo agua. La administración del probiótico se inició en la semana 6 del tratamiento con CCl4. Se practicó la laparotomía una semana después del desarrollo de ascitis. Se evaluó la traslocación bacteriana, la microbiota intestinal, la barrera intestinal a nivel ileal (claudina-4, B-defensina-1, ocludina y malondialdehído) y citoquinas en ganglios linfáticos mesentéricos y suero en muestras obtenidas durante la laparotomía. Se incluyó un grupo control de 10 ratas sanas.

Resultados: La mortalidad durante el estudio fue similar en el grupo probiótico (7/20, 35%) y en el grupo agua (6/19, 31%) (pNS). La incidencia de traslocación bacteriana fue de 1/13 (7,7%) en el grupo probiótico, 7/13 (54%) en el grupo agua ($p = 0,03$ vs grupo probiótico) y 0/10 en el grupo control ($p = 0,007$ vs grupo agua). La concentración ileal y cecal de enterobacterias y enterococos fue similar en los grupos probiótico y agua. A nivel ileal, la concentración de B-defensina-1 fue más elevada y los niveles de malondialdehído fueron menores en el grupo probiótico que en el grupo agua ($p = 0,01$). No hubo diferencias en las citoquinas séricas entre los grupos, pero los niveles de TNF-α en ganglios linfáticos mesentéricos fueron menores en el grupo probiótico que en el grupo agua ($p = 0,02$).

Conclusiones: La leche fermentada con *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I -1518 disminuye la traslocación bacteriana y el daño oxidativo ileal y aumenta la expresión de B-defensina-1 ileal en ratas tratadas con CCl4, sugiriendo un efecto sobre la integridad de la barrera intestinal.

P-41. PERFIL HEMODINÁMICO Y RESPUESTA A B-BLOQUEANTES EN PACIENTES CON VARICES SIN HEMORRAGIA PREVIA SEGÚN PRESENCIA O NO DE DESCOMPENSACIÓN DE LA CIRROSIS

E. Alvarado Tapias^a, O. Pavel^b, A. Ardèvol^a, I. Graupera^a, P. Huelin^a, A. Colomo^a, M. Martínez^a, N. Escajadillo^a, M.A. Ríos^a, C. Guarner^b y C. Villanueva^b

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Escuela de Patología Digestiva, Barcelona. ^bServicio de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigacions Biomèdiques, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: En la cirrosis con hipertensión portal y varices, el empeoramiento de la función hepática incrementa el riesgo de hemorragia varicosa. Existe mayor desarrollo de circulación hiperdinámica en la cirrosis descompensada, pero se desconoce si influye en la respuesta a B-bloqueantes. El objetivo del presente estudio consistió en evaluar si la descompensación de la cirrosis condiciona una distinta respuesta a B-bloqueantes en profilaxis primaria.

Métodos: Incluimos en el estudio a una serie sucesiva de pacientes con cirrosis y varices esofágicas sin hemorragia previa, remitidos para evaluación hemodinámica hepática previa al inicio de profilaxis primaria. En todos 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). Evaluamos el perfil hemodinámico y la respuesta a β-bloqueantes en pacientes sin descompensación previa de la cirrosis y en aquellos con cirrosis descompensada.

Resultados: De los pacientes 203 incluidos, 114 (56%) tenían o habían presentado alguna descompensación previa de la cirrosis (ascitis el 80%). Respecto a los pacientes compensados, los descompensados tenían peor score de Child-Pugh ($5,5 \pm 1$ vs $7,6 \pm 1$; $p < 0,001$), así como de cada uno de sus componentes, y mayor tasa de etiología enólica (12% vs 47% $p < 0,001$) y similares índices de recuento plaquetar, de colaterales y esplenomegalia por ecografía y de varices gástricas por endoscopia. Los pacientes descompensados presentaban mayor desarrollo de circulación hiperdinámica, indicada por un mayor índice cardíaco ($4,1 \pm 1,3$ vs $4,5 \pm 1,3$ L/min/m²; $p = 0,03$) y menor resistencia vascular sistémica (1.042 ± 307 vs 858 ± 282 dyn.s.cm⁻⁵; $p < 0,001$) y un mayor gradiente de presión portal (GPP) basal ($17,5 \pm 4$ vs $19,3 \pm 4$; $p = 0,005$) y tras β-bloqueante ($15,4 \pm 4$ vs $17,0 \pm 4$ mmHg; $p = 0,01$). El descenso del GPP tras la administración propranolol fue menor en los pacientes descompensados, tanto en cifras absolutas (- $2,7 \pm 1,8$ vs $-1,8 \pm 2,9$ mmHg; $p = 0,02$) como porcentuales (- $15 \pm 9\%$ vs $-11 \pm 9\%$ mmHg; $p = 0,01$).

Conclusiones: En pacientes con varices esofágicas de riesgo pero sin hemorragia previa, aquellos con descompensación de la cirrosis presentan, respecto a aquellos con cirrosis compensada, además de una mayor circulación hiperdinámica, un GPP más elevado y peor respuesta hemodinámica a β-bloqueantes.

P-42. SÍNDROME HEPATOPULMONAR. PREVALENCIA, FACTORES ASOCIADOS E IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA POSTRASPLANTE HEPÁTICO

E. Dueñas^a, R. Rota^a, J. Ribas^b, A. Ruiz Mayoral^c, M.E. González^d, A. Amador^a, J. Fabregat^d, X. Xiol^a y J. Castellote^a

^aUnitat de Trasplantament Hepàtic, Servei de Digestiu; ^bServei de Pneumologia; ^cServei de Cardiologia; ^dUnitat de Trasplantament Hepàtic, Servei de Cirurgia, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona.

Introducción: El síndrome hepatopulmonar (SHP) es frecuente en la cirrosis hepática (CH), siendo controvertida su asociación al grado de disfunción hepática e impacto en la supervivencia posttrasplante.

Objetivos: Determinar la prevalencia del SHP en una cohorte de pacientes con CH, así como posibles factores asociados y su impacto en la supervivencia al mes y al año del trasplante hepático (TH).

Métodos: Se han estudiado prospectivamente 204 pacientes candidatos a (TH) entre noviembre del 2010 y junio del 2014. Se les ha practicado de forma protocolizada las siguientes exploraciones en el estudio de trasplante hepático: gasometría arterial, ecocardiografía con contraste y pruebas funcionales respiratorias. Se consideró diagnóstico de SHP la combinación de una ecocardiografía con contraste positiva y un gradiente alveolo-arterial de oxígeno ≥ 15 mmHg o una presión parcial arterial de oxígeno < 80 mmHg. Se han comparado variables demográficas y clínicas entre los pacientes con y sin SHP. Se ha calculado la supervivencia al mes y al año posttrasplante.

Resultados: La prevalencia del SHP resultó del 34,3% (44, 21 y 5 pacientes con afectación leve, moderada y severa respectivamente). El sexo femenino con una OR de 2,44 (IC95% 1,21-4,90), la presencia de hepatocarcinoma con una OR de 0,38 (IC95% 0,21-0,7), una peor función hepática definida por el MELD ($16,87 \pm 5,10$ vs $13,72 \pm 5,81$; $p = 0,000$) y el Child-Pugh score ($8,74 \pm 2,24$ vs $7,64 \pm 2,29$; $p = 0,001$) y todos sus componentes, incluida la ascitis y la encefalopatía, se asociaron significativamente a la presencia de SHP. El análisis multivariante identificó el sexo femenino, el Child-

Pugh score y el INR como variables con valor predictivo independiente. Se trasplantaron 111 pacientes durante el seguimiento (38 con SHP). No se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia postrasplante al mes ni al año, asociadas al SHP ni a la gravedad del mismo.

Conclusiones: La prevalencia del SHP es elevada, asociándose de forma independiente al sexo femenino, a una peor función hepática definida por el Child-Pugh score y al INR. No se han encontrado diferencias asociadas al SHP ni a su gravedad en términos de supervivencia al mes y al año del TH.

P-43. ANÁLISIS DE UN PANEL DE BIOMARCADORES URINARIOS PARA LA EVALUACIÓN DE EVENTOS CLÍNICOS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

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

^aUnidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínico de Barcelona-Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN). ^bServicio de Bioquímica y Genética Molecular, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínico de Barcelona. ^cInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERehd, Hospital Clínico de Barcelona.

Introducción: Los biomarcadores pueden ser potencialmente útiles en la evaluación de eventos clínicos en los pacientes con cirrosis hepática, pero la información disponible es muy limitada. Dado el gran número de biomarcadores potenciales, la elección adecuada de los que deben investigarse en primer lugar es muy importante.

Objetivos: Estudio exploratorio para evaluar la posible utilidad de un panel de biomarcadores urinarios en la evaluación de eventos clínicos en la cirrosis hepática.

Métodos: Se incluyó en el estudio 55 pacientes hospitalizados por una descompensación aguda de la cirrosis hepática. Treinta y nueve pacientes presentaron Acute kidney injury (AKI) (12 Prerenal, 15 SHR-tipo 1 y 12 Necrosis tubular aguda (NTA)) y 16 presentaron descompensación aguda sin AKI. Treinta y cuatro pacientes cumplían criterios de "Acute-on-chronic liver failure" (ACLF). Se evaluó un panel de 12 biomarcadores urinarios mediante un ensayo multiplex, que incluía proteínas sobreexpresadas en situación de daño renal y proteínas de carácter proinflamatorio. Se analizó su relación con los siguientes eventos clínicos: NTA, ACLF y mortalidad a los 3 meses.

Resultados: Algunos de los biomarcadores fueron útiles para el diagnóstico de NTA respecto de las otras causas de AKI. Los biomarcadores con una mayor precisión diagnóstica para NTA (AUROC $> 0,80$) fueron algunos de los que se conoce por estudios experimentales que se sobreexpresan en el riñón en condiciones de daño renal, en particular la Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): 36 [26-125], 104 [58-208] y 1.807 [494-3.716] µg/g creatinina, en pacientes con AKI prerenal, SHR-tipo 1 y NTA respectivamente; $p < 0,0001$ (AUROC 0,957). Otros biomarcadores interesantes para el diagnóstico de NTA fueron IL-18, albúmina, trefoil factor-3 y glutation-S-transferase-p. Biomarcadores con una menor precisión diagnóstica de NTA (AUROC $< 0,80$) fueron la B2-microglobulina, calbindina, cistatina-C y KIM-1. Para el diagnóstico de ACLF, el biomarcador con una mayor precisión diagnóstica fue la NGAL (ACLF vs No-ACLF: 165 [67-676] vs 32 [19-40] µg/g creatinina; $p < 0,0001$; AUROC 0,878). Además de la NGAL, dos biomarcadores con buena precisión diagnóstica de ACLF fueron dos proteínas de carácter proinflamatorio, osteopontina y monocyte-chemoattracting protein-1 (MCP-1). Los biomarcadores con una mejor correlación con la mortalidad a los 3 meses fueron aquellos asociados al ACLF: NGAL, osteopontina y MCP-1. Por último, la albúmina también se asoció con el ACLF y la supervivencia.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio han permitido identificar varios biomarcadores urinarios que tienen interés para el diagnóstico diferencial entre NTA y otros tipos de AKI en la cirrosis. Por otro lado, se han identificado varios biomarcadores de interés para el síndrome de ACLF, en especial NGAL, osteopontina y MCP-1. Estos resultados apoyan la importancia de una reacción inflamatoria sistémica en la patogenia del síndrome de ACLF.

P-44. VALOR PRONÓSTICO DEL GPVH EN PACIENTES CON CIRROSIS. ¿HAY QUE REALIZAR EL GRADIENTE CON LA PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA LIBRE O CON LA PRESIÓN DE VENA CAVA INFERIOR?

G. Silva-Junior^{a,b}, A. Baiges^b, F. Turon^b, K.G. Ramírez Ibarra^b, V. Costa Santos^b, A. Berzigotti^b, V. Hernández-Gea^b, J. Bosch^b y J.C. García-Pagán^b

^aFundación CAPES, Ministerio de Educación de Brasil. ^bLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Unidad de Hígado, IMDIM, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERehd, Barcelona.

Introducción y objetivos: El gradiente de presión venosa hepática (GPVH: estimación del gradiente porto-cava), es la diferencia entre la presión venosa hepática enclavada (PSHE: estimación de la presión portal) y la libre (PSHL: estimación de la presión vena cava inferior (VCI) es un factor predictivo independiente de descompensación y muerte en pacientes con cirrosis hepática. La PSHL es comúnmente equivalente a la presión de VCI. No obstante, ello no es siempre así, y se ha sugerido el uso de VCI en lugar de la PSHL para calcular GPVH cuando la diferencia entre estas dos es ≥ 2 mmHg. El objetivo del presente estudio fue comparar el valor pronóstico de la utilización de PSHL o VCI en la estimación del GPVH (GPVH-libre o GPVH-VCI).

Métodos: Evaluación retrospectiva de los cateterismos hepáticos de 341 pacientes consecutivos con cirrosis realizados desde enero de 2005 hasta abril de 2009 y seguimiento clínico hasta diciembre de 2013. Nuestro evento final primario fue supervivencia libre de trasplante.

Resultados: La edad media fue de 55 ± 11 años, y 69% eran hombres. La media del Child Pugh y MELD fueron $7,7 \pm 2$ y 14 ± 6 . El seguimiento medio fue de 53 meses (1-106 meses). GPVH-libre ($16,5 \pm 5,4$ mmHg) fue significativamente menor que el GPVH-VCI ($17,8 \pm 5,7$ mmHg). 97 pacientes (28%) tenían una diferencia entre PSHL y VCI ≥ 2 mmHg (discordantes). 164 pacientes (48%) murieron o fueron trasplantados (TOH). La supervivencia libre de TOH fue de 83 y 60% a 1 y 5 años respectivamente). El GPVH-libre o el GPVH-VCI junto con MELD predecían de forma independiente la supervivencia-libre de TOH. Las curvas ROC fueron similares (GPVH-libre de 0,66 y GPVH-VCI de 0,67). El mejor punto de corte fue 16 mmHg para GPVH-libre y 18 mmHg para GPVH-VCI tanto en toda la cohorte como sólo en el subgrupo de 97 pacientes discordantes.

Conclusiones: Tanto el GPVH-libre como el GPVH-VCI, junto con MELD, son factores predictivos independientes de muerte/TOH en pacientes con cirrosis. Ello también ocurre en pacientes discrepantes donde el GPVH-Libre sigue siendo válido. El valor de corte pronóstico de GPVH-VCI es 2 mmHg superior al GPVH-libre por lo que estos dos gradientes son ambos útiles pero cada uno de ellos con su gradiente de corte específico y no intercambiable.

P-45. EL INCREMENTO DEL VALOR DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA PREDICE UN MAYOR RIESGO DE DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA DURANTE EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA (EHCA)

M. Pons i Delgado^{a,b}, M. Simón-Talero Horga^{a,b}, S. Augustin Recio^{a,b,c}, L. Millán Segovia^{a,b}, R. Esteban Mur^{a,b,c} y J. Genescà Ferrer^{a,b,c}

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bLaboratorio de Enfermedades Hepáticas, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona. ^cCIBEREHD.

Introducción y objetivos: La elastografía hepática es un método no invasivo útil para estimar el grado de fibrosis hepática y se ha propuesto como método para predecir el riesgo de descompensación en pacientes con EHCA. El objetivo de este estudio es valorar si mediciones repetidas de la elastografía hepática pueden proporcionar información sobre el riesgo de progresión en pacientes con EHCA.

Métodos: Se evaluaron 103 pacientes con EHCA (88,3% VHC), todos ellos con elastografía (Fibroscan) basal = 10 kPa, función hepática normal (Child-Pugh 5 puntos) y sin descompensación previa. En todos se realizó una elastografía hepática basal y al menos una segunda durante el seguimiento en 100 pacientes, a los 17,4 meses de media (DE: 9,4 meses). Se valoró la evolución de la función hepática y la aparición de eventos clínicos, mediante el análisis de la supervivencia libre de descompensación y de empeoramiento del Child-Pugh (objetivo primario). La media de seguimiento fue de 41,5 meses (DE: 9,7 meses).

Resultados: Durante el seguimiento, 9 pacientes desarrollaron hepatocarcinoma y fueron excluidos del análisis. Un 15% de los pacientes desarrollaron el objetivo primario. La mediana de la elastografía basal fue 16,0 kPa (mínimo 9,4 kPa, máximo 72,0 kPa) en los pacientes sin progresión clínica y de 27,0 kPa (mínimo 10,5 kPa, máximo 63,9 kPa) en aquellos que sí la presentaron ($p < 0,005$). Sólo el 3,5% de los pacientes con elastografía basal < 21 kPa progresaron, mientras que lo hicieron el 32,5% de los pacientes con valores $= 21$ kPa ($p < 0,005$). De igual forma, un aumento del valor de elastografía = 10% del basal (36% de los pacientes) se asoció a una progresión en el 30% de los pacientes, mientras que la estabilidad en la elastografía (< 10% del basal; 64% de los pacientes) comportó progresión en el 7% ($p = 0,003$). El riesgo de progresión en los pacientes con aumento de la elastografía = 10% aumentaba en relación al valor basal de la misma: valor basal < 21 kPa, progresión 12,5%; entre 21 y 30 kPa, 33%; $= 30$ kPa, 80% ($p = 0,016$). En el análisis multivariado, una elastografía basal > 21 kPa (OR 11,4; 2,3-56,9) y un empeoramiento de la elastografía = 10% durante el seguimiento (OR 5,2; 1,3-20,0) se asociaron de forma independiente a una progresión clínica.

Conclusiones: En pacientes con EHCA compensada, tanto el valor de la elastografía basal, como su incremento = 10% del basal durante el seguimiento predicen el deterioro clínico. El efecto del aumento de la elastografía en la progresión se intensifica a medida que aumenta el valor de la elastografía basal.

P-46. LA ADMINISTRACIÓN DE NORFLOXACINO RESTITUYE PARCIALMENTE EL FUNCIONALISMO DE LOS MACRÓFAGOS DEL SISTEMA GALT EN RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

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

^aHospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí. ^bCIBEREHD. ^cInstitut d'Investigació Germans Trias i Pujol, Hospital Germans Trias i Pujol, 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. Las células inmunitarias del tejido linfoide asociado a intestino (GALT) tienen un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria intestinal. Antibióticos como norfloxacino muestran efectos inmunomoduladores que podrían favorecer la respuesta inmunológica en pacientes con cirrosis descompensada, pero se desconoce cuál es su efecto sobre estas células del sistema GALT.

Objetivos: 1. Determinar cuál es el déficit (opsonización, fagocitosis y/o killing intracelular) que presentan los macrófagos de los distintos compartimentos GALT en ratas cirróticas con ascitis con y sin PBE. 2. Determinar el efecto de norfloxacino sobre el funcionamiento de estas células.

Métodos: Se incluyeron 3 grupos de ratas cirróticas por CCl₄ con ascitis (A: cirrosis, n = 10; B: cirrosis + norfloxacino, 50 mg/día, 7 días), n = 10; C: cirrosis + PBE, n = 10) y un grupo control n = 10. Se obtuvieron ganglios mesentéricos (GM), placas de Peyer (PP), lámina propria de colon (LP) y lavado peritoneal/ascitis (PA). Mediante digestión mecánica y enzimática se obtuvo una suspensión celular de cada uno de estos compartimentos GALT. Por citometría se comparó la fagocitosis de E. coli de los macrófagos CD11b+ de cada compartimento y el efecto de la opsonización con "pool" de sueros de ratas cirróticas y controles así como la capacidad bactericida (Killing intracelular).

Resultados: Fagocitosis; No se observaron diferencias en la capacidad fagocítica de los macrófagos de cada compartimento entre los distintos grupos, siendo en todos los casos PA > GM > PP > LP. Opsonización; Se observaron diferencias significativas en el efecto de los diferentes sueros utilizados, con mayor fagocitosis cuando las bacterias fueron opsonizadas con "pool" de sueros control, en todos los compartimentos independientemente del grupo de ratas. Killing intracelular; Fue significativamente menor en todos los compartimentos de los grupos cirrosis y cirrosis + PBE (sin diferencias entre estos), en comparación a los controles. La administración de norfloxacino mejoró significativamente el killing intracelular siendo parecido a los controles en la mayoría de compartimentos excepto LP.

Conclusiones: El funcionalismo de los macrófagos del sistema GALT en ratas cirróticas con ascitis está alterado globalmente (menor capacidad de opsonización y menor killing intracelular). La administración de norfloxacino consigue restablecer la capacidad bactericida (killing) en la mayoría de compartimentos del sistema GALT.

P-47. CRIBADO DE SÍNDROME HEPATOPULMONAR EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA EN ESTADIO A/B DE CHILD

M.A. de Jorge^a, C.A. Navascués^a, L. González-Díéguez^a, V. Cadahía^a, M. Varela^a, S. Hevia^b, R. Fernández^c, C.R. Escaya^a, R. Pérez^a y M. Rodríguez^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Digestivo; ^bServicio de Cardiología; ^cLaboratorio de Fisiología Respiratoria, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La mayoría de los estudios de prevalencia de síndrome hepatopulmonar (SHP) han sido realizados en pacientes con cirrosis hepática (CH) en evaluación de trasplante hepático; sin embargo existen pocos datos en estadios menos avanzados de la misma.

Objetivos: Conocer la prevalencia de SHP en pacientes con CH en estadio A/B de Child, así como su evolución y la incidencia de nuevos casos durante el seguimiento.

Métodos: Se propuso un estudio de función pulmonar (gasometría, espirometría y difusión) a todos pacientes con CH Child A/B sin contraindicaciones para el trasplante hepático atendidos en nuestra Unidad entre 2007 y 2014. A los que presentaron una diferencia alveolo-arterial de O₂ (D A-a O₂) = 15 mmHg se les solicitó un ECOcardiograma con suero agitado y en los casos en que se demostró vasodilatación pulmonar se estableció el diagnóstico de SHP. A todos se les propuso seguimiento. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, IMC, etiología de la CH, infección por VIH, Child, MELD, diabetes, descompensaciones previas, presencia de varices y recuento de plaquetas. El análisis de los datos obtenidos se realizó mediante SPSS.

Resultados: Se estudiaron 360 pacientes, 286 varones, con edad media 52,1 ± 7,1 años. El estadio de Child era A en 292 y B en 68 y la puntuación MELD 10 ± 3,3; eran fumadores activos 152 y exfumadores 127; 43 tenían infección por VIH, 86 eran diabéticos y 260 tenían varices esofágicas. Antes de la inclusión 213 habían presentado complicaciones de la CH. La etiología de la misma fue alcohol en 238, VHC en 50, ambos en 33, VHB en 20 y otras en 19. 171 pacientes (45,2%) presentaron una D A-a O₂ inicial = 15 mmHg. En 137 de ellos se realizó un ECO-cardiograma con contraste, que fue satisfactorio en 131 y demostró vasodilatación pulmonar en 29 (22,1%). De ellos, sólo 2 tenían PO₂ < 60 mmHg. De los 21 casos con SHP leve o moderada seguidos = 6 meses ninguno evolucionó a severo (seguimiento 39,3 ± 18,3 meses; 12-75). Entre los 198 pacientes sin SHP que continuaron en el estudio, 5 lo desarrollaron a lo largo del mismo (43,9 meses ± 24,9; 6-113), lo que supone una incidencia de 0,70 casos/100p/año. Los pacientes con SHP eran más jóvenes (49,9 ± 6,2 vs 52,2 ± 7, p = 0,08), tenían con más frecuencia una CH en estadio B de Child (37,9% vs 18,8%, p = 0,015) y una puntuación MELD superior (11,3 ± 3,3 vs 10 ± 3,3, p = 0,07) que aquellos sin SHP. No hubo diferencias significativas en el resto de las variables analizadas entre ambos grupos de pacientes.

Conclusiones: La prevalencia de SHP en nuestra población de pacientes con CH Child A/B menores de 65 años es de aproximadamente el 10%; la mayoría tienen hipoxemia leve o moderada, que se mantiene estable a lo largo del seguimiento. La incidencia de nuevos casos durante el mismo fue baja. Los pacientes con SHP son más jóvenes y tienen una CH más evolucionada que los que no lo tienen.

P-48. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO BETABLOQUEANTE SOBRE LA RESPUESTA INMUNE INDUCIDA POR LA TRASLOCACIÓN DE FRAGMENTOS GENÓMICOS BACTERIANOS EN PACIENTES CON CIRROSIS Y ASCITIS

P. Zapater^{a,b,c}, P. Giménez^a, I. Gómez-Hurtado^a, I. García^a, B. Lozano^a, J.M. Palazón^{a,d,e}, S. Pascual^{a,d}, F. Carnicera^{a,d}, P. Bellot^{a,d}, J.M. González-Navajas^a, J. Such^{a,e,f} y R. Francés^{a,e}

^aCIBERehd; ^bUnidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante. ^cDepartamento de Farmacología, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^dUnidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante. ^eDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^fDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Emiratos Árabes.

Introducción: Los fármacos betabloqueantes (BB) en cirróticos podrían reducir los episodios de translocación bacteriana bien por modular el tránsito intestinal y el sobrecrecimiento y/o por antagonizar al sistema nervioso simpático (SNS). Este estudio analiza el efecto de los BB sobre la detección de fragmentos de ADN bacteriano (ADNb) y las respuestas inmune y del SNS.

Métodos: Se estudió pacientes cirróticos con descompensación ascítica. Se obtuvo una muestra de sangre tras decúbito de al menos 30 minutos y se determinó la presencia de ADNb y las concentraciones de catecolaminas, IL6, IL10 e interferón gamma (INFgamma). Se usó la U de Mann-Whitney para comparar variables continuas y el chi-cuadrado para las discontinuas con un valor p < 0,05.

Resultados: Se incluyó 63 pacientes (28 con y 35 sin BB). Los pacientes con BB eran más jóvenes (62 ± 10 vs 67 ± 9; p = 0,03), tenían en mayor proporción varices esofágicas (93% vs 66%; p = 0,01) y una frecuencia cardíaca menor (72 ± 9 vs 84 ± 17; p = 0,01). No hubo diferencias en el Child (C: 39 vs 37%; B: 57% vs 63%; p = 0,51) ni en otros parámetros considerados. Se detectó ADNb en 8 pacientes con BB (29%) y 13 sin BB (37%; p = 0,473). En la tabla se muestra que la presencia de ADNb en pacientes sin BB se asoció a un aumento de las concentraciones de citoquinas sin cambios en las de adrenalina. Por el contrario, en los tratados con BB se observó

	Pacientes no tratados con BB				Pacientes tratados con BB			
	IL6 (pg/ml)	IL10 (pg/ml)	INF gamma (pg/ml)	Adrenalina (pg/ml)	IL6 (pg/ml)	IL10 (pg/ml)	INF gamma (pg/ml)	Adrenalina (pg/ml)
No ADNb	18 ± 11	7 ± 6	6 ± 6	99 ± 16	47 ± 46†	12 ± 11	9 ± 4	97 ± 19
Sí ADNb	35 ± 30*	21 ± 17*	11 ± 4*	99 ± 21	33 ± 14	12 ± 2	11 ± 15	135 ± 56*†

*p < 0,05 vs ADNb(-); †p < 0,05 vs pacientes no tratados con fármacos beta-bloqueantes (BB).

una marcada respuesta proinflamatoria no relacionada con la presencia de ADNb a pesar de que en presencia del antígeno aumentan las concentraciones de adrenalina.

Conclusiones: En cirróticos los fármacos beta-bloqueantes antagonizan el efecto inhibidor del SNS sobre la respuesta inmune lo que hace que estos pacientes presenten un estado de activación inmune proinflamatoria en ausencia de antígenos que no impide la detección de fragmentos de ADNb en suero. Si esta mayor activación inmune reduce el número de infecciones es una cuestión a dilucidar en futuros estudios.

P-49. LA RIFAXIMA ES UNA OPCIÓN ALTERNATIVA AL NORFLOXACINO EN EL CONTROL DE LOS EPISODIOS DE TRASLOCACIÓN BACTERIANA EN UN MODELO DE RATA CIRRÓTICA

I. Gómez-Hurtado Cubillana^a, P. Giménez^a, I. García^a, B. Lozano^a, A. Moratalla^a, P. Zapater^b, J.M. González-Navajas^a, R. Francés^{a,c}, P. Bellot^{a,d}, J.M. Ramos^e y J. Such^{a,c,f}

^aCIBERehd; ^bDepartamento de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante. ^cDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^dUnidad Hepática; ^eServicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante. ^fCleveland Clinic Abu Dhabi, Emiratos Árabes.

Introducción: La descontaminación intestinal selectiva con norfloxacin (Nfx) se utiliza en la prevención de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos. La generación de resistencias en la flora intestinal obliga a la exploración de estrategias alternativas. La rifaxima (RFX) es un antibiótico de amplio espectro frente a enteropatógenos que alcanza altas concentraciones en la luz intestinal sin generar resistencias apreciables en la flora intestinal. El objetivo del estudio fue comparar el efecto de Nfx y RFX en la mortalidad y el desarrollo de ascitis, la traslocación bacteriana (TB) y la respuesta inflamatoria en ratas con cirrosis inducida por CCl4.

Métodos: Se indujo daño hepático crónico en ratas SD mediante la administración oral de CCl4. Tras ocho semanas los animales fueron divididos en 3 grupos: sólo CCl4 (grupo I, n = 31); CCl4 + Nfx (5 mg/kg/día) (grupo II, n = 20) y CCl4 + RFX (50 mg/kg/día) (grupo III, n = 20). Se realizaron laparotomías a los animales cuando estaban gravemente enfermos, o habían desarrollado ascitis. Se recogió muestras de tejido hepático, nódulos linfáticos mesentéricos, y sangre de la vena cava inferior. Se determinó la TB viable (cultivo +), la presencia de ADN bacteriano (ADNbact, TB no viable) en ganglios, y los niveles de citocinas en suero.

Resultados: Debido a la mortalidad, se incluyó finalmente 41 ratas en el estudio (G1 n = 10, GII n = 17, GIII n = 14). En el grupo I, 90% de los animales desarrolló ascitis vs 88,2% y 71,4% en los grupos II y III respectivamente (p < 0,05 grupo I vs III). La ascitis fue evidente en la semana 11 en el grupo I, y en las semanas 14 y 15 en los grupos II y III (p = ns). La tasa de mortalidad desde el comienzo de los tratamientos y previa a la laparotomía fue 37,5% en el grupo I, 19,1% en el grupo II y 22,7% en el grupo III, p = ns. La tasa de TB fue mayor en animales sólo con CCl4 (60%), en comparación con los

tratados con antibiótico (23,5% en grupo II, p < 0,05; 28,6% en el grupo III, p = ns). Se detectó ADNbact en ganglios del 80% de los animales del grupo I (seis con cultivo positivo y dos negativo); en el 35,3% del grupo II (p < 0,05), dos de ellos con cultivo negativo; y en el 50% del grupo III, tres de ellos con cultivo negativo (p = ns). Los niveles de TNF-α en suero disminuyeron de 34,9 pg/uL en el grupo I, a 9,9 pg/uL y 11,4 pg/uL en los grupos II y III (p < 0,05 en ambos casos). De manera similar, los niveles de IL-6 fueron significativamente más bajos en ratas tratadas con antibiótico (100,17 pg/uL en el grupo I vs 42,11 pg/uL y 32,53 pg/uL en los grupos II y III, p < 0,05 en ambos casos).

Conclusiones: La administración de RFX y Nfx disminuye de manera similar la incidencia de traslocación bacteriana viable y no viable en un modelo experimental de cirrosis en ratas. Estos datos sugieren que RFX puede ser una buena alternativa a Nfx en la prevención de episodios de TB en pacientes cirróticos.

P-50. LA MEDIDA NO INVASIVA DE FLUJO CEREBRAL POR “ARTERIAL SPIN LABELING” DETECTA LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

C. Giménez-Garzó^a, A. Urios^b, A. Agustí^b, R. García^a, A. Mangas-Losada^b, A. Escudero-Sanchis^c, D. Escudero-García^d, O. González^c, M.A. Serra^d, R. Giner-Durán^c, V. Belloch^e, V. Felipo^a y C. Montoliu^b

^aLaboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia. ^bLaboratorio Deterioro Neurológico, INCLIVA, Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia. ^cServicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ^dGrupo Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia. ^eUnidad de RM, ERESA, Valencia.

Objetivos: Evaluar si la medida de flujo sanguíneo (FS) en varias regiones cerebrales mediante la técnica de resonancia magnética (RM) no invasiva de “arterial spin labeling” (ASL) detecta la encefalopatía hepática mínima (EHM) en pacientes con cirrosis hepática.

Métodos: Se analizó el FS mediante ASL en diferentes áreas cerebrales de 14 controles sanos, 24 pacientes cirróticos sin y 16 pacientes con EHM. Las imágenes de RM se adquirieron en un escáner de RM de 3 Tesla (Achieva 3T-TX, Philips, Holanda). Se utilizó la técnica de “pulsed ASL”. Los pacientes con EHM se diagnosticaron mediante la batería de 5 tests psicométricos denominada “Psychometric Hepatic Encephalopathy Score” (PHES), considerada como “gold standard” para la detección de EHM. Se midió la frecuencia crítica de parpadeo (FCP). También se evaluaron varias funciones cognitivas y motoras: alteraciones en la atención selectiva se detectaron con el test Stroop, y los sujetos realizaron también tests de coordinación bimanual y visuo-motora. Se midieron varios parámetros bioquímicos: interleuquinas pro-infiamatorias en suero (IL-6 a IL-18), 3-nitrotirosina, GMP cíclico, nitratos + nitritos en plasma y amonio en sangre. Se hicieron correlaciones bivariadas de Pearson entre los parámetros medidos, las alteraciones cognitivas y motoras y el flujo sanguíneo cerebral.

Resultados: En pacientes con EHM el FS estaba aumentado en el hemisferio cerebeloso ($p = 0,3$) y en vermis ($p = 0,012$) y estaba reducido en el lóbulo occipital ($p = 0,017$). FS en el hemisferio cerebeloso también estaba incrementado en los pacientes sin EHM ($p = 0,02$). La coordinación bimanual estaba alterada en los pacientes sin EHM ($p = 0,05$), pero mucho más en los pacientes con EHM ($p < 0,0001$). La coordinación visuo-motora sólo estaba alterada en los pacientes con EHM ($p < 0,0001$). La atención estaba ligeramente afectada en los pacientes sin EHM pero mucho más alterada en los pacientes con EHM ($p < 0,0001$). El FS en el hemisferio cerebeloso y en vermis se correlacionaba con la mayoría de sub-testes del PHES [Tests de conexión numérica A (NCT-A), B (NCT-B) y línea quebrada], y con la tarea congruente del test de Stroop. El FS en el lóbulo frontal se correlacionaba con el test NCT-A. Los tests de coordinación bimanual y visuo-motora se correlacionaban sólo con el FS en el hemisferio cerebeloso. El FS en el lóbulo occipital se correlacionaba con la puntuación en la batería PHES y con la FCP. El FS en el hemisferio cerebeloso se correlacionaba con los niveles en plasma de GMP cíclico y de metabolitos del óxido nítrico (NO) en plasma. FS en vermis también se correlacionaba con el nivel de metabolitos del NO en plasma y con 3-nitrotirosina en suero. IL-18 en suero de correlacionaba con el FS en el tálamo y lóbulo occipital.

P-51. BIFIDOBACTERIUM PSEUDOCATENULATUM CECT7765 INDUCE LA REPOLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS DE PACIENTES CON CIRROSIS Y UN DESCENSO DE SU ACTIVIDAD PROINFLAMATORIA

A. Moratalla^a, E. Caparrós^{a,b}, O. Juanola^a, A. Moya-Pérez^c, P. Bellot^a, P. Zapater^{a,b}, A. Puig-Kröger^d, L. Estrada-Capetillo^d, P. Giménez^a, J.M. González-Navajas^a, J. Such^{a,b}, Y. Sanz^c y R. Francés^{a,b}

^aCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^cGrupo de Ecología Bacteriana, IATA CSIC, Burjassot. ^dLaboratorio de Inmunometabolismo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: Los pacientes con cirrosis muestran un estado inflamatorio sistémico asociado con complicaciones graves que empeoran el pronóstico de la enfermedad. Los macrófagos son una parte fundamental de la respuesta celular innata, mostrando un fenotipo clásico pro-inflamatorio (M1). Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765 es un probiótico que reduce la inflamación en la cirrosis experimental.

Objetivos: B. pseudocatenulatum CECT7765 induce la repolarización de macrófagos de pacientes con cirrosis hacia un perfil anti-inflamatorio (M2). El objetivo fue comparar el fenotipo y la respuesta de macrófagos tras la estimulación con la cepa probiótica y diferentes ligandos de receptores TLR.

Métodos: Estudio in vitro sobre macrófagos diferenciados a partir de monocitos de sangre periférica de pacientes con cirrosis. Las células se diferenciaron con GM-CSF durante 6 días y se incubaron con M-CSF para inducción de repolarización, LPS, Pam3CSK o con B. pseudocatenulatum CECT7765 durante 6 días más. Las células se inmunofenotiparon por citometría de flujo. Se evaluó la inducción de genes M1 (SLC2A1 y INHBA) y M2 (FOLR2, IGF1 y SERPINB2) por PCR cuantitativa y se cuantificó la producción de citocinas en los sobrenadantes de cultivo mediante ELISA.

Resultados: Los macrófagos de pacientes con cirrosis diferenciados con GM-CSF y expuestos a LPS mostraron la expresión de CD14, CD86 y CD155 en un porcentaje de células significativamente superior al mostrado por los macrófagos incubados sin estímulo o con M-CSF, mientras que la expresión de HLA-DR y CD206 se vio significativamente reducida comparado con los macrófagos no estimulados o estimulados con M-CSF. La exposición de los macrófagos a B. pseudocatenulatum CECT7765 mostró la expresión de todos los

marcadores anteriores en un porcentaje de células similar a los macrófagos no estimulados o estimulados con M-CSF, y significativamente distintos a la expresión inducida por LPS. B. pseudocatenulatum CECT7765 redujo significativamente la expresión de los genes M1, SLC2A1 y INHBA, mientras que aumentó significativamente la expresión de los genes M2, FOLR2, IGF1 y SERPINB2, con respecto a los valores inducidos por LPS hasta los valores observados en macrófagos no estimulados o estimulados con M-CSF. Los cambios inducidos por B. pseudocatenulatum CECT7765 en la expresión de los marcadores inmunofenotípicos y en la expresión de genes M1 y M2 coincidió con una reducción significativa de los niveles de citocinas pro-inflamatorias TNF-alfa, IL-6 e IL-1B comparados con los valores tras estímulo con LPS, alcanzando valores similares a los observados en los sobrenadantes de macrófagos no estimulados o estimulados con M-CSF.

Conclusiones: B. pseudocatenulatum CECT7765 induce una repolarización in vitro de macrófagos de pacientes con cirrosis a un fenotipo anti-inflamatorio M2 que podría contribuir a reducir la inflamación sistémica y el desarrollo de complicaciones en estos pacientes.

P-52. EFECTOS DEL SISTEMA ALFAPUMP SOBRE LA FUNCIÓN RENAL Y CIRCULATORIA EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS Y ASCITIS REFRACTARIA

E. Solà^a, E. Rodríguez^a, C. Elia^a, R. Cela^a, S. Sánchez-Cabús^b, N. Cañete^c, J. Sánchez^d, J. Balust^e, J.C. García-Valdecasas^b, V. Arroyo^f y P. Ginès^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSI). ^bServicio de Cirugía Hepatobiliaria y Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. ^cHospital del Mar, Barcelona. ^dHospital Parc Taulí, Sabadell. ^eServicio de Anestesiología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. ^fServicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

Introducción: El sistema AlfaPump es un dispositivo para el tratamiento de la ascitis refractaria que consiste en una bomba con un catéter peritoneal que recoge la ascitis y otro que la dirige a la vejiga urinaria. La cantidad de ascitis movilizada se regula de forma individualizada en función de los requerimientos. La introducción de este sistema es muy reciente por lo que existe poca información sobre sus efectos. Por tratarse de una paracentesis continua de pequeño volumen sin albúmina, teóricamente podría afectar la función circulatoria.

Objetivos: Investigar el efecto del sistema AlfaPump sobre la función renal y circulatoria de los pacientes con cirrosis y ascitis refractaria.

Métodos: Estudio prospectivo de 10 pacientes con cirrosis y ascitis refractaria. El dispositivo se implantó en todos los pacientes con cirugía abierta y anestesia general. La función renal se evaluó con el filtrado glomerular (FG) medido con 51Cr-EDTA (basal, día 7, meses 1 y 6) y se analizó el desarrollo de AKI (acute kidney injury) durante el seguimiento. La función circulatoria se estimó con el gasto cardíaco, la presión arterial y la actividad renina plasmática (ARP) y la noradrenalina (basal, día 7, meses 1 y 6). Se realizó seguimiento de los pacientes durante 1 año.

Resultados: Durante el seguimiento se observó una reducción significativa del FG de $67 \pm 27 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ a 47 ± 24 a los 6 meses ($p = 0,044$) y se detectaron un total de 18 episodios de AKI en 7 pacientes. Además, se observó una activación marcada del sistema renina-angiotensina (ARP: $4,6 \pm 5,1, 11,6 \pm 9,7, 14,8 \pm 5,4 \text{ ng/mL}^{\cdot}\text{h}$; basal, mes 1 y 6, respectivamente; $p = 0,005$) y del sistema nervioso simpático (noradrenalina: $312 \pm 169, 470 \pm 310, 414 \pm 247 \text{ pg/mL}$, respectivamente; $p = 0,010$). No se observaron cambios significativos en la presión arterial ni el gasto cardíaco. Se desarro-

llaron un total de 20 episodios de complicaciones relacionadas con el dispositivo, 7 de las cuales requirieron reintervención quirúrgica. Las complicaciones más frecuentes fueron problemas con el catéter peritoneal (migración, obstrucción, infección), disfunción de la bomba e infección del dispositivo que requirió su retirada.

Conclusiones: El tratamiento de la ascitis refractaria con el sistema AlfaPump se asocia a una reducción significativa del FG y activación intensa de los sistemas vasoconstrictores. A pesar de que el estudio no dispone de grupo control, la aparición rápida de las alteraciones y su relación cronológica con el implante del dispositivo sugiere una relación causa-efecto. El sistema podría condicionar un empeoramiento de la hipovolemia efectiva de la cirrosis. El beneficio potencial de la administración concomitante de albúmina para contrarrestar estos efectos, se debería investigar en futuros estudios.

P-53. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PRIMEROS EPISODIOS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA SECUNDARIA A VARICES GASTROESOFÁGICAS Y EPISODIOS SUCESIVOS

M. Rodríguez Peláez, C. Álvarez Navascués,
M.L. González Diéguez, M. Pipa Muñiz, M. Ibáñez García,
A. Mancebo Mata, M.A. Palacio Galán, R. Fernández Velázquez,
P. Zaballa Martín, M. Varela Calvo y M. Rodríguez García

Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La hemorragia por rotura de varices gastroesofágicas en pacientes con cirrosis sigue siendo una complicación con una alta tasa de mortalidad.

Objetivos: Conocer las características de una serie de episodios de hemorragia por varices, recogidos de forma consecutiva y prospectiva y analizar las tasas de fracaso terapéutico y mortalidad, comparando los primeros episodios con los consecutivos.

Métodos: Se analizaron 232 episodios, en 179 pacientes, recogidos entre Ene/08 y Dic/13. La mayoría varones (79,7%), con cirrosis alcohólica (60,8%), edad media de $58,6 \pm 12,9$ años, 87,5% originados en varices esofágicas, 7,7% con CHC, 8,6% con trombosis portal. Del total, 129 (55,6%) fueron primeros episodios y 103 (44,4%) sucesivos. Al ingreso, 22,4% estaban en Child A, 58,2% en B y 19,4% en C. Presentaban hemorragia activa el 48,7%. El tratamiento inicial se basó en somatostatina + tratamiento endoscópico.

Resultados: De los 129 pacientes con un primer episodio, 88 (68%) no estaban recibiendo profilaxis, las principales razones fueron la ausencia de diagnóstico de cirrosis (23,2%) y la no realización de gastroscopia en pacientes con cirrosis conocida (19%). Comparando primeros con sucesivos episodios, no hubo diferencias en edad ($p = 0,31$), estadio de Child ($p = 0,79$), puntuación MELD ($p = 0,99$), origen de la hemorragia ($p = 0,21$), presencia de CHC ($p = 0,68$), trombosis portal ($p = 0,67$) o tipo de hemorragia ($p = 0,12$). La frecuencia de varones fue mayor en episodios sucesivos (87,3% vs 73,6%; $p = 0,01$), así como la etiología alcohólica ($p = 0,08$). Tampoco hubo diferencias entre primeros y sucesivos en el número de concentrados transfundidos ($p = 0,38$) ni en las tasas de fracaso al 5º día ($p = 0,6$). Se colocaron 9 TIPS, 1 en un primer episodio y 8 en consecutivos. La mortalidad a las 6 semanas fue mayor en los primeros episodios (24%) que en sucesivos (17%), aunque sin alcanzar diferencias significativas ($p = 0,19$). La estancia media del ingreso fue superior en episodios sucesivos ($9,5 \pm 9,6$ vs $8 \pm 7,1$; $p = 0,05$). En el análisis univariado, la mortalidad a las 6 semanas se asoció con la ausencia de profilaxis ($p = 0,02$), el estadio de Child ($p < 0,001$), MELD > 17 ($p < 0,001$), hemorragia activa ($p = 0,001$), la presencia de shock ($p < 0,0001$), fracaso de hemostasia endoscópica ($p < 0,001$) y fracaso terapéutico al 5º día ($p < 0,001$). En el análisis multivariado, las variables asociadas de forma independiente fueron: ausencia de profilaxis (OR 3,13 [IC95% 1,26-7,78]; p

= 0,01), presencia de CHC (OR 4,40 [IC95% 1,32-14,89]; $p = 0,01$), MELD > 17 (OR 7,31 [IC95% 3,03-17,62]; $p < 0,001$) y fracaso terapéutico al 5º día (OR 44,7 [IC95% 13,9-142,7]; $p < 0,001$).

Conclusiones: No se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad ni a fracaso de tratamiento al 5º día entre primeros episodios y sucesivos. La ausencia de profilaxis, la presencia de CHC, el grado de disfunción hepática y el fracaso terapéutico al 5º día se asociaron de forma independiente con la mortalidad a las 6 semanas.

P-54. ANÁLISIS PROSPECTIVO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS REINGRESOS PRECOCES EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

L. Franco^a, J.A. Ferrusquía^a, S. Antón^b, A. Ríos^b,
C. Fernández de Castro^a, O.K. Nuevo^a, C.R. Escaya^a, J. Fernández^a,
G. Albines^a, M.A. de Jorge^a, C.A. Navascués^a y M. Rodríguez^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^bServicio de Digestivo, Hospital San Agustín, Avilés.

Introducción: Los reingresos precoces tras el alta incrementan el gasto sanitario, son un indicador de mal pronóstico y pueden ser, al menos en parte, evitables.

Objetivos: Conocer la tasa de reingreso precoz, definido como el que ocurre en los 30 días que siguen al alta, en una serie de pacientes dados de alta hospitalaria tras un ingreso por una complicación de la cirrosis hepática, así como analizar los posibles factores asociados con su ocurrencia.

Métodos: 251 pacientes dados de alta consecutivamente en 2 centros entre oct/12 y sep/14 fueron seguidos prospectivamente. Se analizó la influencia sobre la probabilidad de reingreso de una serie de factores demográficos, clínicos y socio-económicos. La mayoría de los pacientes eran varones (75,3%), con una edad media de 62 ± 12 años, las etiologías más frecuentes de la cirrosis fueron alcohol (66,5%) y VHC (21,5%) y los motivos principales de ingreso fueron ascitis (29%), hemorragia (29%) y encefalopatía (17%). Un 44,6% había tenido ingresos previos al índice, la estancia media fue de 7,7 días y al alta la puntuación media de Child fue de $7,9 \pm 1,6$, de MELD $13,3 \pm 5$ y del índice de comorbilidad de Charlson de $4,3 \pm 1,8$. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS.

Resultados: De los 251 pacientes, 56 (22,3%) reingresaron precozmente. En el análisis univariado, las siguientes variables no se asociaron con el reingreso precoz: sexo ($p = 0,3$), edad ($p = 0,8$), etiología de la cirrosis ($p = 0,6$), consumo de tabaco ($p = 0,8$), etilismo activo ($p = 0,6$), presencia de hepatocarcinoma ($p = 0,9$), historia de ingresos previos ($p = 0,4$), régimen de convivencia ($p = 0,5$) y nivel de estudios ($p = 0,7$). El reingreso fue más frecuente en: residentes en áreas urbanas ($p = 0,05$), sin pareja ($p = 0,04$), ingreso por ascitis o encefalopatía ($p = 0,002$), Child C al alta ($p < 0,001$), MELD al alta = 16 ($p < 0,001$), índice Charlson > 4 ($p = 0,004$) y estancia > 12 días ($p = 0,008$). En el análisis multivariado las variables que se asociaron independientemente con el reingreso precoz fueron: ingreso por ascitis o encefalopatía (OR 2,6 [IC95%: 1,3-5,1], $p = 0,006$), Child C (OR 3,4 [IC95%: 1,6-7,2], $p = 0,001$), Charlson > 4 (OR 2,5 [IC95%: 1,2-5,3], $p = 0,009$) y estancia > 12 días (OR 3,1 [IC95%: 1,3-7,4], $p = 0,008$).

Conclusiones: Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con cirrosis descompensada reingresan precozmente tras el alta. Factores clínicos, como el motivo del ingreso, el grado de insuficiencia hepática y de comorbilidad y el tiempo de estancia repercuten en la tasa de reingresos. Por el contrario, los factores socio-económicos no parecen ejercer influencia sobre la misma. Sería conveniente establecer protocolos de atención extra-hospitalaria tras el alta en pacientes con factores de riesgo para prevenir reingresos precoces.

P-55. LA INSERCIÓN DE UN SHUNT TRANSYUGULAR INTRAHEPÁTICO (TIPS) INCREMENTA TRANSITORIAMENTE LA TRASLOCACIÓN DE ANTÍGENOS BACTERIANOS SIN CONSECUENCIAS INFLAMATORIAS O VASODILATADORAS ASOCIADAS

J.M. Palazón^{a,b,c}, B. Martínez^b, P. Giménez^a, P. Bellot^{a,b}, F. Carnicer^{a,b}, S. Pascual^{a,b}, J.M. González-Navajas^a, J. Such^{a,c,d}, R. Francés^{a,c} y P. Zapatera^{a,e,f}

^aCIBERehd; ^bUnidad Hepática, Hospital General Universitario Alicante. ^cDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^dDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Emiratos Árabes. ^eUnidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario Alicante. ^fDepartamento de Farmacología, Universidad Miguel Hernández, Elche.

Introducción y objetivos: La inserción de un shunt transyugular intrahepático (TIPS) se ha asociado a episodios de endotoxemia aguda y aumentos de las concentraciones séricas de óxido nítrico (NOx). Un 30% de los pacientes cirróticos con ascitis presentan ADN bacteriano circulante (ADNb). Este estudio pretende evaluar si la colocación de un TIPS influye en la detección de ADNb en sangre y los posibles cambios inmunológicos y vasodilatadores asociados.

Métodos: Se incluyeron pacientes cirróticos candidatos a la colocación de un TIPS en la Unidad Hepática del HGUA. Durante el procedimiento se obtuvo 2 muestras de sangre periférica (una en las 24 horas previas y otras en las 48 horas posteriores a la colocación del TIPS) y otras 2 de sangre de suprahepáticas, una inmediatamente antes (Pre-Supr) y otra justo tras la colocación del TIPS (Post-Supr). Se analizó la presencia de ADNb mediante PCR y las concentraciones de IL-6, IL-10, TNFalfa, lipopolisacárido (LPS) y NOx mediante ELISA.

Resultados: Se incluyó un total de 39 pacientes cirróticos, 4 Child A, 24 Child B, y 11 Child C, con un MELD de $14,6 \pm 3,9$. La edad media fue de 59 ± 12 años y el 69% fueron hombres. Las causas de la cirrosis fueron en 15 pacientes alcohol, en 12 VHC, en 4 VHC + alcohol y en 8 otras. Se realizaron 23 TIPS de forma urgente por HDA y 16 de forma programada por HDA (9), ascitis refractaria (6) y 1 Budd-Chiari. Todos los pacientes sometidos a TIPS urgente recibieron tratamiento antibiótico y con somatostatina previo al procedimiento. El gradiente de presión venosa hepática (GPVH) previo al TIPS fue de $20,3 \pm 2,5$ en los urgentes y $18,4 \pm 6,3$ mm de Hg en los programados ($p = 0,56$). En la muestra de suprahepáticas pre- y post-TIPS se detectó ADNb en 3 y 7 pacientes (8% vs 18%; $p = 0,16$), respectivamente. Las 3 detecciones pre-TIPS se dieron en procedimientos programados (19%). Las 7 detecciones post-TIPS se dieron en 4 procedimientos programados (25%) y en 3 urgentes (13%). El GPVH tras el TIPS fue similar en los procedimientos urgentes y programados ($10,1 \pm 3,3$ vs $7,3 \pm 4,2$ mmHg; $p = 0,14$) y entre los pacientes con y sin ADNb ($8,4 \pm 3,8$ vs $9,2 \pm 4,2$; $p = 0,58$). En la sangre periférica pre- y post-TIPS se detectó ADNb en 2 y 3 pacientes, respectivamente. Sólo un paciente programado presentó ADNb en las 4 muestras de sangre pre- y post-TIPS. No se observaron diferencias en las concentraciones de NOx, TNFalfa, LPS, IL-6 e IL-10 entre las muestras con y sin ADNb.

Conclusiones: Tras la colocación de un TIPS se incrementa transitoriamente la frecuencia de detección en sangre de fragmentos de ADNb que no se acompaña de un cambio significativo de la respuesta inflamatoria.

P-56. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y FACTORES DE RIESGO DE LA HEMORRAGIA POR ÚLCERAS POST-BANDING EN UNA COHORTE DE PACIENTES CIRRÓTICOS CON VARICES ESOFÁGICAS

E. Dueñas, A. Cachero, A. Girbau, G. Ibáñez, R. Rota, X. Xirol y J. Castellote

Unitat de Trasplantament Hepàtic, Servei de Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona.

Introducción: La hemorragia por úlceras post-banding (HUPB) es una complicación potencialmente grave del tratamiento con bandas de las varices esofágicas.

Objetivos: Determinar la incidencia, factores predictivos y pronóstico de la HUPB en pacientes cirróticos que han recibido al menos una sesión de ligadura con bandas elásticas como tratamiento de la HDA por varices esofágicas.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente 175 pacientes a los que se les practicó un total de 521 sesiones de bandas elásticas (2,98 sesiones/paciente). Se revisaron variables clínicas y analíticas de los pacientes y de la endoscopia en cada una de las sesiones realizadas. Se compararon los pacientes con HUPB y las sesiones seguidas de dicha complicación frente a los pacientes y sesiones que no la presentaron. Se excluyeron las sesiones seguidas de hemorragia de origen indeterminado.

Resultados: Se presentaron 41 eventos hemorrágicos en 36 pacientes: 10 HDA por VVEE, 1 HDA por GHTP, 6 de origen indeterminado y 24 HUPB. La incidencia de HUPB fue del 4,6%. La mortalidad de la HUPB fue del 19% (4/21 pacientes). Los factores predictivos asociados a la presencia de HUPB fueron: la presencia de hepatocarcinoma con una OR de 9,33 (IC95%; 3,49-24,93), la función hepática medida por el MELD ($16,29 \pm 7,3$ vs $12,56 \pm 3,93$; $p = 0,02$), el índice de Child-Pugh ($8,46 \pm 1,93$ vs $7,08 \pm 1,58$; $p = 0,000$) y el INR ($1,70 \pm 0,54$ vs $1,42 \pm 0,26$; $p = 0,019$), el número de sesiones de bandas previas ($1,54 \pm 0,66$ vs $2,61 \pm 1,8$; $p = 0,000$), el número de bandas en la sesión previa ($6,25 \pm 2,8$ vs $4,94 \pm 2,23$; $p = 0,006$) y la realización del banding con carácter de urgencia con una OR de 2,81 (IC95%; 1,23-6,42). La cifra de plaquetas, el tamaño de las varices y el tratamiento entre sesiones con IPB y/o sucralfato no tuvieron significación estadística.

Conclusiones: La incidencia de HUPB es baja pero la mortalidad de esta complicación es elevada. La función hepática, la presencia de hepatocarcinoma, el número de sesiones previas y las características de la sesión previa (carácter de urgencia y número de bandas previas) son factores predictivos de dicha complicación.

P-57. ESTUDIO PROSPECTIVO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A CAÍDAS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA

E. Román^{a,b}, C. Gely^b, M. Torrens^c, M. Poca^d, I. Gich^e, V. Vargas^f, J. Córdoba^f, C. Guarner^d y G. Soriano^d

^aServicio de Gastroenterología, CIBERehd, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Escola Universitària d'Infermeria EUL-Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona. ^bInstitut de Recerca-IIB Sant Pau, Barcelona. ^cUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^dServicio de Gastroenterología, CIBERehd, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona. ^eServicio de Epidemiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona. ^fUnidad de Hepatología, CIBERehd, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: Los pacientes con cirrosis descompensada, especialmente los que presentan disfunción cognitiva subclínica (DC), tienen un elevado riesgo de caídas. Las caídas son causa de complicaciones, hospitalizaciones y mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, se desconoce el riesgo de caídas y los factores asociados a las mismas en los pacientes con cirrosis compensada.

Objetivos: Analizar de forma prospectiva las diferencias en la incidencia de caídas entre los pacientes con cirrosis compensada y los pacientes con cirrosis descompensada, así como evaluar los factores asociados a las caídas en ambos grupos.

Métodos: Se ha estudiado una cohorte de pacientes ambulatorios con cirrosis compensada o descompensada. Se ha evaluado la

función cognitiva mediante el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) y se ha considerado DC cuando la puntuación del PHES fue < -4 puntos. Se ha registrado de forma prospectiva la incidencia de caídas durante el seguimiento mediante entrevistas o llamadas telefónicas cada tres meses y la revisión de las historias clínicas, y se han analizado los factores asociados a las caídas.

Resultados: Se han incluido 302 pacientes, 189 hombres y 113 mujeres, con una edad media de $63,0 \pm 10,8$ años y una incidencia de DC de 83/302 (27,4%). El seguimiento medio fue de $28,8 \pm 18,5$ meses. Ciento veintidós pacientes presentaban cirrosis compensada y 180 cirrosis descompensada. La incidencia de caídas durante el seguimiento fue 32/122 (26,2%) en los pacientes con cirrosis compensada y 49/180 (27,2%) en los pacientes con cirrosis descompensada ($p = 0,89$). En el análisis multivariante, los factores independientes asociados a caídas fueron la DC (HR 2,7, IC95% 1,2-6,2, $p = 0,01$) y la edad (HR 1,065, IC95% 1,024-1,108, $p = 0,002$) en los pacientes con cirrosis compensada; y la DC (HR 3,0, IC95% 1,6-5,6, $p < 0,001$), las caídas previas (HR 2,4, IC95% 1,3-4,5, $p = 0,007$), la etiología viral de la cirrosis (HR 2,3, IC95% 1,2-4,3, $p = 0,008$) y el grado de comorbilidad (HR 1,323, IC95% 1,123-1,558, $p = 0,001$) en los pacientes con cirrosis descompensada. La probabilidad de presentar caídas a los dos años fue del 24,8% en los pacientes con cirrosis compensada: 63,0% en pacientes con DC y 18,7% en pacientes sin DC ($p < 0,001$); y del 23,8% en los pacientes con cirrosis descompensada ($p = 0,38$ respecto a cirrosis compensada): 50,3% en pacientes con DC y 12,0% en pacientes sin DC ($p < 0,001$). Las lesiones producidas por caídas en los pacientes con cirrosis descompensada fueron más graves que en los pacientes con cirrosis compensada ($p = 0,01$), pero no hubo diferencias entre los pacientes con y sin DC.

Conclusiones: El riesgo de caídas durante el seguimiento es similar en los pacientes con cirrosis compensada y en los pacientes con cirrosis descompensada. La DC y la edad son los factores predictivos independientes de caídas en los pacientes con cirrosis compensada.

vos independientes de caídas en los pacientes con cirrosis compensada.

P-58. COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD IN VITRO DE LA RIFAXIMA FRENTE A NORFLOXACINO SOBRE INFECCIONES BACTERIANAS MULTIRRESISTENTES NOSOCOMIALES EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

P. Bellot^a, J.M. Ramos^b, I. Vidal^c, R. Francés^d, P. Zapater^e, M. Roger^a, J.M. Navajas^d y J. Such^d

^aUnidad de Hepatología; ^bServicio de Medicina Interna; ^cServicio de Microbiología, Hospital General y Universitario de Alicante.

^dCiberehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^eDepartamento de Farmacología Clínica, Hospital General y Universitario de Alicante.

Introducción: Las bacterias multirresistentes (MR) causan un número importante de infecciones nosocomiales en pacientes cirróticos. Puesto que las translocación bacteriana es el principal mecanismo patogénico que causa infecciones en los pacientes cirróticos y que la rifaximina (RFX) es un antibiótico no absorbible y alcanza una concentración de 4.000 a 8.000 mg/g en las heces, la RFX puede ser una alternativa al norfloxacino (NOR) en la profilaxis primaria de las infecciones.

Objetivos: Comparar la actividad in vitro de RFX frente a NOR contra cualquiera patógenos sensibles y resistentes aislados de diferentes muestras obtenidas de pacientes hospitalizados en el Hospital General de Alicante en el periodo de enero a mayo de 2013.

Métodos: La actividad de la RFX y NOR sobre 213 microorganismos susceptibles y resistentes fue medida por el método de dilución en agar.

Resultados: La concentración mínima inhibitoria (CMI90) de *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* susceptibles y resistentes a

Distribución de las CMIs medias ($\mu\text{g/ml}$) y su intervalo de la rifaximina y de norfloxacino frente a distintos patógenos sensibles y resistentes aislados de pacientes hospitalizados

	Nº de muestras aisladas	Rifaximina			Norfloxacino		
		CMI ₅₀ , $\mu\text{g/ml}$	CMI ₉₀ , $\mu\text{g/ml}$	Intervalo CMI, $\mu\text{g/ml}$	CMI ₅₀ , $\mu\text{g/ml}$	CMI ₉₀ , $\mu\text{g/ml}$	Intervalo CMI, $\mu\text{g/ml}$
<i>S. epidermidis</i> MS	10	$\leq 0,007$	$\leq 0,007$	$\leq 0,007$ -8	0,25	64	0,015-64
<i>S. epidermidis</i> MR	20	$\leq 0,007$	$\leq 0,007$	$\leq 0,007$ -16	2	32	0,015-32
<i>S. aureus</i> MS	20	$\leq 0,007$	$\leq 0,007$	$\leq 0,007$	1	128	0,5-128
<i>S. aureus</i> MR	20	$\leq 0,007$	0,06	$\leq 0,007$ -2	128	> 128	32- > 128
<i>E. faecalis</i> PS	20	2	4	0,25-4	4	64	2- > 128
<i>E. faecium</i> PR	16	7	16	1- > 128	> 128	> 128	16- > 128
<i>E. coli</i> sensible	20	8	8	1-16	0,125	1	0,03-1
<i>E. coli</i> BLEA y MR	23	8	16	4-16	64	128	2- > 128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MultR	27	32	64	16-128	32	128	0,06- > 128
<i>Proteus mirabilis</i> MultR	5	4	4	0,06-4	8	64	0,05-64
<i>Citrobacter, Morganella, Enterobacter</i> MultR	5	16	32	0,03-32	0,25	32	0,125-32
<i>P. aeruginosa</i> MultR	13	16	16	8-16	16	128	0,125-128
<i>A. baumanii</i> MultR	14	1	4	0,25-4	> 128	> 128	128- > 128

MS: meticilín-sensible; MR: meticilín-resistente; PS: penicilin-sensible; PR: penicilin-resistente; MultiR: patógeno multirresistente.

meticilina fue de = 0,06 mg/l para RFX frente > 32 mg/l para NOR; para Enterococcus spp sensibles a la penicilina y resistentes a la penicilina: RFX 4 y 16 mg/l frente a NOR 64 y > 128 mg/l; para E. coli sensible a quinolona y E. coli BLEA: RFX, 8 y 6 mg/l (para sensible y resistente) vs NOR, 1 mg/l y 128 mg/l; para Klebsiella pneumoniae MR: RFX 64 vs NOR 128 mg/l; Proteus spp MR: RFX 4 vs NOR 64 mg/l; Citrobacter, Morganella y Enterobacter MR: RFX 32 vs NOR: 32 mg/ml; Pseudomonas aeruginosa MR: RFX 16 vs NOR 128 mg/l; Acinetobacter MR: RFX 4 vs NOR 128 mg/l.

Conclusiones: La RFX puede ser considerada una alternativa hipotética a NOR como profilaxis primaria o secundaria de las infecciones bacterianas nosocomiales causadas por bacterias MR en pacientes con cirrosis avanzada debido a su efecto in vitro sobre las bacterias MR. Agradecimientos:

Este proyecto fue apoyado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Madrid, España (PI/000020).

P-59. FATIGA EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA: SIMILAR PREVALENCIA QUE EN LA POBLACIÓN DE LA MISMA ÁREA GEOGRÁFICA Y ASOCIACIÓN CON COMORBILIDADES Y GRAVEDAD DE LA COLESTASIS

A. Reig, S. Lens, P. Sesé, L. Caballería y A. Parés

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

Introducción: La fatiga de la cirrosis biliar primaria (CBP) tiene una patogenia desconocida y en estudios previos se cuestiona su especificidad y su relación con la comorbilidades. También se ha apuntado que la prevalencia de este síntoma varía según el área geográfica. Nuestro objetivo ha sido evaluar la prevalencia, intensidad y potenciales factores relacionados en una serie de pacientes con cirrosis biliar primaria en nuestro entorno geográfico.

Métodos: Se ha evaluado la calidad de vida mediante el cuestionario multimodal específico para CBP, PBC-40, en 182 pacientes durante 8 meses y se ha comparado con un grupo control de 48 mujeres de edad similar. En 108 pacientes se recogieron los datos clínicos, histológicos y bioquímicos, la respuesta a ácido ursodeoxicólico (UDCA) y las comorbilidades (depresión, trastorno tiroideo, síndrome de Sjögren).

Resultados: La puntuación de PBC-40 mostró diferencias significativas entre pacientes y controles en relación a los síntomas ($18,7 \pm 4,9$ vs $16,4 \pm 4,2$, $p = 0,003$), prurito ($4,5 \pm 2,4$ vs $3,3 \pm 0,6$, $p < 0,0001$), conciencia de enfermedad ($11,9 \pm 5,9$ vs $9,4 \pm 4,2$, $p = 0,007$) y social ($18,9 \pm 7,4$ vs $16,7 \pm 4,0$, $p = 0,05$), pero fue similar en la evaluación de la fatiga ($23,3 \pm 11$ vs $23,3 \pm 8,8$, $p: ns$) y en el campo emocional ($7,2 \pm 3,5$ vs $6,8 \pm 2,4$ $p: ns$). 80 pacientes (44%) tenían fatiga intensa, 77 pacientes leve y 25 pacientes no presentaban fatiga. Según la intensidad de la fatiga, los pacientes se dividieron en dos grupos: fatiga intensa o leve/ausente. No se hallaron diferencias significativas en la edad, sexo, parámetros biológicos, duración del tratamiento con UDCA ni histología inicial entre los dos grupos. Los pacientes con fatiga intensa presentaban menores niveles de hemoglobina ($12,4 \pm 1,9$ vs $12,13 \pm 1,3$ g/l, $p = 0,002$), niveles superiores de bilirrubina total ($1,1 \pm 0,5$ vs $0,3 \pm 0,5$ mg/dl, $p = 0,001$) y de glutamil transpeptidasa (210 ± 45 vs 129 ± 20 u/ml, $p = 0,005$) comparado con los pacientes con fatiga leve o sin fatiga. No se encontró relación entre la fatiga y el hipotiroidismo, síndrome seco o respuesta a UDCA. Se detectó que la depresión, presente en 18 de 78 pacientes (23%), se asociaba con fatiga (OR: 5,8, IC95%: 1,9 - 17,9, $p = 0,003$).

Conclusiones: La fatiga es una manifestación común de la CBP pero con incidencia similar a la población control del mismo entorno geográfico. La fatiga se relaciona con comorbilidades como depresión y anemia, con la gravedad de la enfermedad colestásica, pero es independiente de su duración o respuesta al tratamiento con ácido ursodeoxicólico.

Probabilidad acumulativa de desarrollar complicaciones de la HTP o CHC

Tiempo (años)	Complicaciones de la HTP		CHC	
	Alcohol	VHC	Alcohol	VHC
1	10,4	3,9	2,4	0,8
5	28	22,7	8,9	6
10	43	55,1	21,6	16,7
15	56,5	67,4	33,4	35,8

P-60. HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA COMPENSADA. COMPARACIÓN CON LA CIRROSIS POR VHC

J.A. Ferrusquía, C.A. Navascués, L. González-Díéguez, V. Cadahía, M. Varela, R. Pérez y M. Rodríguez

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

Introducción: La historia natural de la cirrosis alcohólica (CA) compensada no es bien conocida.

Objetivos: Conocer la incidencia y el tipo de complicaciones en una serie de ptes. con CA compensada, comparándola con la observada en ptes. con cirrosis por VHC (CC).

Métodos: 146 ptes. con CA y 133 con CC, sin complicaciones previas de la hipertensión portal (HTP) ni hepatocarcinoma (CHC) fueron incluidos consecutivamente y seguidos prospectivamente durante 68 ± 57 meses. La mayoría varones (75%), 89% Child A, 61,5% con varices. Todos los ptes. con CC eran virémicos y no se incluyeron ptes. con cirrosis mixta (VHC + alcohol). La profilaxis de hemorragia por varices fue la misma en ambos grupos y se basó en el uso de B-bloq.

Resultados: Los dos grupos fueron similares en: seguimiento ($p = 0,16$), cifra de plaquetas (PLQ) ($p = 0,56$), presencia de varices ($p = 0,28$) y de diabetes ($p = 0,25$). Los ptes. con CA fueron con mayor frecuencia varones ($p = 0,001$), de mayor edad ($p = 0,039$), fumadores ($p < 0,001$) y en estadio B de Child ($p < 0,001$). Los ptes. con CC tenían niveles más elevados de AFP ($p < 0,001$). La probabilidad de desarrollar una complicación de la HTP fue similar en ambos grupos ($p = 0,84$) (tabla) y en el análisis multivariado, únicamente un recuento de PLQ < 100.000 (HR 3,3 [IC95% 2,17-5,03; $p < 0,001$]) se asoció con el riesgo de desarrollar complicaciones. La complicación inicial más frecuente fue la ascitis en ambos grupos (62,7% y 55,7%), seguida de encefalopatía (25,5% y 21,1%). La probabilidad de desarrollar CHC fue también similar ($p = 0,82$) (tabla superior), siendo nuevamente en el análisis multivariado una cifra de PLQ < 80.000 la única variable asociada con el desarrollo de CHC (HR 3,89 [IC95% 2,38-6,35; $p < 0,001$]).

Conclusiones: La tasa de complicaciones de la HTP y el tipo de complicación, así como la tasa de CHC, es similar en pacientes con CA y CC compensadas. La cifra de plaquetas, pero no la etiología de la enfermedad, se asocia con el riesgo de desarrollar complicaciones de la HTP o CHC.

P-61. DETERMINACIÓN DE LA BETATROFINA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

M.T. Arias^a, M. García-Unzueta^b, S. Llerena^a, P. Iruzubieta^a, A. Puente^a, J. Cabezas^a, C. Alonso^a, A. Cuadrado^a, J.A. Amado^c, J. Crespo^a y E. Fábregas^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Bioquímica; ^cServicio de Endocrinología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La cirrosis hepática se asocia a resistencia a la insulina (RI). Este hecho biológico es más evidente y se acentúa a medida que la cirrosis progride. Para intentar contrarrestar este fenómeno, en estos pacientes se objetiva un incremento en la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Recientemente estudios en ratones han identificado a la betatrofina como una proteína de síntesis hepática que posee una gran capacidad para estimular la proliferación de las células beta del páncreas. Además, estudios en humanos han observado que las situaciones en las que aparece RI se produce un incremento en la expresión de betatrofina. Hasta el momento no existen evidencias del papel de la betatrofina en la cirrosis hepática. Por tanto, el objetivo de nuestro estudio ha sido determinar los niveles plasmáticos de betatrofina en la cirrosis hepática.

Métodos: Estudiamos 40 pacientes con cirrosis hepática. Trece pacientes pertenecieron a la clase C de la clasificación de Child-Pugh y 27 a la B. De acuerdo al índice pronóstico MELD, 20 pacientes presentaron una puntuación superior a 14. Como grupo control se incluyeron 15 sujetos sanos de la misma edad y sexo.

Resultados: Los niveles de betatrofina fueron significativamente superiores en los pacientes Child-Pugh C (106, 26-400 ng/mL) con respecto a Child-Pugh B (36,2, 3-300 ng/mL) o el grupo control (3,4, 3-5,1 ng/mL) ($p = 0,005$); observando asimismo una correlación positiva entre los niveles de betatrofina y el Child-Pugh numérico. Además, objetivamos una correlación positiva entre los niveles circulantes de betatrofina y la puntuación numérica MELD. Los niveles más elevados de betatrofina se observaron en los pacientes con una puntuación de MELD superior a 14 (99,1, 3,26-400 ng/mL) respecto a los pacientes con MELD igual o inferior a 14 (37,4, 3-196,2 ng/mL) ($p = 0,01$). Por otro lado, al estudiar la RI comprobamos que 33 pacientes la presentaban. En este grupo de pacientes confirmamos que los niveles de betatrofina fueron significativamente superiores respecto al grupo de pacientes sin RI (91,6, 3-400 ng/mL vs 16,4, 3,2-169,4) ($p = 0,04$).

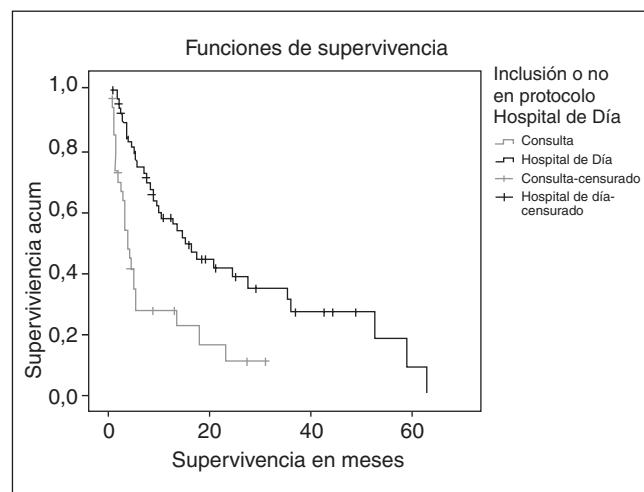
Conclusiones: Los niveles plasmáticos de betatrofina se encuentran elevados en los pacientes con cirrosis hepática y estos se incrementan a medida que la insuficiencia hepatocelular prograda, así como con la aparición de RI. Por tanto, estos resultados preliminares sugieren que la betatrofina podría jugar algún papel en la RI que acontece en la cirrosis hepática.

P-62. LA MEJORA DE UN RÉGIMEN ASISTENCIAL EN EL MANEJO DE LA ASCITIS REFRACTARIA (AR) PUEDE MEJORAR LA SUPERVIVENCIA

M.C. García Gavilán, P. Moreno Mejías, J.M. Rosales Zabal, V.M. Aguilar Urbano, M.L. González Bárcenas, J. Hinojosa Guadix, A. Sánchez Cantos, F. Rivas Ruiz y J.M. Navarro Jarabo

Unidad de Digestivo, Hospital Costa del Sol, Málaga.

Introducción: La ascitis refractaria (AR) se define como aquella que no responde a tratamiento diurético o en la que éstos dan efectos secundarios inaceptables. La AR supone una situación de riesgo para el cirrótico por un aumento del riesgo de complicaciones (PBE, insuficiencia renal, hiponatremia, encefalopatía) que condicionan un empeoramiento de la supervivencia. Parece que cambios en el manejo ambulatorio de estos pacientes contribuyen a mejorar la supervivencia. En 2004 diseñamos en nuestro servicio un régimen de manejo programado (no a demanda) de la AR en régimen de hospital de día (UHD). Previo a esa fecha el tratamiento estándar (TE) era la asistencia en consultas externas y urgencias para paracentesis a demanda.



Objetivos: Analizar el impacto en supervivencia e ingresos hospitalarios que ha tenido en nuestros pacientes con AR el régimen de UHD frente al régimen previo.

Métodos: Análisis comparativo retrospectivo de pacientes con AR seguidos en UHD (grupo A) frente a régimen TE (grupo B). Se analiza supervivencia en meses y número de complicaciones que requieren hospitalización. Tomando como variable de comparación el tipo de seguimiento, se construyó una curva de Kaplan-Meier con test de Log-Rank para valorar el tiempo de supervivencia, y el test t-Student para la variable nº de complicaciones. Se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$.

Resultados: Se analizaron 280 pacientes, 147 se excluyen por no llegar a desarrollar ascitis refractaria y 30 por hallarse un hepatocarcinoma previo al diagnóstico. 103 pacientes con ascitis refractaria fueron incluidos: 67 en grupo A, 36 en grupo B. La mediana del score Child de grupo A fue 9 frente a grupo B: 10 (0,001). El grupo A presentaba más diabetes (0,04), IRC (0,08) y dislipemia (0,04) que el grupo B. La media de supervivencia de grupo A fue 25,2 meses (IC 18,61-31,83) frente a 8,2 de grupo B (IC 4,54-11,95) ($p = 0,000$). La media de ingresos de grupo A fue 3,6 frente a 1,87 en grupo B ($p = 0,001$).

Conclusiones: El cambio en nuestro modelo asistencial de los pacientes cirróticos con AR ha supuesto un incremento en la supervivencia que paralelamente se ha acompañado de un aumento en el número de ingresos hospitalarios relacionado con el aumento en la expectativa de vida.

P-63. INFLUENCIA DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LA REGRESIÓN DE LA FIBROSIS Y DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS VHC GENOTIPO 1 TRATADOS CON TRIPLE TERAPIA

A. Puente Sánchez^{a,b}, J. Cabezas González^{a,b}, M.T. Arias Loste^{a,b}, A. Estébanez Gallo^a, J.I. Fortea Ormaechea^{a,b}, A. Cuadrado Lavín^{a,b}, P. Iruzubieta Coza^{a,b}, E. Fábrega García^{a,b} y J. Crespo García^{a,b}

^aInstituto de Investigación Sanitaria Valdecilla-IDIVAL, Santander.

^bUnidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Objetivos: El tratamiento con los inhibidores de proteasa ha permitido alcanzar la RVS en pacientes cirróticos VHC genotipo 1 en un 50% de los casos. Sin embargo, la regresión de la fibrosis hepática y de la hipertensión portal (HTP), es un aspecto poco estudiado. Nuestro objetivo es evaluar la influencia de la RVS en la disminución del gradiente de presión portal (GPP) y en parámetros no invasivos de HTP así como identificar factores predictivos de RVS.

Métodos: Desde noviembre de 2012 a agosto 2013 se incluyeron 16 pacientes cirróticos compensados con hipertensión portal definida como un GPP > 6 mmHg, VHC genotipo 1, sin tratamiento betabloqueante, candidatos a PEG a2a, RBV y BOC (48 semanas con lead-in y reglas de parada habituales). Se efectuaron hemodinámica portal y Fibroscan® basal, en la semana 8 y, en el caso de RVS, 24 semanas después de finalizado el tratamiento. En cada estudio hemodinámico se extrajeron muestras séricas de biomarcadores inflamatorios relacionados con la HTP (VCAM1, IL-18 y IL-1Ra) y renina/aldosterona. Se efectuó el análisis estadístico con el programa SPSSv20.

Resultados: Características basales: edad 55 ± 8 años, 6 varones (37%), respuesta previa (naïve n = 10; null responder n = 5; relapsers n = 1), plaquetas $130 \pm 58 \text{ } 10^3/\text{L}$, albúmina $4 \pm 0,4 \text{ mg/dl}$, bilirrubina $0,9 \pm 0,4 \text{ mg/dl}$, ALT $61 \pm 6,2 \text{ UI/L}$, renina $7,4 \pm 4 \text{ ng/mL}$, aldosterona $62,9 \pm 51,7 \text{ ng/mL}$, Child Pugh $5 \pm 0,5$, MELD $6,6 \pm 1$, Fibroscan® $21,3 \pm 14,5 \text{ kPa}$, GPP $10,6 \pm 4,3 \text{ mmHg}$, VVEE (ausentes n = 12; pequeñas n = 2; grandes n = 2). En 8 casos se obtuvo la RVS; 5 pacientes recidivaron, y en 3 se suspendió el tratamiento de forma precoz por ausencia de respuesta en lead-in (1 caso) y disminución < 3 log en semana 8 (2 pacientes). Respecto al basal se produjo un descenso muy significativo del GPP®, tanto en semana 8 y 72 ($10,6 \pm 4,3$ vs $9,4 \pm 5,04$ vs: $6,1 \pm 3,61 \text{ mmHg}$, p < 0,0001) y del Fibroscan® ($21,3 \pm 14,5$ vs $16,2 \pm 6,44$ vs $9,5 \pm 4,55 \text{ kPa}$, p < 0,0001). Los factores que predijeron la RVS en el análisis multivariado son la respuesta nula previa (p = 0,042) y el valor de la renina basal (p = 0,038). En los pacientes con RVS se consiguió un descenso medio del GPP del $38,5 \pm 18\%$, logrando un GPP < 6 mmHg en 5 pacientes (62,5%) y un Fibroscan® < 7,1 kPa en n = 3 (37,5%). Así mismo se produjo un descenso de VCAM1, IL-18 y IL-1Ra de forma estadísticamente significativa (p < 0,0001) con una fuerte correlación positiva con la funcionalidad del eje Renina/Aldosterona r = 0,875 p = 0,016.

Conclusiones: La normalización del GPP y del Fibroscan® ocurre en más de la mitad y en un tercio de los pacientes que alcanzan la RVS, respectivamente. La respuesta hemodinámica completa y la regresión de la fibrosis es un objetivo añadido a la RVS en sujetos cirróticos. La influencia de la respuesta hemodinámica completa en la disminución del riesgo de descompensación y, fundamentalmente hepatoma, deberá ser evaluado en estudios futuros con pacientes tratados con agentes antivirales directos.

P-64. PERFIL MICROBIOLÓGICO Y RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES INGRESADOS CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

F.J. Martínez-Cerezo^a, P. Sahún^b, F.J. Tena^a, N. Mendelá^b y J. Marsal^a

^aServei d'Aparell Digestiu; ^bServei de Medicina Interna, Hospital Universitari Sant Joan, Reus.

Introducción: Una buena proporción de pacientes con hepatopatía crónica presentan infecciones durante los ingresos hospitalarios que pueden desencadenar descompensaciones.

Objetivos: Analizar los gérmenes más habituales y su perfil de resistencias en los pacientes ingresados con hepatopatía crónica y infecciones en un Hospital Universitario.

Métodos: Se han analizado los microorganismos responsables de infecciones en pacientes cirróticos ingresados en el período 2010-2012. Se ha valorado los gérmenes aislados y sus sensibilidades antibióticas. Las variables cuantitativas se expresan como media y P25-P75.

Resultados: Se han incluido 304 pacientes (231 hombres/73 mujeres, edad 60 años (51-69)). La etiología de la hepatopatía fue enólica en 230 casos, 13 por VHB y 61 por VHC. Las puntuaciones de Child-Pugh y MELD eran respectivamente 8 (7-9) y 12 (10-17). Se

analizaron 504 ingresos de los cuales 176 estaban relacionados directamente con la hepatopatía. Se registraron 145 episodios infecciosos (17 peritonitis bacterianas espontáneas, 32 infecciones del tracto urinario (ITU), 61 infecciones bronquiales, 11 bacteriemias y 24 de otros tipos). Las infecciones fueron adquiridas en la comunidad (IAC) en 115 casos y nosocomiales (INOS) en 30. Se aislaron 87 gérmenes: 44 bacilos Gram-, 24 cocos Gram+, 8 bacilos Gram+, 4 cocos Gram-, 1 anaerobio y 3 cándidas. Se observaron diferencias significativas respecto de la resistencia a quinolonas entre IAC (20%) y INOS (70%) (p = 0,01) y cercanas a la significancia entre enfermos con o sin exposición previa a antibióticos (68,7% vs 42,3%, p = 0,06). Los cocos Gram+ presentaban una sensibilidad a ampicilina del 50%, a amoxicilina/clavulánico del 64,7% y a cefalosporinas de 3ª generación del 100% (p = 0,026). En ITU, se observaba una tasa superior de resistencias a quinolonas (64,3%) comparado con amoxicilina/clavulánico (29,2%), cefalosporinas (21,7%) y fosfomicina (19,2%).

Conclusiones: Un porcentaje significativo de los pacientes ingresados con hepatopatía crónica presentan infecciones durante los ingresos. Los gérmenes predominantes son bacilos Gram- y cocos Gram+. Hemos observado una tasa elevada de resistencias a betalactámicos entre los CGP y una baja sensibilidad a quinolonas en pacientes con ITU, INOS y/o con exposición reciente a antibióticos. En ITU no complicadas el antibiótico de elección sería fosfomicina o betalactámicos y cefalosporinas en las complicadas.

P-65. UTILIDAD DE UN CIRCUITO DE DIAGNÓSTICO PRECOZ PARA EL CRIBADO DE CIRROSIS EN PACIENTES CANDIDATOS A CIRUGÍA

N. Cañete^a, J.C. Álvarez^b, S. Coll^a, M. García-Retortillo^a, T. Broquetas^a, M. Puigvehi^a, A. Fernández^a, A. Raga^a, J. Sánchez^c, I. Cirera^d, F. Bory^e, L. Grande^e, R. Solà^a, F. Escolano^b y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona. ^bServicio de Anestesia; ^cServicio de Radiología; ^dServicio de Urgencias; ^eServicio de Cirugía, Hospital del Mar, Barcelona.

Introducción: La cirrosis es la novena causa de muerte a nivel mundial y una causa importante de aumento de la morbi-mortalidad quirúrgica pero su prevalencia es poco conocida. Los estudios basados en registros hospitalarios muestran una prevalencia de 70 a 132 casos por 100.000 habitantes (Jepsen et al, BMC Gastroenterol, 2008).

Objetivos: Determinar la utilidad de un “check list” y del circuito de diagnóstico precoz para el cribado de pacientes con riesgo aumentado de cirrosis durante la evaluación preanestésica de candidatos a cirugía.

Métodos: Se diseñó un circuito de diagnóstico y derivación de pacientes con sospecha de cirrosis. Se creó un “check list” con 4 variables clínico-analíticas relacionadas con cirrosis (factores de riesgo, telangiectasias faciales, plaquetas < 150.000, tiempo de protrombina < 70%). Se definió riesgo aumentado de cirrosis con la presencia de 2 o más variables. Los pacientes con riesgo aumentado durante la valoración preanestésica se derivaron a consultas de hepatología con analítica de cribado, ecografía abdominal y elastografía. Se definió cirrosis en pacientes con elastografía hepática > 14,6 kPa.

Resultados: De noviembre de 2013 a octubre de 2014 se realizaron 7.999 visitas por el servicio de anestesia. Se identificaron 16 pacientes con riesgo aumentado de cirrosis. El cribado analítico, ecográfico y elastográfico diagnosticó 12 (75%) pacientes con hepatopatía crónica, de los cuales 8 tenían elastografía hepática > 14,6 kPa: Child A (n = 6) y Child B (n = 2). En los pacientes con ci-

rrosis y no cirrosis se observaron diferencias en los valores (media-na) de plaquetas: 95.000 y 146.000 ($p = 0,065$), tiempo de protrombina: 75% y 94% ($p = 0,003$), elastografía hepática: 27 kPa y 6 kPa ($p < 0,001$) y signos ecográficos de hipertensión portal: 75% y 0% ($p = 0,002$). Los pacientes con cirrosis ($n = 8$) se vincularon a controles periódicos, en todos se hizo estudio endoscópico para descartar varices esofágicas y en dos pacientes (CHILD B) se difirió la cirugía.

Conclusiones: La evaluación clínico-analítica estandarizada puede identificar un número elevado de pacientes con cirrosis no conocida (100 casos por 100.000 evaluaciones). Por lo tanto, se debería implementar este circuito tanto en el área hospitalaria como en el área de asistencia primaria.

Enfermedad hepática por depósito de grasa

P-66. EFECTO BENEFICIOSO DE LA QUERCETINA EN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD) EN RATONES MEDIANTE LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO LIPÍDICO DEPENDIENTE DE LA VÍA PI3K/AKT

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

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

^bCiberehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^cUnidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe, Valencia.

^dDepartamento de Gastroenterología, Complejo Asistencial Universitario de León. ^eDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia.

Introducción: Los flavonoides parecen ejercer efectos beneficiosos sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), aunque los mecanismos implicados en dicho proceso no están totalmente establecidos.

Objetivos: Estudiar el efecto del flavonol quercetina sobre la desregulación génica asociada al desarrollo de NAFLD, así como la posible implicación de la vía fosfoinositol-3-quinasa (PI3K)/AKT en dicho efecto.

Métodos: Ratones macho C57BL6/J se alimentaron con dieta MCD suplementada o no con quercetina (0,05%) durante cuatro semanas (1S-4S). Células Huh7 se incubaron durante 24 horas con medio MCD suplementado con o sin quercetina (10 μ M) y/o el inhibidor de la PI3K LY294002 (50 μ M). La producción de EROs y ERNs, peroxidación lipídica y acúmulo intracitoplasmático de lípidos se cuantificaron mediante citometría de flujo. La captación de ácidos grasos y la localización de FAT/CD36 se analizaron mediante microscopía de fluorescencia. La expresión de los genes relacionados con el metabolismo lipídico, inflamación y estrés oxidativo/nitrosativo se cuantificó mediante RT-qPCR. La activación de la vía PI3K/AKT se analizó mediante western blot.

Resultados: Los ratones MCD mostraron las características fisiopatológicas típicas de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), con un aumento de lipoperoxidación, inflamación y acúmulo lipídico, asociado a la desregulación de la expresión génica (TNFa, 3S: +412%; SOCS3, 3S: +61%; OPN, 4S: +152%; iNOS, 3S: +308%; FAT/CD36, 4S: +5.800%; FABP1, 3S: -72%; FATP5, 3S: -74%; FOXA1, 4S: -70%; PPARa, 3S: -39%; C/EBP α , 4S: -48%; SHP, 3S: -79%; C/EBP β , 4S: +238%, vs ratones control). Las células Huh7 incubadas con el medio MCD mostraron una alteración similar de la expresión génica de dichos genes relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo

y la captación y transporte ácidos grasos. La vía PI3K/AKT resultó activada por MCD (ratones MCD, 4S: +169%; Huh7 tratadas con medio MCD: +208%, vs respectivos controles), causando la activación o la inhibición de todos los genes estudiados, tal y como demuestra la incubación de las células MCD con LY294002 (FAT/CD36: -76%; FABP1: -17%; SOCS3: -61%; TNFa: -95%; FOXA1: -29%; SHP: -71%; C/EBP β : -67%; iNOS: +132%; FATP5: +168%; PPARa: +430%; C/EBP α : +63%, vs células tratadas con MCD). El tratamiento con quercetina redujo la fosforilación de AKT, lo que se acompañó de una tendencia a la normalización de la expresión de los genes relacionados con el estrés oxidativo/nitrosativo, inflamación y metabolismo lipídico en ambos modelos *in vivo* e *in vitro*.

Conclusiones: Estos resultados sitúan a la quercetina como una estrategia terapéutica potencial para evitar la progresión de NAFLD, atenuando la desregulación génica, al menos en parte mediante la inactivación de la vía PI3K/AKT.

Financiado por BFU2013-4814-R, LE135U13 y GRS1000/A/14. CIBEREhd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

P-67. PAPEL DE LOS FACTORES EPIGÉNETICOS EN EL DESARROLLO DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

R. Gallego-Durán^a, J.A. del Campo^a, J. Ampuero^a, M. García-Valdecasas^a, L. Rojas^a, H. Pastor-Ramírez^a, M.J. Pareja^b, R. Millán^a, M.C. Rico^a, A. Gil-Gómez^a, A. Rojas^c y M. Romero-Gómez^a

^aUGMQ Enfermedades Digestivas y CIBEREhd; ^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^cCentro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla.

Objetivos: Evaluar la influencia de los micro-RNAs en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Métodos: Se aisló RNA total procedente de tejido hepático congelado (miRvana miRNA isolation kit, Life Technologies, EEUU) en 10 pacientes NASH y 10 esteatosis simple. Se evaluó el RNA Integrity Number (RIN) mediante electroforesis como control de calidad. Aquellos casos con RIN inferior a 5 no fueron aptos para el análisis. El perfil de miRNAs candidatos se evaluó usando un array de 84 pocillos (miScript miRNA PCR Array, Qiagen, USA) y la validación independiente se realizó en muestras de biopsias ($n = 20$) y plasma ($n = 40$, 20 NASH y 20 esteatosis simple) mediante RT-PCR. Se genotiparon los SNPs rs738409 de PNPLA3 y rs58542926 de TM6SF2 mediante sonda Taqman (Applied Biosystems, España). La histología se evaluó según la escala Kleiner, evaluando el NAS Score y estadio de fibrosis. El análisis estadístico se realizó usando el software SSPSv22.

Resultados: Se observaron dos miRNAs sobre-expresados en hígado de pacientes NASH frente a esteatosis simple: a) miR-200b (fold induction 2,80); b) miR-224 (fold induction 3,08). En tejido hepático ($n = 16$), el 100% (8/8) de pacientes con miR-200b inducido presentaban NASH (media fold change 5,91 + 8,70), respecto al 0% (0/8) con miR-200b inhibido (media fold change -2,53 + 0,61; $p = 0,0001$). La inducción del miR-200b se asocia a degeneración balonizante (62,5% (5/8) vs 0% (0/8); $p = 0,026$). El 100% (5/5) de pacientes con el miR-224 inducido presentaban NASH (media fold change 3,95 + 2,05) respecto al 9% (1/11) con miR-224 inhibido (media fold change -3,46 + 1,87); $p < 0,0001$. La sobre-expresión del miR-224 se asocia con puntuaciones de NAS Score superiores a 4 (60% (3/5) vs 0% (0/11); $p = 0,018$), presencia de esteatosis (100% (5/5) vs 27% (3/11); $p = 0,026$) e inflamación portal (60% (3/5) vs 0% (0/11); $p = 0,018$). En plasma ($n = 22$), la inducción de miR-200b se asocia a NASH (91,7% (11/12) vs 50% (5/10); $p = 0,05$) y balonización (66,7% (8/12) vs 10% (1/10); $p = 0,011$) en pacientes con miR-200b inhibido. El miR-224 se encontró inducido en el 100% (9/9) de pacientes con NASH, frente al 38,5% (5/13) con miR-224

inhibido. En pacientes protegidos del desarrollo de NASH como los portadores del genotipo no-GG de PNPLA3, la inducción de miR-224 se detectó en 6/9 pacientes NASH frente a 0/7 con esteatosis simple; $p < 0,01$; asimismo, en los pacientes genotipo CC de TM6SF2 la inducción de miR-224 se observó en 7/9 pacientes con NASH frente a 0/6 con esteatosis simple; $p = 0,007$.

Conclusiones: El análisis de miRNAs asociados a disfunción hepática ha identificado dos candidatos, miR-200b y miR-224, sobreexpresados en pacientes NASH a nivel intrahepático y circulantes en plasma. La expresión del miR-224 parece regular la progresión a NASH en pacientes portadores de genotipos protectores, como no-GG de PNPLA3 y CC de TM6SF2. Estos miRNAs podrían constituir posibles biomarcadores o nuevas dianas terapéuticas basados en su marcado efecto epigenético.

P-68. LOS ÁCIDOS GRASOS SATURADOS PROVOCAN EN CULTIVOS DE CÉLULAS HEPG2 LAS MISMAS ALTERACIONES DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA (OXPHOS) QUE SE HALLAN EN LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

J.A. Solís Herruzo, P. Solís Muñoz, D. Fernández Moreira, T. Muñoz Yagüe e I. García Ruiz

Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: En estudios previos hemos mostrado que la actividad de la OXPHOS y de la cadena respiratoria mitocondrial está disminuida en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. El objetivo de este estudio fue el de determinar si los ácidos grasos están implicados en la patogenia de este defecto mitocondrial.

Métodos: En cultivos de células HepG2 analizamos el efecto de los ácidos grasos saturados (palmitíco y esteárico) y monoinsaturado (ácido oleico) sobre la actividad de la OXPHOS, ATP, cociente ATP/ADP, ensamblaje de los complejos enzimáticos de la OXPHOS y el estado de sus subunidades, expresión genética de estas subunidades, vida media de los complejos OXPHOS, estrés nitro-oxidativo, expresión genética y actividad enzimática de la NADPH oxidasa (NADPHox). También estudiamos los efectos de inhibir o silenciar la NADPHox, el CYP2E1 o la xantina oxidasa sobre el estrés nitro-oxidativo y la inhibición de la OXPHOS provocados por el ácido palmitíco.

Resultados: 1) La exposición de las células HepG2 a los ácidos palmitíco o esteárico (200 μ M), pero no al ácido oleico, dio lugar a un marcado descenso en la actividad del la OXPHOS y del cociente ATP/ADP celular. Estos efectos se podían evitar si las células eran tratadas con un análogo de la superóxido dismutasa (MnTBAP). 2) La baja actividad de la OXPHOS debía que los ácidos grasos saturados provocan una marcada disminución de las subunidades que forman los complejos de la OXPHOS. 3) El descenso de estos complejos se debe principalmente a que su vida media está acortada por su acelerada degradación. La degradación se asoció con la nitración en tirosina de las proteínas mitocondriales. El tratamiento de las células con ácido úrico, un agente antiperoxinitrato, evitó la nitración de las proteínas mitocondriales y su degradación por el ácido palmitíco. 4) Este ácido disminuye también la expresión genética de las subunidades de OXPHOS codificadas por el ADN mitocondrial, lo cual puede contribuir al descenso de esas subunidades. El ácido palmitíco provoca lesión oxidativa del ADN mitocondrial. 5) Los ácidos grasos saturados inducen estrés oxidativo. Este efecto puede ser evitado inhibiendo la NADPH oxidasa (NADPHox). 6) Los ácidos grasos saturados, pero no el ácido oleico, activan la expresión genética de la NADPHox y aumenta la actividad de la NADPHox.

Conclusiones: Los ácidos grasos saturados reducen la vida media de los complejos de la OXPHOS y su actividad enzimática, disminuyen la expresión genética de las subunidades codificadas por el ADN mitocondrial y provocan estrés nitro-oxidativo. Estos efectos están

mediados por la NADPHox. Es decir, los ácidos grasos saturados provocan las mismas alteraciones funcionales mitocondriales que se encuentran en la esteatohepatitis no alcohólica, confirman el papel del estrés nitro-oxidativo y el papel de la NADPHox.

P-69. CARACTERIZACIÓN DE LA PREVALENCIA Y DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN UNA COHORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES CON COLELITIASIS

E. del Pozo Maroto^a, M.E. Miquilena Colina^a, J. Vargas^a, J. Rodríguez de Cía^a, A. Sáez^a, J.L. Porrero^b, C. Sánchez-Cabezudo^b, O. Bonachía^b, M.J. Castillo^b, M.T. Alonso^b, E. Quirós^b, S. Villar^b, A. Marcos^b, B. Ramos^b, L. Vega Piris^c, S. Soto Fernández^d, O. Lo Iacono^d y C. García Monzón^a

^aHospital Universitario Santa Cristina, Unidad de Investigación Hepática, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid. ^bServicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid. ^cUnidad de Metodología y Estadística, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid. ^dServicio de Gastroenterología, Hospital del Tajo, Aranjuez.

Introducción: Existen 3 estudios clínicos, metodológicamente inconsistentes, que sugieren que los pacientes con colelitiasis tienen un mayor riesgo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que la población general, con cifras de prevalencia que varían entre el 18 y el 77%.

Objetivos: Determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a la EHNA en pacientes con colelitiasis.

Métodos: Se reclutaron prospectivamente 257 pacientes adultos con colelitiasis. Los criterios de inclusión fueron la firma de un consentimiento para la práctica de una biopsia hepática percutánea durante la colecistectomía laparoscópica y una ingesta alcohólica inferior a 20 gr/día en ambos sexos. Los pacientes con evidencia clínica/analítica de hepatopatía crónica previa y/o tratamiento con fármacos hepatotóxicos 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: Tras la exclusión de 42 pacientes, se incluyeron en el estudio 215 pacientes con colelitiasis de los cuales 104 (48,4%) tenían un hígado histológicamente normal (HN) y 111 (51,6%) tenían criterios clínicos e histopatológicos de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). La prevalencia de esteatosis simple (ES) fue del 41,4% y la de esteatohepatitis (EH) fue del 10,2%. Las concentraciones séricas de GPT y de insulina así como la puntuación del índice HOMA eran significativamente más altas en los pacientes con colelitiasis y evidencia histológica de EH que en aquellos con ES ($p < 0,05$). La presencia de EH fue 2,5 veces más frecuente en los pacientes con colelitiasis que tenían síndrome metabólico (SM) que en los que no ($p < 0,001$). La mayoría de los pacientes con colelitiasis que tenían EH (90,9%) presentaban signos ecográficos de hígado graso (SEHG) a diferencia del 61,8% de los pacientes con colelitiasis que tenían ES ($p < 0,044$). El análisis multivariado evidenció que los únicos factores significativamente asociados a EH fueron la presencia de SEHG (OR: 23,27; 95% IC: 4,15-130,55; $p < 0,001$) y el índice HOMA (OR: 3,47; IC95%: 1,41-8,52; $p = 0,007$). La sensibilidad y especificidad de la combinación de estos 2 factores para predecir EH en los pacientes con colelitiasis fue del 83% y 77% respectivamente, con un área bajo la curva ROC de 0,897; IC95%: 0,836-0,958, $p < 0,001$.

Conclusiones: La prevalencia de EH en nuestra cohorte prospectiva de pacientes con colelitiasis fue del 10,2%, claramente inferior a las estimaciones previas. La combinación de SEHG y un índice HOMA elevado es capaz de predecir, con un buen nivel de sensibilidad y especificidad, la presencia de EH en pacientes con colelitiasis.

sis, lo que sugiere que aquellos pacientes con SEHG más un índice HOMA elevado deberían ser sometidos a una evaluación hepatológica completa, incluyendo la realización de biopsia hepática durante la colecistectomía laparoscópica.

P-70. EFECTO DE LA SILIMARINA-VITAMINA E EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

R. Aller, O. Izaola, S. Gómez, C. Tafur, G. González, E. Berroa, F. Lozano, M.F. Muñoz y J.M. González

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la enfermedad hepática crónica más frecuente en nuestro medio y un importante problema de salud. Se han estudiado varias estrategias terapéuticas tal como tiazolindionas, metformina, agentes hipolipemiantes y antioxidantes. Una modificación del estilo de vida consistente en dieta hipocalórica y ejercicio físico que consiga una pérdida del 3 al 5% del peso ha demostrado mejorar la esteatosis siendo necesaria una pérdida del 10% para reducir la necroinflamación hepática según las recomendaciones de la guías de la AGA 2012 (1A). La evidencia científica de la eficacia de silimarina sola o en combinación con otros agentes es limitada. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la silimarina asociada a vitamina E en el tratamiento de la EHGNA.

Métodos: Se incluyeron un total de 36 pacientes diagnosticados de EHGNA mediante biopsia hepática. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir uno de los siguientes tratamientos: grupo I: silimarina + vitamina E, además de dieta hipocalórica (1.520 kcal, 52% de carbohidratos, 25% de lípidos y 23% de proteínas) y grupo II: sólo dieta hipocalórica. Se realizaron mediciones antropométricas (peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura (CC) y análisis de laboratorio basales y a los tres meses del tratamiento incluyendo la medición de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), gamma glutamiltransferasa (GGT), glucemia e in-

sulina en ayunas y triglicéridos. La resistencia a la insulina (RI) se determinó mediante la fórmula del modelo (HOMA -IR).

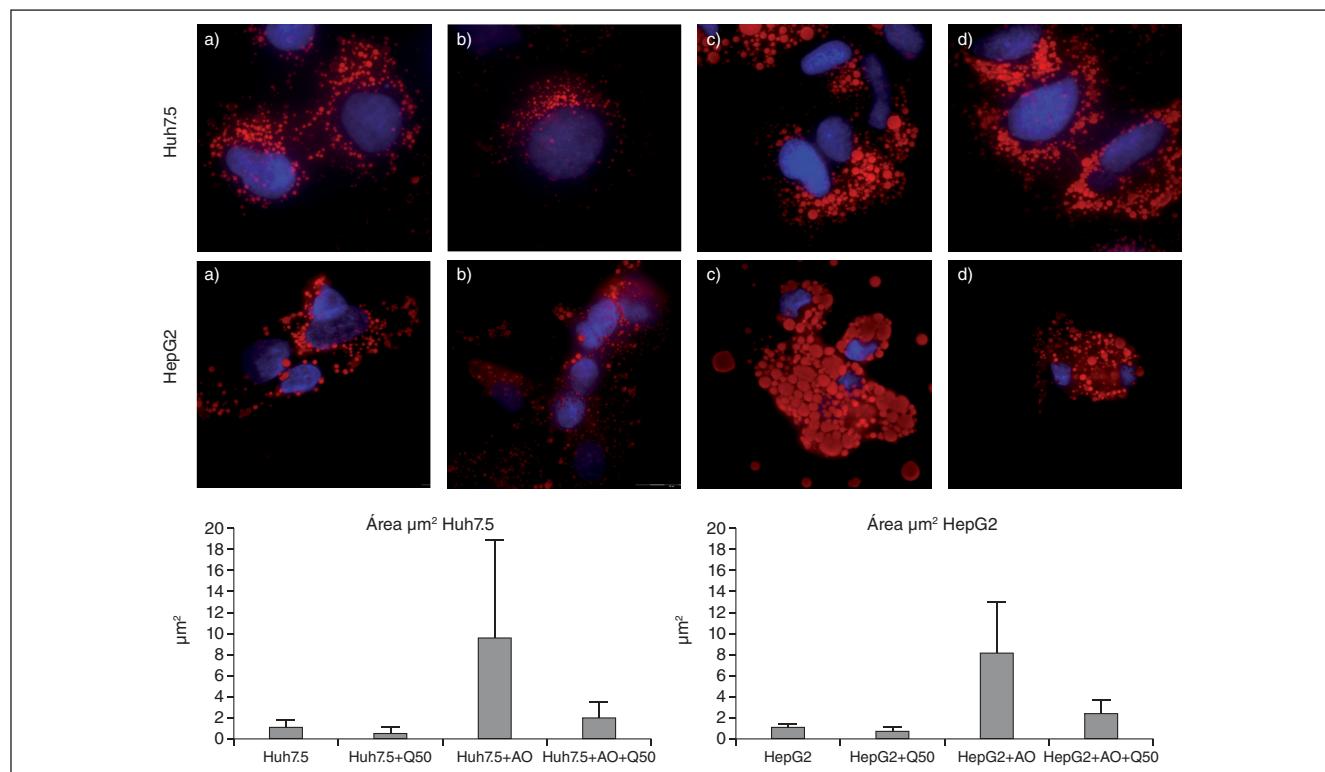
Resultados: Edad media $47,4 \pm 11,2$ años (rango 18-67). Sexo: 22 hombres y 14 mujeres. En el grupo I, 11 pacientes (61%) tenía un NAS-score ≥ 5 y 10 (55,5%) en el grupo II (NS). En ambos grupos se observó a los tres meses un descenso significativo de la circunferencia de la cintura, peso y del IMC. En los dos grupos se observó un descenso significativo a los tres meses del tratamiento en los niveles de GGT ($81,5 \pm 68$ IU/L vs $46,2 \pm 27$; $p < 0,05$ en el grupo I y $80,5 \pm 46$ IU/L vs $50,3 \pm 27$ IU/L en el grupo II) y del HOMA ($3,4 \pm 2,2$ vs $3,4 \pm 2,2$; $p < 0,05$ en el grupo I y $5,4 \pm 4,1$ vs $4,9 \pm 4$; $p < 0,01$ en el grupo II). En cambio los niveles de GPT solo mejoraron de forma significativa en el grupo II ($70,8 \pm 41$ IU/L vs $54,7 \pm 18$ IU/L; $p < 0,05$). Los pacientes en el grupo I que a pesar de la dieta no consiguieron una pérdida del 5% del peso presentaron igualmente un descenso significativo de los niveles de GGT; en cambio los pacientes del grupo II sin descenso del 5% del peso no presentaron mejoría en ninguno de los parámetros analizados.

Conclusiones: En este estudio se demuestra que el tratamiento con silimarina y vitamina E junto con una dieta hipocalórica mejora la bioquímica hepática y esta mejoría se mantiene en los pacientes que no consiguen perder un 5% del peso, lo que pone de manifiesto que la silimarina por si misma puede ser una alternativa terapéutica en los pacientes con EHGNA.

P-71. EFECTO DE LA QUERCETINA SOBRE LA FORMACIÓN DE LAS VACUOLAS LÍPIDICAS: PAPEL DEL GENOTIPO PNPLA3

A. Rojas^a, L. Rojas^a, M. García-Valdecasas^a, R. Maldonado^b, A. Gil-Gómez^a, R. Gallego-Durán^a, J.A. del Campo^a y M. Romero-Gómez^a

^aUnidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd; ^bUnidad Farmacológica Experimental y Clínica, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.



Objetivos: Estudiar el efecto de quercetina sobre el tamaño de las vacuolas lipídicas en modelos in vitro de enfermedad por depósito de grasa: Papel del genotipo PNPLA3.

Métodos: El tamaño de las vacuolas lipídicas (VL) se estudió por técnicas de imagen mediante tinción ORO (Oil Red O Sigma Aldrich, GA11107), usando microscopía de fluorescencia. El análisis de las imágenes se realizó usando el software Imaging Software cell^TM. Las líneas celulares Huh7.5 y HepG2 se cultivaron en medio DMEM, se les añadió 1 mM de ácido oleico (AO) y fueron tratadas con 50 µM de quercetina (Q). El polimorfismo de las líneas celulares fue determinado mediante sondas Taqman en rt-PCR, siendo para el PNPLA3 (rs738409).

Resultados: Ambas líneas celulares presentaban PNPLA3 genotipo GG. La adición en el medio de 1 mM de ácido oleico incrementó de forma estadísticamente significativa el área de las vacuolas lipídicas hasta 6,5 veces más en la línea celular HepG2 y 8,5 veces en la línea Huh7.5; pero no encontrando diferencias entre ellas ($p = 0,72$). El tratamiento con quercetina 50µM tras 48 horas modificó el área de las vacuolas lipídicas de forma estadísticamente significativa: HepG2 PNPLA3-GG área (μm^2): HepG2 1,25 ± 0,29; HepG2+Q50 µM: 0,72 ± 0,75; HepG2+AO1 mM: 8,22 ± 4,62; HepG2+AO1mM+Q50 µM: 2,15 ± 1,15 y Huh7.5 PNPLA3-GG área (μm^2): Huh7.5: 1,08 ± 0,64; Huh7.5+Q50 µM: 0,63 ± 0,35; Huh7.5+AO1 mM+Q50 µM: 9,58 ± 9,2; Huh7.5+AO1mM+Q50 µM: 1,90 ± 1,4.

Conclusiones: El genotipo GG de PNPLA3 contribuye a la acumulación de lípidos a nivel hepático, y promueve la EHGNA. In vitro la quercetina modificó el volumen de las vacuolas lipídicas de forma significativa tanto en células controles como tratadas con ácido oleico. Futuros estudios serán requeridos para explicar cuál es el mecanismo de acción de la quercetina por el cual interfiere en el desarrollo de esteatosis hepatocitaria.

P-72. LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA) EN OBESIDAD MÓRBIDA SE ASOCIA A INCREMENTOS EN LA RELACIÓN ENTRE CÉLULAS INMUNOLÓGICAS Y PRE-ADIPOCITOS EN TEJIDO ADIPOSO VISCERAL

A. Carazo Gallego^a, J. García Rubio^b, A. Gila^c, E.J. Pavón Castillero^a, J.A. Muñoz Gámez^a, T. Caballero^d, M. Caba Molina^d, A. Cázaro^b, P. Muñoz de Rueda^a, J. León^a, A. Ruiz Extremera^e y J. Salmerón^f

^aUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI); ^bUnidad de Cirugía; ^cUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo y Ciberehd, Unidad de Apoyo a la Investigación (UNAI); ^dUnidad de Gestión Clínica Intercentros de Anatomía Patológica, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^eUnidad de Pediatría, Hospital Virgen de las Nieves, CIBERehd, Departamento de Pediatría, Universidad de Granada. ^fUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo y Ciberehd, Hospital Universitario San Cecilio, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Granada.

Introducción: La cantidad y la funcionalidad de las poblaciones de pre-adiopцитos determinan la capacidad de expansión del tejido adiposo. Cuando los depósitos de grasa de un paciente obeso se aproximan al límite de expansión se incrementa el riesgo de desarrollar patologías asociadas a obesidad, incluyendo la EHGNA. En este sentido, el grado de hipertrofia de los adipocitos se ha asociado con síndrome metabólico y con la presencia y grado de la EHGNA, independientemente del índice de masa corporal. Por otra parte, el tejido adiposo de obesos muestra una amplia variedad de células inmunológicas extravasadas como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico cuya intensidad se ha asociado al desarrollo de EHGNA. El objetivo de nuestro estudio es cuantificar, en tejido adiposo visceral y subcutáneo de obesos

mórbidos, las poblaciones de pre-adiopцитos y de células inmunológicas infiltradas.

Métodos: Estudio prospectivo de 22 pacientes obesos mórbidos. A cada paciente se le extrajeron biopsias de hígado y tejido adiposo (visceral y subcutáneo) durante el transcurso de la cirugía bariátrica. Las biopsias hepáticas se analizaron por el mismo anatomopatólogo según la puntuación de Kleiner. En las muestras de tejido adiposo se aisló la fracción vascular-estromal que se analizó mediante citometría de flujo y usando anticuerpos monoclonales frente a marcadores celulares de superficie. El criterio para determinar pre-adiopцитos fue la presencia de los marcadores de superficie CD34 y CD29, junto con la ausencia de los marcadores CD45 y CD31. Las células inmunológicas se identificaron como positivas para CD45 (marcador específico de leucocitos).

Resultados: Los pacientes se clasificaron en 3 grupos según la presencia y grado de la EHGNA. Grupo 1, 4 pacientes sin EHGNA; Grupo 2, 8 pacientes con EHGNA pero sin esteatohepatitis; Grupo 3, 10 pacientes con probable esteatohepatitis o esteatohepatitis. La relación entre el conjunto de células inmunológicas (CD45+) y los pre-adiopцитos (CD45-, CD31-, CD34+, CD29+) fue superior en tejido adiposo visceral respecto al subcutáneo (4,27 vs 2,48; $p < 0,05$). Únicamente en grasa visceral, la relación CD45+/pre-adiopcitios mostró incrementos significativos al comparar el Grupo 1 (1,72 ± 0,49) con el Grupo 2 (5,50 ± 1,07; $p < 0,05$) y con el Grupo 3 (7,24 ± 1,58; $p < 0,01$). Finalmente, la relación CD45+/pre-adiopcitios no se asoció al índice de masa corporal.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que la cantidad de pre-adiopcitios, en los depósitos viscerales de tejido adiposo, desciende en relación a la presencia y grado de la EHGNA. Este estudio ofrece nuevas perspectivas sobre la influencia del tejido adiposo en el origen y progresión de la EHGNA durante la obesidad mórbida.

P-73. FACTORES PREDICTIVOS DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA. RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO

R. Aller, O. Izaola, S. Gómez, L. Ruiz, G. González, C. Tafur, E. Berroa y J.M. González

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Introducción: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es reconocida mundialmente como la causa más común de enfermedad hepática crónica. Se asocia a resistencia a la insulina (RI), obesidad abdominal, y una variedad de patologías, como la diabetes mellitus (DM) tipo 2, la hipertensión arterial y un perfil lipídico aterogénico. Esta constelación de trastornos constituye el síndrome metabólico (Sm). La EHGNA se ha propuesto como la manifestación hepática del Sm, con la RI como el mecanismo fisiopatológico más importante.

Métodos: Se incluyeron un total de 145 individuos que fueron diagnosticados de hígado graso no alcohólico mediante biopsia hepática. El resultado de la biopsia hepática se evaluó mediante el NAS-score (suma de la puntuaciones de esteatosis (0 a 3), balonización de los hepatocitos (0 a 2), inflamación lobulillar (0 a 3) considerándose diagnóstico de EHNA un valor superior o igual a 5. Se realizaron medidas antropométricas, tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) y análisis de laboratorio, incluyendo la medición de la alamina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamiltransferasa (GGT), glucemia e insulina en ayunas, colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, leptina y adiponectina. La RI se determinó mediante la fórmula del modelo (HOMA -IR). Además se realizó ecográfica hepática a todos los pacientes. La presencia de Sm se estableció en función de los criterios ATP III.

Resultados: La edad media fue de 43,6 ± 11,2 años y el índice de masa corporal (IMC) medio 39 ± 10,7 con 66 mujeres y 79 varones. Las variables que presentaron una asociación significativa con un NAS-score > 5 fueron la circunferencia de la cintura ($p = 0,007$), la

relación TAS/TAD ($p = 0,001$), HOMA - IR ($p < 0,0001$), el IMC ($p = 0,04$), pliegue tricipital ($p = 0,001$), circunferencia braquial ($p = 0,03$) así como el diagnóstico de Sm ($p = 0,04$). Los niveles de leptina fueron significativamente más altos en los paciente con fibrosis hepática avanzada ($39,7 \pm 38,4$ ng/ml vs $75,5 \pm 50,2$; $p = 0,002$) sin observarse diferencias entre los paciente con NAS-score > 5 con respecto a los pacientes con NAS-score < 5 . Los pacientes con NASH-score > 5 presentaron una ecografía positiva para esteatosis hepática con más frecuencia ($p < 0,005$) que los pacientes con una puntuación < 5 . El análisis multivariante reveló que los únicos factores independientes asociados a la presencia de NASH eran el IMC > 30 y la presencia de Sm.

Conclusiones: La presencia de Sm y la obesidad (IMC > 30) son los principales factores independientes asociados a la presencia de EHNA. Los niveles de leptina se asocian en cambio con fibrosis avanzada. Un resultado positivo en la ecografía hepática ayuda a identificar a los pacientes con EHGNA y que requerirán estudios posteriores.

P-74. ESTUDIO DE DAÑO HISTOLÓGICO HEPÁTICO EN PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN NUESTRO MEDIO

M. Jiménez Palacios, L. Rodríguez Martín, L. Monteserín Ron, M. Aparicio Cabezudo, N. Fernández Fernández, D. Joao Matías, N. Reyes Campos, G. Molina Arriero, R. Díez Rodríguez, P. Linares Torres, F. Jorquerá Plaza y J.L. Olcoz Goñi

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) abarca un amplio espectro que oscila desde la esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) hasta la cirrosis. La prevalencia de la EHGNA ha aumentado en los últimos años en nuestro medio asociado a los estilos de vida sedentarios, hábitos dietéticos poco saludables y en relación con patologías del síndrome metabólico como obesidad, I diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) y dislipemias.

Objetivos: Conocer la prevalencia de EHGNA en los sujetos obesos sometidos a cirugía bariátrica en nuestro centro, determinando qué factores se asocian con mayor gravedad de la misma.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo desde junio de 2008 hasta octubre de 2014 registrando todos los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica en nuestro centro. A todos se les realizó una biopsia hepática intraoperatoria. Se estudiaron diferentes variables demográficas, antropomórficas, analíticas e histológicas.

Resultados: Se recogieron 116 pacientes, 82 varones (70%), con una edad media de $48,7 \pm 9,8$ años, un IMC medio de $45,2 \pm 4,7$ kg/m² y un perímetro abdominal medio de $128,0 \pm 10,5$ cm. Todos eran obesos (IMC = 30) y (89,7%) con obesidad extrema (IMC = 40). El 26% tenían DM-2 y el 83% insulinoresistencia (HOMA = 2,5). El 34,5% tenían hipercolesterolemia (colesterol total = 200), con niveles medios de $188,0 \pm 35,9$ mg/dL, el 17,2% con niveles = 220 mg/dL. La concentración de HDL fue inferior a 40 mg/dL en el 25,0% de los pacientes, con niveles medios de $49,3 \pm 12,9$ mg/dL. La concentración de LDL fue > 130 mg/dL en el 23,6% de los sujetos, con unos niveles medios de $112,0 \pm 33,7$ mg/dL. El nivel medio de triglicéridos fue $139,0 \pm 63,7$ mg/dL siendo patológico (TG = 200) en el 15,5% de los estudiados. Biopsia hepática: esteatosis I (43%), II (21,6%), y III (13,8%). El 53,4% tenían inflamación grado 1, 6% grado 2 y el 13,8% grado 3. El 32% balonización grado 1 y 5,2% grado II. Fibrosis: 88% F0, 8,6% F1, 1% F2 y 2,4% F3. Se estableció el diagnóstico histológico de esteatosis en el 48% y de EHNA en el 30%. Los pacientes con EHNA tenían mayor concentración sérica de HDL (45,3 mg/dL) y de TG (159,2 mg/dL), a diferencia con el resto 51,1 mg/dL ($p < 0,027$) y de 130,2 mg/dL ($p < 0,024$), respectivamente. Los pacientes con EHNA presentaban una concentración media de

insulina de 32,1 mIU/L por 20,3 mIU/L en el resto ($p < 0,004$) y un índice HOMA de 10,4 y 5,5 respectivamente ($p < 0,009$).

Conclusiones: La mayoría de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica en nuestro medio presentan alteraciones histológicas en la biopsia hepática, que es normal en solo el 21,6% de los sujetos. Hasta un tercio de los pacientes son diagnosticados de EHNA y se asocian a una importante alteración metabólica consistente en una menor concentración sérica de HDL, una mayor hipertrigliceridemia y un mayor grado de insulinoresistencia, que los pacientes con biopsia normal o esteatosis simple.

Enfermedades colestásicas

P-75. NIVELES SÉRICOS Y EXPRESIÓN HEPÁTICA DE ESCLEROSTINA EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. ASOCIACIÓN CON LOS MARCADORES DEL REMODELADO ÓSEO E INTENSIDAD DE LA COLANGITIS

S. Ruiz-Gaspà^a, L. Gifré^b, N. Guañabens^b, R. Miquel^c, P. Peris^b, A. Monegal^b, M. Dubreuil^a, A. Arias^b y A. Parés^d

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHED). ^bUnidad de Patología Metabólica Ósea, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. ^dUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona.

Introducción y objetivos: La esclerostina, un inhibidor de la vía de Wnt, está implicada en la regulación de osteoblastogénesis y se desconoce su papel en el desarrollo de la patología ósea en la cirrosis biliar primaria (CBP), una enfermedad caracterizada por una baja formación ósea. En consecuencia, se han evaluado los niveles circulantes y la expresión génica y proteica de esclerostina en el hígado de pacientes con esta enfermedad.

Métodos: Se determinaron los niveles séricos de esclerostina en 83 mujeres con CBP (edad: 60 ± 12 años) tratadas con ácido ursodeoxicólico (13-16 mg/kg/d) y 101 mujeres de la misma edad (grupo control). Se determinaron la densidad mineral ósea (DMO) lumbar y femoral, así como los parámetros del metabolismo mineral y remodelación ósea (Ca/P, PTH, 25OHD, PINP, FA ósea, sCTX, NTX y osteocalcina). La expresión génica de esclerostina en el hígado se evaluó en muestras de biopsia hepática de 11 pacientes de CBP y tejido hepático de 5 controles sanos, mediante PCR a tiempo real. La presencia y distribución de la esclerostina se evaluó en cortes de histológicos de hígado de 11 pacientes mediante inmunohistoquímica. La presencia y la gravedad de las lesiones histológicas se evaluaron semicuantitativamente en las mismas muestras de hígado.

Resultados: 77% de los pacientes tenían una DMO baja (22% osteoporosis y el 55% osteopenia). Los pacientes con CBP tenían niveles más altos que esclerostina que los controles ($76,7 \pm 38,6$ vs $32,5 \pm 14,7$ pmol/L, $p < 0,001$). La esclerostina sérica se correlacionó inversamente con los marcadores de formación ósea PINP ($p = 0,05$) y osteocalcina ($p = 0,03$) y de resorción ósea, NTX ($p = 0,01$) y sCTX ($p = 0,03$). Se observó una sobreexpresión del gen de la esclerostina en el tejido hepático de los pacientes con CBP en relación al hígado sano ($2,7 \pm 0,3$ vs hígado sano). La expresión de esclerostina se detectó por inmunohistoquímica en 7 de las 11 muestras de hígado, pero no en los controles, y se observó que se distribuía principalmente en el endotelio de los conductos biliares. La expresión de esclerostina se asoció directamente con la intensidad de la colangitis ($p = 0,02$) e indirectamente con el grado de inflamación lobu-

lar ($p = 0,03$), pero no con el grado de fibrosis ni con el estadio histológico. La expresión génica de esclerostina fue superior en las muestras positivas por inmunohistoquímica ($2,9 \pm 0,4$ vs $2,5 \pm 0,3$, $p: ns$), y particularmente en aquellas con granuloma ($3,6 \pm 0,6$ vs $2,4 \pm 0,2$, $p = 0,02$).

Conclusiones: El incremento en la expresión de esclerostina en el hígado y la asociación con colangitis histológica puede explicar los altos niveles séricos de esta proteína en pacientes con cirrosis biliar primaria, lo que sugiere que la esclerostina podría contribuir en la patogenia de la osteoporosis en esta enfermedad colestática.

P-76. PAPEL DE LA PROTEÍNA ABCG2 EN LA ALTERACIÓN EN LA HOMEOSTASIS MATERNO-FETAL DE ÁCIDOS BILIARES Y PROGESTERONA DURANTE LA COLESTASIS DE LA EMBARAZADA

I.R. Macías^a, M.C. Estiú^b, M.J. Monte^a, M. Moirón^b, L. Rivas^a, E. Lozano^a, T. Rodríguez-Bravo^c, B. Castaño^c, S. Jiménez^c, F. Jiménez^c, R. Al-Abdulla^a y J.G. Marín^d

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

^bHospital Materno Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires, Argentina. ^cHospital Universitario de Salamanca. ^dCIBEREHD.

Introducción: La colestasis intrahepática gestacional (CIG) se caracteriza por prurito y elevación de los niveles de ácidos biliares (ABs) en el suero materno, lo que se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones intrauterinas y perinatales. En la etiopatogénesis multifactorial de la CIG podrían estar implicados los niveles elevados de ABs y de metabolitos sulfatados de progesterona (PMS). Recientemente hemos demostrado que la bomba ABCG2 juega un papel clave en la barrera placentaria a los ABs.

Objetivos: El estudio incluía tres objetivos 1) Calcular la tasa de respuesta de las pacientes a la administración de ácido ursodesoxicólico (AUDC) (900 mg/día) durante una semana; 2) Dilucidar el efecto del tratamiento con AUDC desde el diagnóstico al parto sobre la homeostasis de los ABs y la progesterona en el binomio madre-feto; 3) Analizar el papel de los cambios de expresión de la proteína ABCG2 en las alteraciones encontradas.

Métodos: Se analizaron muestras de gestantes atendidas entre 2009-2013 en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires en Argentina, donde la incidencia de la CIG es más alta que en España. Para el primer objetivo, se reclutaron 35 pacientes con una edad gestacional media de 29,8 semanas al inicio del tratamiento. En el segundo estudio se incluyeron 25 embarazos control y 24 con CIG sin ($n = 9$) o con ($n = 15$) tratamiento con AUDC (900 mg/día) durante un período de 9 a 40 días, que dependía del momento del diagnóstico y de las recomendaciones individuales para cada paciente. Las especies moleculares de ABs y PMS se determinaron por HPLC-MS/MS y la progesterona mediante ELISA. La expresión de ABCG2 se determinó por RT-PCRQ y por inmunofluorescencia.

Resultados: Las pacientes con CIG presentaron niveles séricos de ABs (tauroconjugados > glicoconjugados > no conjugados), progesterona y sus metabolitos sulfatados (sulfato de pregnanolona, sulfato de alopregnanolona y sulfato de epialopregnanolona) superiores a los de las gestantes control. Se encontró una correlación directa entre las concentraciones en suero materno de progesterona y las de sus metabolitos sulfatados. El tratamiento con AUDC fue eficaz en el 77% de las pacientes en las que redujo (> 15%) la acumulación de ABs en la madre, el feto y la placenta. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en los niveles de progesterona y de PMS. Los niveles de expresión (mRNA y proteína) de la bomba ABCG2 se encontraron elevados en las placas de pacientes con CIG. Esta sobre-expresión era potenciada por el tratamiento con AUDC.

Conclusiones: El tratamiento con AUDC durante la CIG reduce la acumulación de ABs en el binomio madre-feto probablemente mediante la mejora de la función hepatobiliar materna pero no mediante la reducción de la producción o el aumento en la eliminación de PMS. Además, el tratamiento con AUDC mejora la barrera placentaria para los ABs y PMS a través de la regulación de uno de los principales actores en esta función, la bomba ABCG2.

Hepatitis víricas

P-77. PÉRDIDA DE HBsAg CON TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TDF) Y PEGINTERFERÓN ALFA-2A (PEG) EN INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB (HCB): RESULTADOS DE UN ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO

M. Buti^a, S. Hoon Ahn^b, X. Ma^c, F.A. Caruncho^d, W. Young Tak^e, M. Elkashab^f, W.L. Chuang^g, F. Tabak^h, R. Mehtaⁱ, J. Petersen^j, E.B. Martins^k, P. Dinh^k, A.C. Corsa^k, P. Charuworn^k, M. Subramanian^k, J.G. McHutchison^k, G.B. Gaeta^l, G.V. Papatheodoridis^m, R. Flisiakⁿ, H. Lik-Yuen Chanⁿ y P. Marcellin^o

^aHospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREhd, Barcelona,

^bDivision of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, Republic of. ^cDrexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, EEUU. ^dNational Institute for Infectious Diseases "Matei Bals", Bucharest, Rumania. ^eKyungpook National University Hospital, Daegu, Corea. ^fToronto Liver Center, Toronto, ON, Canadá. ^gKaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital, Kaohsiung City, Taiwan. ^hUniversity of Istanbul, Istanbul, Turquía. ⁱLiver Clinic, Surat, India. ^jIFI Institute for Interdisciplinary Medicine at the Asklepios Klinik St. George, University of Hamburg, Alemania. ^kGilead Sciences, Foster City, CA, EEUU. ^lViral Hepatitis Unit, Department of Infectious Diseases, Second University of Naples, Naples, Italia. ^mAthens University Medical School, "Hippokration" General Hospital of Athens, Grecia. ⁿMedical University of Bialystok, Bialystok, Polonia. ^oDepartment of Medicine and Therapeutics and Institute of Digestive Disease, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, Hong Kong. ^oHôpital Beaujon, University Paris-Diderot, Clichy, Francia.

Introducción: El porcentaje de pérdida de HBsAg en pacientes con infección crónica por VHB (HCB) tratados con análogos de nucleós(t)idos (ANUCs) o peg-Interferon (PEG) es relativamente bajo. Los resultados de los estudios que comparan la combinación PEG + ANUCs vs PEG sólo no son concluyentes. Presentamos los resultados del análisis a la semana(s) 48 de un ensayo en curso que evalúa TDF + PEG como terapia de combinación.

Métodos: 740 pacientes con HCB sin cirrosis fueron aleatorizados 1:1:1:1 a recibir TDF+PEG x48s (Brazo A); TDF+PEGx16s seguido de TDFx32 s (Brazo B); TDF de forma continua (Brazo C); PEG x48 s (Brazo D). La hipótesis primaria comparaba los porcentajes de pérdida de HBsAg, estimados por el método de Kaplan-Meier, a la s48 para los brazos A vs C, A vs D, B vs C, y B vs D.

Resultados: De 740 pacientes aleatorizados y tratados, 58,4% eran HBeAg(+), edad media 37 años, 74,9% asiáticos con distribución de genotipos VHB (A, B, C, D, E-H) de 8,2%, 27,3%, 42,3%, 20,8% y 1,1%, respectivamente. A la s48, los pacientes que recibieron PEG + TDF tenían pérdida de HBsAg significativamente mayor que los que recibieron TDF o PEG sólos (fig.). El brazo A tuvo porcentajes mayores de seroconversión a anti-HBs (5,9%) vs brazos B (0,6%), C (0%) o D (1,8%). De los sujetos con pérdida de HBsAg, 73% eran HBeAg(+) en el basal con la distribución de genotipos: 31,8%

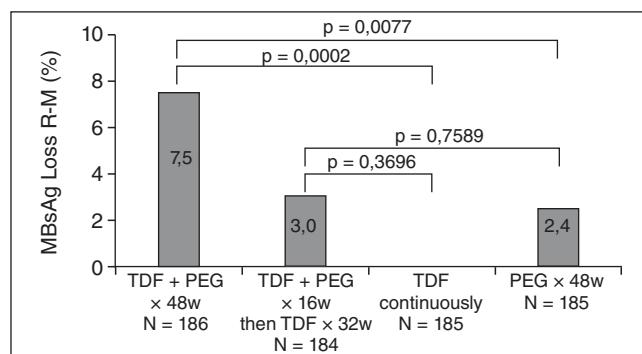


Figura. Proporción de sujetos con pérdida de HBsAg (p-valor que comparan los porcentajes de pérdida de HBsAg, basados en el log-rank test estratificado ajustado para múltiples pruebas).

A, 36,4% B, 18,2% C, y 13,6% D. La pérdida de HBeAg fue también mayor en los brazos que recibieron PEG + TDF (brazo A 24,3%, brazo B 20,2%, brazo C 8,3%, brazo D 12,5%). La supresión de ADN VHB ($\text{ADNVHB} < 15 \text{ UI/ml}$) fue más alta en los brazos con TDF (brazo A 69,2%, brazo B 71,2%, brazo C 60,5%, brazo D 20,8%). No se observaron acontecimientos adversos no esperados en los brazos de combinación.

Conclusiones: Los pacientes con HCB tratados con TDF+PEGx48s alcanzaron porcentajes de pérdida de HBsAg significativamente más altos que cualquiera de los tratamientos solos.

P-78. SOFOSBUVIR MÁS PEGINTERFERON/RIBAVIRINA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C GENOTIPO 1: ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO EN FASES PRECOCES (F2-F3) FRENTA A FASES TARDÍAS DE LA FIBROSIS (F4)

M. Buti^a, R. Domínguez-Hernández^b, I. Oyagüez^b, M. Rueda^c y M.A. Casado^b

^aDepartamento de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^bPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid. ^cDepartamento Médico, Gilead Sciences España.

Introducción y objetivos: En pacientes con hepatitis crónica por virus C, la administración del tratamiento en diferentes fases de la enfermedad se asocia con variaciones en la efectividad de la terapia. El objetivo del estudio fue realizar un análisis coste-efectividad comparando la terapia con sofosbuvir combinado con peginterferon/ribavirina (SOF/PEG-IFN/RBV) en pacientes con genotipo 1 no tratados previamente (edad media: 52 años) con diferentes grados de fibrosis hepática (F2-F3 versus F4), desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Métodos: Se desarrolló un modelo de Markov con diez estados de salud para estimar costes y resultados en salud (años de vida ganados-AVG y años de vida ajustados por calidad-AVAC) en toda la vida del paciente, de dos estrategias de tratamiento: terapia con SOF/PEG-IFN/RBV en fases precoces de la enfermedad (fibrosis leve-moderada, F2-F3) o en fases tardías (cirrosis compensada, F4). La eficacia fue medida como respuesta virológica sostenida (RVS) a las 12 semanas de finalización del tratamiento (basada en datos del estudio NEUTRINO). Las probabilidades anuales de transición, los costes del manejo de la enfermedad y las utilidades se obtuvieron de la literatura. Se consideraron solo costes directos (farmacológicos y de manejo de la enfermedad por estados de salud). El coste farmacológico de SOF/PEG-INF/RBV para 12 semanas de tratamiento se calculó con los precios de venta del laboratorio, aplicando la deducción obligatoria por RD 8/2010 correspondiente. Los costes se expresaron en euros (€) 2014. Se aplicó una tasa de descuento

del 3% anual en los costes y resultados en salud. Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP).

Resultados: El inicio de la terapia SOF/PEG-IFN/RBV en fases precoces de la fibrosis (F2-F3) fue más efectiva (19,12 AVG y 14,14 AVAC) que el retraso en la administración del tratamiento en F4 (16,36 AVG y 9,27 AVAC). En una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, SOF/PEG-IFN/RBV administrado en F2-F3 podría evitar 66 casos de cirrosis descompensada, 60 casos de carcinoma hepatocelular y 4 trasplantes hepáticos en comparación con el retraso del tratamiento en pacientes F4. El coste total de la terapia con SOF/PEG-IFN/RBV en F2-F3 (56.012,51€) fue menor que la administración en pacientes F4 (61.767,92€). Por tanto, administrar el tratamiento en F2-F3 frente a F4 fue una estrategia dominante (más efectiva y con menor coste). En el ASP, la administración de SOF/PEG-IFN/RBV en fases precoces de la fibrosis, permaneció dominante en el 100% de las simulaciones.

Conclusiones: Comparada con la administración de SOF/PEG-IFN/RBV en fases tardías (F4) de la enfermedad, la terapia en fases precoces (F2-F3) redujo la incidencia de nuevos casos de complicaciones de la enfermedad hepática y se asoció con un ahorro en costes para el SNS en pacientes con genotipo 1 no tratados previamente con hepatitis crónica por virus C.

P-79. EFICACIA DE ENTCAVIR Y TENOFOVIR EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REGISTRADOS EN LA PLATAFORMA CIBERHEP

D. Tabernero^{a,b}, M. Riveiro-Barciela^b, F. Rodríguez-Algarra^c, J.L. Calleja^d, J.M. Sánchez-Tapias^{a,e}, M.L. Manzano^f, V. Moreira^g, J. Crespo^h, B. Piquerasⁱ, J.M. Pascasio^j, J.C. Erdozain^k, C.M. Fernández^l, A. Aguirre^m, F. Geaⁿ, E. Suárez^o, M. Rivero^o, M. Fernández-Bermejo^o, D. Moreno^q, R. Louvriex^r, P. Sánchez-Pobre^s, B. de Cuenca^t, J.J. Moreno^u, M. Buti^{a,b} y Grupo colaborativo de la base de datos CIBERHEP CIBERehd-AEEH^y

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^cDepartamento de Telemática, Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona. ^dHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ^eHospital Clínico de Barcelona. ^fHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^gHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^hHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁱHospital Universitario de Fuenlabrada. ^jHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^kHospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. ^lHospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón. ^mHospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. ⁿHospital Universitario La Paz, Madrid. ^oHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^pHospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey. ^oHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^qHospital Universitario de Móstoles. ^rHospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. ^sHospital Clínico San Carlos, Madrid. ^tHospital Infanta Cristina, Parla. ^uHospital General de Segovia, Segovia.

Introducción: Existen pocos datos sobre la eficacia del tratamiento con entecavir (ETV) y tenofovir (TDF) en pacientes caucásicos previamente tratados con otros antivirales orales (NUCs), en práctica clínica real. Se han analizado los datos de la plataforma CIBERHEP para comparar la eficacia de ETV y TDF en este grupo de pacientes.

Métodos: En octubre de 2014 CIBERHEP disponía de datos de 494 pacientes previamente tratados con NUCs, 132 de los cuales recibieron ETV y 411 TDF en monoterapia o combinación con otros antivirales a lo largo de su seguimiento. Se excluyeron los pacientes coinfectados, trasplantados, en tratamiento inmunosupresor, con hepatocarcinoma al inicio del tratamiento y con datos basales insuficientes.

Características demográficas y basales de los pacientes				
	Total	Entecavir	Tenofovir	Valor p
N	318	88	267	
Edad (mediana, rango años)	48 (24-87)	50,5 (24-82)	48 (27-87)	NS
Varones (n, % total de cada grupo)	236 (74,2%)	65 (73,9%)	199 (74,5%)	NS
Etnia caucásica (n, % total de cada grupo)	283 (89,0%)	85 (96,6%)	234 (87,6%)	0,016
HBeAg				
Positivo (n, % total de cada grupo)	58 (18,2%)	20 (22,7%)	48 (18,0%)	NS
Negativo (n, % total de cada grupo)	222 (69,7%)	61 (69,3%)	184 (68,9%)	
ALT (mediana, rango UI/L)	32 (8-1.106)	39 (8-568)	31 (8-1.106)	0,009
ADN-VHB				
Total de cada grupo (mediana, rango logUI/mL)	3,0 (1-9,5)	3,6 (1-9,2)	2,5 (1-9,5)	0,001
Pacientes > 2.000 UI/ml (mediana, rango logUI/mL)	4,9 (3,3-9,5) (n = 129)	5,0 (3,3-9,2) (n = 48)	4,9 (3,3-9,5) (n = 95)	NS
Cirrosis (n, % total de cada grupo)	32 (10,1%)	7 (8,0%)	26 (9,7%)	NS
Duración del seguimiento				
Total de cada grupo (mediana, rango semanas)	160,1 (7,1-518,3)	190,1 (9,0-518,3)	154,6 (7,1-401,3)	0,029
Pacientes ADN-VHB > 2.000 UI/ml (mediana, rango semanas)	185,5 (7,1-401,3) (n = 129)	200,0 (16-349,6) (n = 48)	177,9 (7,1-401,3) (n = 95)	NS
Anterior a ETV o TDF* (mediana, rango semanas)	167,1 (15,7-867,1) (n = 101)	165,1 (15,7-867,1) (n = 85)	165,4 (15,7-736,9) (n = 25)	NS
MELD (mediana, rango)	6,8 (6,4-25,8)	7,3 (6,4-19,7)	6,7 (6,4-25,6)	NS

NS: no significativo. *El seguimiento anterior ha sido calculado en los pacientes en los que se había registrado el seguimiento previo a entecavir o tenofovir.

Resultados: La tabla resume las características basales de los 318 pacientes incluidos, 88 tratados con ETV y 267 con TDF. De los pacientes con ADN-VHB basal > 2.000 UI/ml de ambos grupos (tabla), 38 tratados con ETV (79,2%) y 86 con TDF (90,5%) alcanzaron niveles < 69 UI/ml durante el seguimiento ($p = 0,059$), en 26,1 (8,9-307,7) y 23,1 (4-184,7) semanas respectivamente ($p = ns$). 3 pacientes HBeAg+ tratados con ETV (15%) y 10 con TDF (20,8%) perdieron el HBeAg durante el seguimiento ($p = ns$), en 63,4 (57,1-161) y 140,9 (20,9-224,1) semanas respectivamente ($p = ns$). Ningún paciente perdió el HBsAg. Durante el seguimiento 4 pacientes (1,3%) desarrollaron hepatocarcinoma tras 40,4 (17,3-271,7) semanas de seguimiento, 3 en tratamiento con TDF y 1 en tratamiento combinado con ETV + TDF.

Conclusiones: En pacientes previamente tratados con NUCs, el cambio a TDF se asocia a una mayor supresión de la replicación viral. La tasa de pérdida de HBeAg es similar entre ETV y TDF.

P-80. SIMEPREVIR (TMC435) WITH PEGINTEFERON/ RIBAVIRIN FOR TREATMENT OF CHRONIC HCV GENOTYPE 1 INFECTION IN EUROPEAN PATIENTS WHO RELAPSED AFTER PREVIOUS INTERFERON-BASED THERAPY: THE PROMISE TRIAL

X. Forns^a, E. Lawitz^b, S. Zeuzem^c, E.J. Gane^d, J.P. Bronowicki^e, P. Andreone^f, A. Horban^g, A.S. Brown^h, M. Peetersⁱ, O. Lenz^j, S. Ouwerkerk-Mahadevan^j, G. de la Rosa^k, R. Kalmeijer^l and M. Beumont-Mauviel^l

^aLiver Unit, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and 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, USA. ^cJ.W. Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany. ^dAuckland Hospital Clinical Studies Unit, Auckland, New Zealand. ^eINSERM U954, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France. ^fDipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, University of Bologna, Bologna, Italy. ^gMedical University of Warsaw, Wolska, Warsaw, Poland. ^hImperial College Healthcare NHS Trust, London, UK. ⁱJanssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium. ^jJanssen Research & Development, Beerse, Belgium. ^kJanssen Global Services, LLC, Titusville, NJ, USA. ^lJanssen Research & Development, Titusville, NJ, USA.

Introduction and objectives: Simeprevir (SMV) is a one pill, once-daily (QD), oral HCV NS3/4A protease inhibitor. PROMISE was a randomised, double-blind, Phase III trial evaluating SMV plus peginterferon a-2a/ribavirin (PR) vs placebo (PBO)/PR in genotype (GT)1 HCV patients who relapsed after previous interferon-based therapy. Efficacy and safety data from PROMISE are presented for European patients.

Methods: Patients received SMV 150 mg QD (12 wks) with PR (24 or 48 wks; based on response-guided therapy), or PBO (12 wks) plus PR (48 wks). Patients were stratified by HCV GT1 subtype and IL28B GT. Primary efficacy endpoint: sustained virological response at 12 wks (SVR12).

Results: 274/393 (69.7%) patients were European (male 64.6%, white 97.8%, HCV GT1a/1b 29.2/70.4%, IL28B CC/CT/TT 22.6/65.3/12.0%, METAVIR F3/F4 14.7/14.0%); 18.5% of European HCV GT1a patients had Q80K. SVR12 was higher with SMV/PR versus PBO/PR in the European population overall and by patient subgroup [table]. 173/184 SMV/PR patients (94.0%) were eligible for

Rates of sustained virological response at 12 wks (SVR12)		
SVR12, n/N (%)	SMV/PR	PBO/PR
All patients	206/260 (79.2*)	49/133 (36.8)
All European patients	161/184 (87.5*)	40/90 (44.4)
Patients who met RGT criteria	157/173 (90.8)	n/a
IL28B genotype CC	38/41 (92.7)	13/21 (61.9)
IL28B genotype CT	106/121 (87.6)	25/58 (43.1)
IL28B genotype TT	17/22 (77.3)	2/11 (18.2)
HCV GT 1a	52/59 (88.1)	8/22 (36.4)
HCV GT 1a with Q80K	6/8 (75.0)	4/7 (57.1)
HCV GT 1a without Q80K	45/50 (90.0)	4/15 (26.7)
HCV GT 1b	109/125 (87.2)	32/68 (47.1)
METAVIR score F0-F2	105/119 (88.2)	34/70 (48.6)
METAVIR score F3	26/30 (86.7)	2/9 (22.2)
METAVIR score F4	23/27 (85.2)	3/10 (30.0)

*p < 0.001 vs PBO/PR; RGT: response-guided therapy.

24wks PR; 90.8% of these patients achieved SVR12. 81.5% of SMV/PR- and 3.4% of PBO/PR-treated patients achieved rapid virological response. On-treatment failure (3.3% vs 20.0%) and viral relapse rates (11.9% vs 43.5%) were lower with SMV/PR versus PBO/PR. In the SMV/PR arm (Wks1-12), most common AEs included fatigue, headache and influenza-like illness. Most were Grade 1/2 (Grade 3/4, 19.6%); no AEs resulted in SMV withdrawal. SAEs possibly related to SMV were infrequent (1.1%). No fatal AEs occurred.

Conclusions: SMV confers clinical benefit and is generally well tolerated in European HCV GT1-infected patients.

Acknowledgements: This study was supported by Janssen Research & Development, Beerse, Belgium.

P-81. ONCE-DAILY SIMEPREVIR (TMC435) WITH PEGINTERFERON/RIBAVIRIN IN TREATMENT-NAÏVE OR TREATMENT-EXPERIENCED CHRONIC HCV GENOTYPE 4-INFECTED PATIENTS: SVR12 RESULTS OF A PHASE III TRIAL

C. Moreno^a, C. Hezode^b, P. Marcellin^c, S. Bourgeois^d, S. Francque^e, D. Samuel^f, F. Zoulim^g, J.D. Grange^h, U. Shuklaⁱ, O. Lenz^j, S. Ouwerkerk-Mahadevan^j, M. Peeters^k, M. Beumont-Mauviel^l and W. Jessnerⁱ

^aULB Hôpital Erasme, Brussels, Belgium. ^bHôpital Henri Mondor, Créteil, France. ^cHôpital Beaujon, Clichy, France. ^dZNA Campus Stuivenberg, Antwerp, Belgium. ^eUZ Antwerpen, Antwerp, Belgium. ^fHôpital Paul-Brousse, Villejuif, France. ^gHôpital de la Croix Rousse, Lyon, France. ^hHôpital Tenon, Paris, France.

ⁱJanssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium. ^jJanssen Research & Development, Beerse, Belgium.

Introduction and objectives: Simeprevir (SMV) is a one pill, once-daily (QD) HCV NS3/4A protease inhibitor with antiviral activity against HCV genotype (GT) 1 and 4 infection. We present SVR12 results from RESTORE, a Phase III, multicentre, uncontrolled, open-label study evaluating SMV+peginterferon-a-2a/ribavirin (PR) in

treatment-naïve/-experienced patients with chronic HCV GT4 infection (NCT01567735).

Methods: Treatment-naïve patients and relapsers received SMV 150 mg QD + PR (12 weeks), followed by PR alone (12/36 weeks), using response-guided therapy (RGT) criteria. Prior non-responder patients received SMV 150 mg QD + PR (12 weeks), followed by PR (36 weeks). Primary efficacy endpoint: SVR12.

Results: 107 patients received treatment (male, 78.5%; median age, 49 years; Black, 28.0%; METAVIR F4, 28.8%; IL28B non-CC, 92.5%; GT4a/4d/4 other, 42.5/23.6/33.9%; treatment-naïve, n = 35; relapsers, n = 22; partial responders, n = 10; null-responders, n = 40). SVR12 and other virologic response parameters are summarized (Table). Among METAVIR F4 patients, 46.7% and 62.1% achieved SVR12 and RVR, respectively. SVR12 rates in IL28B CT and TT patients were 65.6% and 59.5%, while 65.5% and 62.2% had RVR, respectively. Among those meeting RGT criteria, no patients experienced on-treatment failure and 3 patients experienced viral relapse (treatment-naïve, n = 2; relapsers, n = 1). Adverse events (AEs, Weeks 1-12) were mainly grade 1/2. Serious AEs were infrequent (5 patients [4.7%]; no deaths) and considered unrelated to SMV. Most frequent (> 30% of patients) AEs included influenza-like illness, asthenia and fatigue.

Conclusions: SMV 150 mg QD (12 weeks + PR) was well tolerated and effective in HCV GT4-infected patients, consistent with previous observations in HCV GT1-infected patients.

Acknowledgements: This study was supported by Janssen Research and Development, Beerse, Belgium.

P-82. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA CON TELAPREVIR EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1. LA EDAD AVANZADA NO ES UN FACTOR PREDICTIVO NEGATIVO DE RESPUESTA VIROLÓGICA

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

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Valdecilla-IDIVAL, Santander. ^cHospital General de Valencia. ^dHospital La Fe-CIBERehd, Valencia. ^eSección de Hepatología, Hospital del Mar, Barcelona. ^fGrupo Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia. ^gUnidad de Hepatología, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, ^hUnidad de Hepatología, Hospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ⁱHospital Puerta de Hierro-CIBERehd, Majadahonda. ^jUnidad de Hepatología, Hospital de Toledo. ^kUnidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínico de Barcelona. ^lServicio de Gastroenterología, Hospital del Tajo, Aranjuez. ^mServicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro, Logroño. ⁿDepartamento de Hepatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid. ^oServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona, ^pHospital Universitari Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^qCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHED). ^rHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^sServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos. ^tUnidad de Hepatología, Hospital Universitario de Alcorcón. ^vServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León. ^wServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^xHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^yServicio de Aparato Digestivo, Hospital Comarcal de Laredo.

^xDepartamento de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Objetivos: Analizar la eficacia y la seguridad de la triple terapia basada en telaprevir (TTT) en pacientes de edad avanzada.

Métodos: Estudio multicéntrico (23 hospitales) y observacional. Se incluyeron 582 pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 (67% de varones), 214 con fibrosis moderada (F2) y 368 con fibrosis avanzada. (F3: 148; F4: 220). Los pacientes fueron categorizados de acuerdo con su edad en el momento del inicio del tratamiento: grupo A (398 pacientes menores de 60 años), grupo B, (98 pacientes de 60 a 65 años) y grupo C (86 pacientes mayores de 65 años, incluyendo 14 mayores de 70 años). Se excluyeron los pacientes co-infectados con VIH, carcinoma hepatocelular y trasplantados hepáticos.

Resultados: Tanto la carga viral, como el subtipo viral, el genotipo de la IL28b y el tipo de respuesta previa, fueron similares en todos los grupos de edad. La posibilidad de obtener una carga viral negativa en las semanas 4 (63,8 vs 65,3% vs 58,1%), 12 (84,1% vs 80,6% vs 76,7%; p: ns) y una respuesta rápida completa (59,7% vs 62,2% vs 55,8%; p: ns) fue similar en los grupos A, B y C respectivamente. De igual forma, la RVS en la semana 12 fue similar en los tres grupos (77,8% vs 77,1% vs 68,2% en los grupos A, B y C respectivamente). De igual forma, los resultados fueron independientes de la edad de los pacientes cuando se estratificaron por edad, sexo, tipo de respuesta previa o estadio de fibrosis. Las únicas variables que se asociaron de forma independiente a la RVS12 fueron la existencia de una fibrosis moderada (p = 0,014; OR: 1,61, IC95% 1,06-2,46) y el tratamiento de pacientes recaedores (p < 0,0001; OR: 2,43, IC95% 1,56-3,70). No observamos relación con la edad, características bioquímicas o hematológicas, carga viral, genotipo del VHC o genotipo de la IL28B. Con respecto a la seguridad, de forma global, las complicaciones fueron más frecuentes en los pacientes de mayor edad (70,7% vs 75,9% vs 85,7%, p = 0,006). De forma específica, la anemia (50,4% vs 69,6% vs 74,6%, p < 0,0001), la necesidad de disminuir la dosis de RBV (p < 0,0001), la necesidad de administración de EPO (p < 0,0001) y la necesidad de trasfusión (p < 0,0001) fueron superiores en los pacientes de más edad. El tratamiento se suspendió de forma prematura en 132 (22%); 58 (10%) por efecto adverso; 32 (7%) por regla de parada; y 32 (5%) por rebote virológico. La probabilidad de suspensión precoz del tratamiento fue similar en todos los grupos de edad, aunque la suspensión por efectos secundarios fue más frecuente en los pacientes de mayor edad (10,8% vs 8,6% vs 21,5%; p = 0,01).

Conclusiones: Este estudio multicéntrico demuestra que la eficacia la TTT es independiente de la edad de los pacientes tratados. Los efectos secundarios fueron más frecuentes en los pacientes de mayor edad. Estos resultados son, probablemente extrapolables, a otros regímenes terapéuticos que combinen PEGIFN y RBV con un agente antiviral directo.

P-83. ANÁLISIS FILOGENÉTICO DE UN BROTE EPIDÉMICO DE HEPATITIS AGUDA C EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH POR SECUENCIACIÓN MASIVA

N. Caro-Pérez^a, M. Martínez-Rebollar^b, J. Gregori^{c,d}, J. Quer^c, P. González^a, M. Gambato^a, H. Visser^b, J.I. Esteban^c, J. Mallolás^b, X. Forns^a, M. Laguno^b y S. Pérez del Pulgar^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

^bServicio de Infecciones, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.

^cLaboratorio de Enfermedades Hepáticas, Vall

^dHebron Institut de Recerca-Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona.

^aRoche Diagnostics S.L., Sant Cugat del Vallès.

Introducción: Estudios recientes demuestran que durante los últimos años se ha producido un aumento significativo en la incidencia de la hepatitis aguda C en hombres que practican sexo con

hombres (HSH) infectados por el VIH. Este aumento se atribuye a varios factores como la existencia de una mayor carga viral del VHC en sangre y en semen, prácticas sexuales con mayor riesgo de daño en las mucosas, un número superior de compañeros sexuales, presencia concomitante de una enfermedad ulcerativa de transmisión sexual y al uso de drogas recreativas vasodilatadoras.

Objetivos: Investigar la dinámica de transmisión del VHC en un brote epidémico de hepatitis aguda C en pacientes HSH seropositivos para el VIH en Barcelona.

Métodos: Entre los años 2008 y 2013, se diagnosticaron 113 casos de hepatitis aguda C en pacientes infectados por el VIH en el Servicio de Infecciones del Hospital Clínic de Barcelona. El análisis filogenético se realizó en un total de 71 pacientes, de los cuales se obtuvo una muestra de suero en el momento del diagnóstico y se amplificó un fragmento de la región NS5B del VHC. La secuenciación masiva se llevó a cabo utilizando la plataforma 454 GS Junior de Roche. Para definir la posible red de transmisión, se construyeron árboles filogenéticos y mapas de escalado multidimensional a partir de las matrices de distancia genética (Da).

Resultados: En el momento del diagnóstico de la hepatitis aguda C, todos los pacientes incluidos en el estudio estaban recibiendo tratamiento antirretroviral combinado. La carga viral del VIH era indetectable en 56 pacientes (78%) y el recuento promedio de células CD4 era de 940 células/uL. La carga viral del VHC era de 5,95 Log UI/mL (rango 3,81-6,99). De los 51 pacientes que recibieron terapia antiviral con pegIFN y ribavirina, 34 (67%) alcanzaron una respuesta virológica sostenida. La prevalencia de los genotipos del VHC fue: 4d 51% (n = 36), 1a 41% (n = 29), 1b 7% (n = 5) y 3a 1% (n = 1). El análisis filogenético mostró la existencia de al menos 13 grupos monofiléticos: 5 de genotipo 1a, 2 de genotipo 1b y 6 de genotipo 4d. Asimismo, el análisis molecular mostró que las distancias genéticas entre los virus de genotipo 4d (Da 5,42) eran significativamente menores que las de los subtipos 1a (Da 18,50, p < 2,2 × 10⁻¹⁶) y 1b (Da 15,25, p < 1,1 × 1⁻⁶). Este resultado podría sugerir la existencia de una fuente de infección única para el genotipo 4d y diferentes fuentes para los subtipos 1a y 1b.

Conclusiones: La infección por el VHC se extiende rápidamente en el colectivo de HSH coinfectados con el VIH a través de una red de transmisión local en Barcelona. La implementación de campañas informativas y medidas preventivas, junto con el tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa permitirá desarrollar estrategias para reducir la transmisión del VHC en estos grupos de alto riesgo.

P-84. UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN REPETIDA DE LOS MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS PARA EVALUAR LA PROGRESIÓN DE LA HEPATITIS CRÓNICA C

S. Lens, J.E. Hernández, M. Bonacci, Z. Mariño, M.C. Londoño, M. Gambato, J.M. Sánchez-Tapias y X. Forns

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

Introducción: La elastografía de transición (ET) y los marcadores serológicos no invasivos de fibrosis (MNIF) permiten estimar el grado de enfermedad hepática en la hepatitis crónica C (HCC).

Objetivos: Evaluar la utilidad y el valor pronóstico de las mediciones repetidas de ET y MNIF (Forns, APRI y FIB-4) durante el seguimiento de pacientes con HCC sin cirrosis.

Métodos: Se analizaron los datos clínicos-analíticos de pacientes no cirróticos con mediciones repetidas de ET desde el 2004 (sexo, edad, IMC, alcohol, diabetes, IL28, genotipo (G), tratamiento antiviral, MNIF). Se excluyeron pacientes con otras causas de hepatopatía o coinfectados. Se consideraron como eventos clínicos el desarrollo de cirrosis (CH), de hepatocarcinoma (CHC), trasplante (TH) y muerte hasta el 2014.

Resultados: Se incluyeron 696 pacientes no cirróticos [(51% varones, edad mediana 47 años, G1 80%, IL28B CT/TT 70% y ET basal 6,5 kPa (P25-P75 5,4-8,3)]. El 41% presentaban un ET basal = 7 kPa. La mediana de seguimiento fue de 6,4 años (P25-P75 5-7), el 35% permanecieron sin tratamiento antiviral mientras que el 37% fueron no respondedores y un 28% presentaron respuesta virológica sostenida (RVS). 68 pacientes desarrollaron CH (definida por criterios diferentes del ET), 7 CHC, 1 TH y 2 murieron. A los 3 años se obtuvo una nueva evaluación de ET y MNIF en 547 pacientes (78%). Se censuraron los pacientes con RVS o CH. Se calculó el Delta ET (DET = ET seguimiento - ET basal/años seguimiento). El DET medio fue 0,03 kPa/año en toda la cohorte, 0,63 en los que desarrollaron CH y 0,02 en los que no la presentaron ($p < 0,001$). En la regresión de Cox, las variables asociadas al desarrollo de CH/CHC fueron: mayor FIB-4 (1,7 [1,3-2,2]), ET basal = 7kPa (6,5 [3,2-14]) y DET superior a la media (4 [2-7,7]). La combinación de ET basal y DET resultó excelente (AUROC de 0,88) para predecir el desarrollo de cirrosis. Esta AUROC fue significativamente superior a las obtenidas con los valores basales de ET, Forns, FIB-4 y APRI (0,79, 0,74, 0,71 y 0,67, respectivamente ($p < 0,001$)). En los 528 pacientes (76%) en que se obtuvo una nueva medición de ET a los 5 años de seguimiento, el DET medio fue de 0,05 kPa/año, lo que sugiere una escasa progresión de la fibrosis hepática en la mayoría de los casos.

Conclusiones: Una gran proporción de los pacientes con hepatitis C no presentan progresión de la enfermedad a medio plazo. La evaluación dinámica de ET es una herramienta útil como marcador pronóstico en pacientes con hepatitis C crónica. Los pacientes con ET basal ≥ 7 kPa y aumento del DET durante el seguimiento presentan mayor riesgo de presentar cirrosis o sus complicaciones.

P-85. LA QUERCETINA INHIBE LA REPLICACIÓN Y EL ENSAMBLAJE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C, MODULA LA CAPACIDAD INFECTIVA Y LOS NIVELES DE ARN VIRAL

A. Rojas^a, S. Clement^b, J.A. del Campo^a, M. Lemasson^c, M. García-Valdecasas^a, A. Gil-Gómez^a, I. Ranchall^a, L. Rojas^a, J. Bautista^d, A.R. Rosenberg^e, F. Negro^b y M. Romero-Gómez^a

^aUnidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

^bDivision of Clinical Pathology, University Hospital, Geneve, Suiza. ^cHepatitis C Virology, University Paris Descartes, Paris, Francia. ^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia.

Introducción y objetivos: El ciclo de vida del virus de la hepatitis C (VHC) se compone de diversas etapas: (i) entrada de las partículas virales, (ii) traducción de proteínas, (iii) replicación de genoma viral en la cual NS3 juega un papel esencial, y (iv) ensamblaje de la particular viral infecciosa, donde la co-localización de la proteína core y las gotas lipídicas ocurre por acción de la diacilglicerol aciltransferasa-1 (DGAT1). Previamente hemos demostrado que la quercetina impide la co-localización de core con las gotas lipídicas, inhibiendo la replicación del VHC (Rojas et al., AASLD 2013). El objetivo de este estudio es evaluar la quercetina como fármaco antiviral y definir aún más su mecanismo (s) en el ciclo de vida del virus de la hepatitis C.

Métodos: Las células Huh7.5 fueron cultivadas en medio DMEN suplementado con FBS 10%, antibióticos, L-glutamina y aminoácidos no esenciales. Los hepatocitos primarios se aislaron de pacientes con serología negativa para VHC/VHB y se cultivaron según lo descrito por Podevin en 2010, ambas se infectaron con JFH1 (1Moi) y fueron tratadas con quercetina 50 µM. La actividad de NS3 in vitro fue determinada mediante el kit SensoLyte® 520 HCV Protease Assay, y para analizar la actividad DGAT nos basamos en el protocolo descrito previamente por McFie y cols. (2011). El ARN viral del sobrenadante, fue cuantificado por la técnica COBAS® TaqMan® HCV

Test v2.0. La capacidad infectiva de las partículas virales tratadas se determinó tras la infección de células naïve y el ARN-VHC intracellular mediante rt-PCR.

Resultados: La quercetina a dosis 50 µM disminuyó la actividad de NS3, in vitro, un $45,4 \pm 1,15\%$ respecto al control (DMSO). La infección por JFH1 incrementó la actividad de DGAT total de forma significativa ($p = 0,015$) y fue inhibida un $63,6 \pm 2,93\%$ ($p = 0,012$) tras la infección y tratamiento con quercetina 50 µM. Tras 72 horas de tratamiento, el ARN-VHC en el sobrenadante disminuyó hasta un $60 \pm 26,7\%$ ($p < 0,05$) respecto a la infección por JFH-1 (1MOI). La capacidad infectiva de JFH1 fue modificada tras el tratamiento con quercetina, observando solo un 18% de células infectadas Huh7.5 y un 40% de hepatocitos primarios. Tras el tratamiento con quercetina los niveles de ARN-VIRAL intracelular disminuyeron en Huh7.5.1 y hepatocitos primarios respectivamente (Huh7.5.1: 39% y hepatocitos primarios: 24%).

Conclusiones: La quercetina modula la replicación y el ensamblaje viral mediante la inhibición de la actividad NS3 y de DGAT. Disminuye los niveles de ARN viral a nivel intracelular y extracelular interfiriendo en la capacidad infectiva del virus. Por lo tanto, la actividad antiviral de este flavonoide es prometedora, actuando sobre mecanismos tanto virales como del propio huésped.

P-86. LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA DETERIORAN LA FUNCIÓN RENAL EN LOS PACIENTES INMUNOCOMPETENTES INFECTADOS POR VHC

C. Fernández Carrillo^a, J.M. Pascasio Acevedo^b, M. Prieto Castillo^c, J.L. Montero^d, J. Crespo García^e, I. Fernández Vázquez^f, S. Lens García^g, J. García Samaniego^h, M. Romero Gómezⁱ, J. Turnes^j, J.J. Moreno^k, E. Llop^l, C. Serrano^a, M. Buti^l y J.L. Calleja Panero^a

^aHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Madrid. ^bHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cHospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. ^dHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^eHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^fHospital Gregorio Marañón, Madrid. ^gHospital Clínic de Barcelona. ^hHospital Carlos III/La Paz, Madrid. ⁱHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^jComplejo Hospitalario de Pontevedra. ^kHospital General de Segovia. ^lHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona.

Introducción y objetivos: Los inhibidores de la proteasa (IP) han supuesto un hito en el tratamiento del VHC en los últimos años. Numerosos estudios de eficacia y seguridad en práctica clínica real han mostrado algunos factores de riesgo importantes para sufrir efectos adversos, especialmente en pacientes cirróticos. Sin embargo, la función renal en pacientes cirróticos y no cirróticos se ha estudiado muy poco hasta la fecha. En el presente trabajo presentamos uno de los primeros estudios que investigan el papel de los IP en la función renal de pacientes inmunocompetentes infectados por el VHC.

Métodos: Se seleccionaron 655 pacientes G1 que recibieron boceprevir (BVR) o telaprevir (TVR) del Registro HepatiC. Los criterios de selección incluyeron cualquier estadio de fibrosis. Se excluyeron pacientes trasplantados y en lista de trasplante. Se determinaron los niveles de creatinina sérica (CS) y el filtrado glomerular (FGe) (estimado con MDRD-4), así como determinadas variables que pueden afectar a la función renal. El deterioro clínicamente significativo se definió como CS = 1, GF < 80 o GF < 60 mL/min/1,72 m².

Resultados: La fibrosis avanzada era predominante en nuestra cohorte (F3, 31%; F4, 55%), aunque también había representados estadios menos avanzados (F0-1, 5%; F2, 9%). En líneas generales, la CS y FGe mostraron una evolución similar al evaluar relaciones con otras variables relacionadas con la función renal. Los niveles medianos de la misma disminuyeron significativamente al recibir

IP, recuperándose tras su suspensión (descenso 12%, $p < 0,005$), independientemente del estadio de fibrosis. Sin embargo, un FGe < 80 mL/min/1,72 m² durante el tratamiento se asoció a descompensación clínica en los pacientes cirróticos ($p = 0,035$). En el análisis de supervivencia, BVR mostró un tiempo hasta deterioro renal clínicamente significativo ligeramente más largo que TVR (39 vs 34 semanas, $p = 0,003$). Esto implicó una frecuencia más baja de deterioro clínicamente significativo de la función renal que se mantuvo durante el tratamiento (31% vs 40%, $p = 0,020$). Aunque el análisis multivariado demostró que el deterioro clínicamente relevante de la función renal se asociaba con variables que influyen sobre el estado pretratamiento como el sexo (OR: 2,28; IC95%: 1,55-3,35), la edad (OR: 3,03; IC95%: 2,01-4,55), niveles de albúmina basal (OR: 1,64; IC95%: 1,04-2,58) y enfermedad cardiovascular (OR: 1,62; IC95%: 1,03-2,57), aún había una asociación independiente para el tratamiento con IP (OR: 1,63; IC95%: 1,13-2,35).

Conclusiones: Aunque los IP de primera ola tienen un metabolismo fundamentalmente hepático, demostramos que también hay un impacto en la función renal que podría ser importante en cirróticos. BVR mostró un riesgo ligeramente menor de deterioro clínicamente significativo. La función renal se debería vigilar en pacientes tratados con IP si tienen factores de riesgo específicos.

P-87. EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B ES SEGURO, SE TOLERA BIEN Y ESTÁ ASOCIADO A RESPUESTA VIROLÓGICA MANTENIDA SIN RESISTENCIAS: RESULTADOS A 8 AÑOS DE DOS ENSAYOS DE FASE 3

M. Buti^a, E.J. Gane^b, R. Flisiak^c, H.N. Trinh^d, J. Petersen^e, S. Gurel^f, K.D. Kaitag^g, I.A. Kotzev^h, N. Tsaiⁱ, J.F. Flaherty^j, R.E. Aguilar Schall^k, K.M. Kitrinos^l, M. Subramanian^j, J.G. McHutchison^j, J. George^k, H.L. Janssen^l y P. Marcellin^m

^aHospital Universitari Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^bAuckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda. ^cMedical University of Bialystok, Bialystok, Polonia. ^dSan Jose Gastroenterology, San Jose, CA, EEUU. ^eAsklepiosklinik St. Georg, University of Hamburg, Alemania. ^fUludag Universitesi Tip Fakultesi, Bursa, Gorukle, Turquía. ^gUniversity of Manitoba, Winnipeg, MB, Canadá. ^hUniversity Hospital Sveta Marina, Varna, Bulgaria. ⁱQueens Medical Center, University of Hawaii, Honolulu, HI, EEUU. ^jGilead Sciences, Foster City, CA, EEUU. ^kStorr Liver Unit, Westmead Millennium Institute, Westmead Hospital, Sydney, NSW, Australia. ^lUniversity of Toronto, Toronto, ON, Canadá. ^mHôpital Beaujon, Clichy, Francia.

Introducción: Durante 5 años de tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en pacientes mayoritariamente naïve, reportamos supresión virológica mantenida con regresión de la fibrosis y reversión de la cirrosis en el 74% de los pacientes (Lancet 2013;381:468-75). Además no se detectó resistencia a TDF hasta el año 6 (J Hepatol. 2014;59:434-42). Presentamos los resultados a 8 años, el periodo pre-especificado de finalización del estudio al inicio, para dos ensayos de fase 3 en pacientes con infección crónica por VHB HBeAg - y HBeAg +.

Métodos: Despues de 48 semanas de comparación doble ciego de TDF con adefovir dipivoxil, todos los pacientes fueron 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: Un total de 641 pacientes fueron aleatorizados y tratados; 585 (91%) entraron en la fase de extensión de TDF al año 1, y 412 (64%) continuaban en el estudio al año 8. Los resultados de

Rates of sustained virological response at 12 wks (SVR12)		
SVR12, n/N (%)	SMV/PR	PBO/PR
All patients	206/260 (79.2*)	49/133 (36.8)
All European patients	161/184 (87.5*)	40/90 (44.4)
Patients who met RGT criteria	157/173 (90.8)	n/a
IL28B genotype CC	38/41 (92.7)	13/21 (61.9)
IL28B genotype CT	106/121 (87.6)	25/58 (43.1)
IL28B genotype TT	17/22 (77.3)	2/11 (18.2)
HCV GT 1a	52/59 (88.1)	8/22 (364)
HCV GT 1a with Q80K	6/8 (75.0)	4/7 (57.1)
HCV GT 1a without Q80K	45/50 (90.0)	4/15 (26.7)
HCV GT 1b	109/125 (87.2)	32/68 (47.1)
METAVIR score F0-F2	105/119 (88.2)	34/70 (48.6)
METAVIR score F3	26/30 (86.7)	2/9 (22.2)
METAVIR score F4	23/27 (85.2)	3/10 (30.0)

*p < 0.001 vs PBO/PR; RGT: response-guided therapy.

eficacia se encuentran resumidos en la tabla. Se mantuvo la supresión viral sostenida, y 7 pacientes adicionales (5 HBeAg+ y 2 HBeAg-) experimentaron pérdida de HBsAg (5 pacientes con seroconversión a anti-HBs) entre los años 5 y 8. No se detectó resistencia a TDF durante 8 años. Hasta el año 8, se observó un acontecimiento adverso renal confirmado (incremento de creatinina sérica = 0.5 mg/dL, o fósforo sérico < 2 mg/dL o aclaramiento de creatinina < 50 mL/min) en el 2,2% de los pacientes y la DMO (escala T) de cadera y columna permanecieron estables entre los años 4 a 8.

Conclusiones: Los resultados a largo plazo de estos dos estudios muestran que TDF es seguro y efectivo sin detección de resistencias a lo largo de 8 años.

P-88. LA REACTIVIDAD DE LA RESPUESTA CELULAR CITOTÓXICA VHC-ESPECÍFICA DURANTE LA INFECCIÓN PERSISTENTE SE RESTAURA MODULANDO LA EXPRESIÓN DE TRAF1 MEDIANTE EL TRATAMIENTO IL-7/4-1BB

E. Moreno-Cubero, E. Sanz de Villalobos, J. Miquel, R. Borobia, S. García-Garzón, A. Lázaro, A. González-Pretorius, C. Perna, M. Torralba, T. Hocine y J.R. Larrubia

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

Introducción y objetivos: Durante la infección persistente por el virus de la hepatitis C (VHC), la respuesta celular citotóxica-VHC específica está dañada y se caracteriza por una baja expresión del receptor de IL-7 (CD127). La IL-7 podría modular la reactividad de los linfocitos T citotóxicos (LTC)-VHC específicos al regular la expresión del adaptador de señal de co-estimulación positiva de 4-1BB (TRAF1). En este estudio, se analizó la expresión de TRAF1 en los LTC-VHC específicos en función del grado de control viral y el papel de IL-7 sobre su reactividad, a través de la modulación de la vía 4-1BB/TRAF1.

Métodos: Se estudiaron células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de 6 donantes sanos (DS) y de pacientes HLA-A2+ VHC+ genotipo-1: 12 pacientes con infección resuelta (IR) y 16 con infec-

ción persistente (IP). En los DS, la expresión de TRAF1 en las células CD8+ se analizó tras estimulación con aCD3/aCD28 o con IL-7 en función del fenotipo CD45RO/CCR7. En los LTC-VHC específicos de IR e IP, se estudió la expresión de TRAF1 y CD127, así como su capacidad proliferativa tras estimulación antígeno-específica en presencia o ausencia del tratamiento con IL-7 y/o 4-1BBL. La visualización de los LTC-VHC específicos se llevó a cabo por tinción de las CMSP con complejos pentaméricos HLA-A2/péptido. El estudio de los fenotipos CD127/CD8/CD45RO/CCR7/TRAF1 se realizó mediante marcaje con anticuerpos monoclonales y los resultados se analizaron por citometría de flujo.

Resultados: La expresión de TRAF1 en las células CD8+ de DS fue mayor en las células naïve y memoria central que en las células efectoras tras la estimulación con aCD3/aCD28 ($p < 0,05$). El tratamiento in-vitro con IL-7 aumentó la expresión de TRAF1 en todas las poblaciones CD8+ ($p < 0,05$). Los LTC-VHC específicos de los pacientes con IP mostraron menor expresión de CD127 y TRAF1 que los de los pacientes IR. ($p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente). Además, se encontró una correlación positiva entre CD127 y TRAF1 en los LTC-VHC específicos ($r = 0,7$, $p < 0,05$). La capacidad proliferativa de estas células tras el encuentro antigenico fue menor en los pacientes con IP que en los IR ($p < 0,05$). La estimulación específica in-vitro en presencia de IL-7/4-1BBL mejoró de forma significativa la capacidad proliferativa de los LTC-VHC específicos en los pacientes IP, encontrándose una expresión similar de TRAF1 con respecto a los IR, mientras que el tratamiento con IL-7 o 4-1BBL por sí sólo indujo un menor efecto ($p < 0,05$).

Conclusiones: El nivel de TRAF1 es menor en las células T CD8+ que se encuentran exhaustas pero la IL-7 puede inducir su expresión. En los pacientes con IP, existe una menor expresión de CD127 y TRAF1 en los LTC-VHC específicos, asociada a una menor reactividad celular. El tratamiento con IL-7/4-1BBL mejora la respuesta celular citotóxica VHC-específica al restaurar probablemente la señalización positiva 4-1BB/TRAF1.

P-89. SIMEPREVIR (TMC435) WITH PEGINTERFERON/ RIBAVIRIN FOR TREATMENT OF CHRONIC HCV GENOTYPE 1 INFECTION IN TREATMENT-NAÏVE EUROPEAN PATIENTS IN THE QUEST-1 AND QUEST-2 PHASE III TRIALS

G.R. Foster^a, I.M. Jacobson^b, G.J. Dore^c, M. Fried^d, M. Manns^e, P. Marcellin^f, F. Poordad^g, E.S.A. de Araujo^h, M. Peetersⁱ, O. Lenz^j, S. Ouwerkerk-Mahadevan^j, G. de la Rosa^k, R. Kalmeijer^l, R. Sinha^l and M. Beumont-Mauviel^l

^aQueen Mary's, University of London, London, UK. ^bWeill Cornell Medical College, New York, NY, USA. ^cThe Kirby Institute, University of New South Wales, Darlinghurst, NSW, Australia.

^dUniversity of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA.

^eMedizinische Hochschule Hannover, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover, Germany. ^fHôpital Beaujon, Service d'Hépatologie, INSERM U-481, Clichy, France. ^gTexas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA. ^hHospital das Clínicas da Universidade de São Paulo School of Medicine, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil. ⁱJanssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium. ^jJanssen Research & Development, Beerse, Belgium. ^kJanssen Global Services, LLC, Titusville, NJ, USA. ^lJanssen Research & Development, Titusville, NJ, USA.

Introduction and objectives: Simeprevir (SMV) is a one pill, once-daily (QD), oral HCV NS3/4A protease inhibitor. QUEST-1 and QUEST-2 were randomised, double-blind, Phase III trials evaluating SMV plus peginterferon a-2a (QUEST-1) or peginterferon a-2a/2b (QUEST-2) plus ribavirin (PR) versus placebo (PBO)/PR in treatment-naïve genotype (GT) 1 HCV patients. Pooled efficacy and safety data from QUEST-1/QUEST-2 are presented for European patients.

Rates of sustained virological response at 12 wks (SVR12)		
SVR12, n/N (%)	SMV/PR	PBO/PR
All patients	419/521 (80.4*)	132/264 (50.0)
All European patients	231/276 (86.6)	75/142 (52.8)
Patients who met RGT criteria	231/252 (91.7)	n/a
IL28B genotype CC	72/75 (96.0)	33/42 (78.6)
IL28B genotype CT	143/166 (86.1)	37/84 (44.0)
IL28B genotype TT	24/35 (68.6)	5/16 (31.3)
HCV GT 1a/other	67/84 (79.8)	23/47 (48.9)
HCV GT 1a with Q80K	9/14 (64.3)	4/8 (50.0)
HCV GT 1a without Q80K	56/68 (82.4)	17/36 (47.2)
HCV GT 1b	172/192 (89.6)	52/95 (54.7)
METAVIR score F0-F2	191/217 (88.0)	64/110 (58.2)
METAVIR score F3	29/36 (80.6)	7/16 (43.8)
METAVIR score F4	10/14 (71.4)	4/16 (25.0)

*p < 0.001 vs PBO/PR.

Methods: Patients received SMV 150 mg QD (12 wks) with PR (24 or 48 wks; based on response-guided therapy, RGT), or PBO (12 wks) plus PR (48 wks). Primary efficacy endpoint: sustained virological response at 12 wks (SVR12).

Results: 418/785 (53.2%) patients were European (male: 57.7%, white 96.4%, HCV GT1a/1b 30.1/68.7%, 5.3% GT1a Q80K, IL28B CC/CT/TT 28.0/59.8/12.2%, METAVIR F3/F4 12.7/7.3%). SVR12 was higher with SMV/PR versus PBO/PR in European patients overall and by patient sub-group [table]. 91.3% of SMV/PR-treated patients were eligible for 24 weeks of PR; 91.7% of these patients achieved SVR12. 82.2% and 13.7% of SMV/PR- and PBO/PR-treated patients, respectively, achieved rapid virological response. Fewer SMV/PR-treated patients experienced on-treatment failure (5.8% vs PBO/PR 29.6%) or viral relapse (8.1% vs PBO/PR 24.2%). During SMV/PR treatment (Wks 1-12), 62.0% of patients had = 1 AE possibly SMV-related. AEs (SMV/PR group) were mostly Grade 1/2 (Grade 3/4, 25.0%). SAEs possibly SMV-related (0.4%) and SMV discontinuations due to = 1 AE (2.2%) were infrequent. No fatal AEs occurred.

Conclusions: SMV/PR confers clinical benefit versus PBO/PR and is well tolerated in European HCV GT1-infected patients.

Acknowledgements: This study was supported by Janssen Research & Development, Beerse, Belgium.

P-90. EFFICACY AND SAFETY OF SIMEPREVIR IN TREATMENT-NAÏVE HCV GENOTYPE 1-INFECTED PATIENTS WITH METAVIR F2 FIBROSIS: QUEST-1 AND QUEST-2 PHASE III STUDIES

M. Buti^a, M. Manns^b, Y. Horsmans^c, R. Flisiak^d, G.R. Foster^e, V. Rafalsky^f, M. Rizzetto^g, R. Sarmento-Castro^h, M. Peetersⁱ, O. Lenz^j, S. Ouwerkerk-Mahadevan^j, G. de la Rosa^k, R. Kalmeijer^l, M. Schlagm^m and J. Witek^l

^aHospital Vall d'Hebron, CiberHED, Barcelona. ^bMedizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany. ^cCliniques Universitaires St Luc, Brussels, Belgium. ^dMedical University of Białystok, Białystok, Poland. ^eQueen Mary, University of London,

London, UK. ¹Smolensk State Medical Academy, Smolensk Oblast, Russia. ²Azienda Ospedaliero Universitaria Molinette San Giovanni Battista di Torino, Torino, Italy. ³Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal. ⁴Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium. ⁵Janssen Research & Development, Beerse, Belgium. ⁶Janssen Global Services, LLC, Titusville, NJ, USA. ⁷Janssen Research & Development, LLC, Titusville, NJ, USA. ⁸Jan-Cil Austria, Vienna, Austria.

Introduction: QUEST-1 and QUEST-2 were Phase III, randomised, double-blind studies of simeprevir (SMV), an approved, single-pill, once-daily (QD) HCV NS3/4 protease inhibitor, in combination with PegIFNa-2a (QUEST-1) or PegIFNa-2a/2b (QUEST-2) + RBV (PR) in treatment-naïve, HCV genotype (GT)1-infected adults. Treatment in GT1-infected patients with moderate fibrosis (METAVIR score F2) is justified based on current recommendations. This post-hoc pooled analysis evaluated the efficacy/safety of SMV/PR in patients with F2 and F3-F4 fibrosis.

Methods: Patients (N = 785) received SMV 150 mg QD (12 wks) + PR (24/48 wks) or placebo (PBO) (12 wks) + PR (48 wks). SMV patients meeting response-guided therapy (RGT) criteria (Week 4 HCV RNA < 25 IU/mL undetectable or detectable and Week 12 < 25 IU/mL undetectable) stopped treatment at Week 24. Primary endpoint was SVR12.

Results: In total, 212/785 patients had F2 fibrosis at baseline (female, 42.9%; median age, 47.5 years; HCV RNA > 800,000 IU/mL, 81.1%; GT1a/1b, 50.9/48.6%). 78.5% of F2 SMV/PR patients achieved SVR12 compared with 52.4% of PBO/PR patients. F2 patients had higher response rates than those with F3-F4 scores across various subgroups. F2 patients in the SMV/PR group experienced lower on-treatment failure and less relapse than F3-F4 patients (7.7% and 12.8% vs 12.3% and 20.5%, respectively). The most common adverse events (AEs), reported in > 25% of SMV/PR F2 patients in the first 12 wks were fatigue, influenza-like illness and headache. AE incidence was similar with SMV/PR in F2 and F3-F4 patients (Grade 1/2, 70.8% vs 74.6%; Grade 3/4, 24.6% vs 23.1%). Only 1 (0.8%) F2 patient discontinued SMV/PR due to an AE compared with 4 (3.1%) F3-F4 patients, whilst the incidence of rash was lower in F2 compared with F3-F4 patients (21.0% vs 31.5%). The proportion of patients with pruritus, photosensitivity, neutropenia and anaemia AEs was similar in the two groups (22.6%, 1.6%, 19.4% and 16.1% vs 24.4%, 3.9%, 15.0% and 22.0%, in F2 and F3-F4 patients, respectively). No grade 3/4 haemoglobin decreases were observed in SMV/PR F2 patients.

Conclusions: Treatment-naïve F2 patients treated with SMV/PR achieved higher SVR12 rates than F3-F4 patients, whilst having a similar safety profile and lower discontinuation rates. Most SMV/PR patients were able to complete treatment after 24 weeks. These results support SMV/PR use in patients with moderate fibrosis.

P-91. PREVALENCE OF THE HEPATITIS C VIRUS POLYMORPHISM Q80K IN A POOLED ANALYSIS OF G1 PATIENTS FROM TELAPREVIR AND SIMEPREVIR PHASE II/III CLINICAL TRIALS

C. Sarrazin^a, E. Lathouwers^b, M. Peeters^b, B. Daems^b, A. Buelens^b, J. Witek^c, Y. Wyckmans^d, B. Fevery^b, T. Verbinnen^b, A. Ghys^b, M. Schlag^e, A. Baldini^f, S. De Meyer^f and O. Lenz^b

^aJohann Wolfgang Goethe University Medical Center, Frankfurt am Main, Germany. ^bJanssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium. ^cJanssen Research & Development LLC, Titusville, United States. ^dJanssen, Beerse, Belgium. ^eJanssen-Cilag, Vienna, Austria. ^fJanssen, Paris, France.

Objectives: The hepatitis C (HCV) NS3 polymorphism Q80K can be found in patients with HCV genotype 1 (G1) and has been associated with a reduced treatment response to simeprevir (SMV) +

pegylated interferon/ribavirin (PR) in HCV G1a patients (1). However, the prevalence of the Q80K polymorphism at baseline varies significantly between G1 subtypes and geographical regions (2). We conducted a post-hoc meta-analysis of Q80K polymorphism prevalence among European patients enrolled in SMV and telaprevir (TVR) studies.

Methods: Demographic and baseline patient characteristics were pooled from 14 phase II and III SMV and TVR clinical studies. Data from patients enrolled from European countries were analysed. Baseline HCV NS3/4A protease sequences (population sequencing) were analysed to determine the prevalence of the Q80K polymorphism.

Results: The analysed population comprised 3462 patients. Countries included in the analysis were Austria, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, Ukraine and UK. Of the pooled population, 35.9%, 63.5% and 0.7% had G1a, G1b and other HCV G1 subtypes, respectively. Sequencing data were available for 3,349 (96.7%) patients. Of these patients, 250 (7.5%) had the Q80K polymorphism at baseline. In patients with G1a, G1b and other HCV G1 subtypes, 19.8% (237/1,200), 0.5% (11/2,138) and 18.2% (2/11) had the Q80K polymorphism, respectively. Twelve countries had sequencing data available for ≥ 20 patients with G1a. Among these countries, the prevalence of the Q80K polymorphism at baseline in HCV G1 patients ranged from 2.7% (7/263) in Spain to 18.2% (36/198) in the UK, though there was a greater variation in Q80K polymorphism prevalence when G1a patients were considered alone. Prevalence of the Q80K polymorphism was not associated with any other baseline factor besides HCV G1 subtype and country.

Conclusions: A previous study reported a Q80K polymorphism prevalence of 34.4% (185/538) in North American HCV G1-infected patients (2). Based on our extensive analysis, there is a considerably lower prevalence of the Q80K polymorphism at baseline among patients infected with HCV G1 in European countries. Within Europe, the prevalence varies considerably.

P-92. LA ESTACIÓN DEL AÑO DE INICIO DE TRIPLE TERAPIA PREDICE LA RESPUESTA VIRAL RÁPIDA EN PACIENTES CON VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) GENOTIPO 1: ANÁLISIS DEL REGISTRO HEPATIC

N. Hernández-Alvarez^a, J.M. Pascasio Acevedo^b, E. Quintero^a, I. Fernández Vázquez^c, M. García-Eliz^d, J. de la Revilla Negro^e, J. Crespo García^f, S. Lens García^g, P. Barrera Baena^h, M. Romero Gómezⁱ, J. García-Samaniego Rey^j, M. Diago Madrid^k, M. Buti^l, J. Turnes^m, J.J. Moreno Palomaresⁿ, M. González García^o, B. Álvarez Suárez^o, C. Fernández^e y M. Hernández-Guerra^a

^aDepartamento de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. ^bHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^cDepartamento de Hepatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid. ^dServicio de Medicina Digestiva y CIBERehd, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Unidad de Hepatología, Valencia. ^eHospital Clínica Puerta de Hierro, Madrid. ^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^gUnidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. ^hHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁱHospital Universitario de Valme, Sevilla. ^jHospital Carlos III/La Paz, Madrid. ^kHospital General de Valencia. ^lHospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^mComplejo Hospitalario de Pontevedra. ⁿHospital General de Segovia. ^oHospital del Sur, Madrid. ^oHospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

Introducción: Alcanzar una respuesta viral rápida (RVR) durante el tratamiento del VHC, se asocia con respuesta viral sostenida

	Respuesta viral rápida			Indetectable o < 15 UI		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Estación de inicio de terapia (Est A vs B)	2,03	1,27-3,25	0,003	1,93	1,14-3,29	0,014
Tipo de tratamiento (lead-in no vs si)	23,70	10,66-52,69	< 0,0001	90,1	46,54-174,61	< 0,0001
Carga viral < 600.000 UI/ml vs > 600.000 UI/ml	2,14	1,29-3,55	0,003	4,66	2,36-9,17	< 0,0001
IL-28 CC vs no CC	1,94	1,14-3,30	0,014	2,24	1,17-4,29	0,015
Naïve vs experimentados	1,55	0,91-2,63	0,102	0,74	0,41-1,31	0,303
Genotipo 1b vs 1a	1,32	0,73-2,40	0,350	0,71	0,37-1,36	0,303
Diabetes (no vs si)	1,28	0,63-2,61	0,491	1,42	0,66-3,05	0,368
Edad > 50 años vs < 50 años	0,92	0,55-1,52	0,755	1,01	0,58-1,78	0,948
Fibrosis > F3 vs < F3	0,92	0,51-1,66	0,794	1,63	0,80-3,30	0,170

(RVS). Recientemente se ha asociado los niveles de vitamina D con la RVS. Como los niveles de vitamina D fluctúan con las horas de luz y estación del año, nuestro objetivo fue estudiar en una cohorte de pacientes tratados con triple terapia si la estación del año en la que se inicia la terapia influye en la RVR.

Métodos: Los datos se han obtenido del registro HEPATIC, registro multicéntrico y monitorizado de la AEEH. Se estableció como variable dependiente el número de pacientes con carga viral indetectable a la semana 4 de tratamiento (RVR) e indetectable o < 15 UI/ml (RV < 15). Se agruparon los pacientes según los meses del año con mayor (Estación A, mayo-octubre) y menor (Estación B, noviembre-abril) horas de luz solar. Se incluyeron en el análisis de regresión múltiple logística variables conocidas que influyen en la RVR: carga viral basal < 600.000 UI/ml, genotipo 1b, IL-28 CC, < F3, edad < 50 años, diabetes, naïve vs experimentados.

Resultados: Se evaluaron 930 pacientes (66,8% hombres; 53,8 años, rango 15,7-81,2) que fueron tratados con BOC o TPV con (n = 449) y sin lead-in (n = 481). El 45,3% del total de pacientes comenzaron el tratamiento en Estación A. En la Estación A vs B, se objetivó una mayor RVR (23,5 vs 16,1%) y RV < 15 (51,0 vs 38,6%). En el análisis de regresión logística, la estación A fue un factor predictivo independiente de alcanzar RVR y RV < 15 (tabla). No se objetivó interacción entre la estacionalidad y haber recibido o no lead-in (p = 0,145).

Conclusiones: La estación del año en la que se inicia triple terapia influye en la RVR. Estos hallazgos además de apoyar la hipótesis de que los niveles de vitamina D se asocian con la respuesta viral al tratamiento, pueden ser de utilidad en la práctica clínica a la hora de seleccionar el momento de inicio de tratamiento y administración de suplementos de vitamina D.

P-93. ESTUDIO FARMACOGENÓMICO DE LA PREDICCIÓN DE ANEMIA ASOCIADA A TRIPLE TERAPIA

J. Ampuero^a, L. Rojas^a, J.A. del Campo^a, J.L. Calleja^b, J. Crespo^c, X. Forns^d, R. Andrade^e, M. Butí^f, I. Fernández^g y M. Romero Gómez^a

^aUGMQ Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^bHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Madrid. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^dUnidad de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona.

^eUGMQ Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^fUnidad de Hepatología, CIBERehd, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

^gDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La anemia es un efecto secundario frecuente, asociado al tratamiento con ribavirina (RBV), en pacientes con hepatitis C. La adición de inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación ha convertido a la anemia en la principal limitación en la seguridad de la triple terapia.

Objetivos: Evaluar el impacto de los genes ITPA y SLC28A3 en pacientes con hepatitis C tratados con peginterferón (PEG-IFN) + RBV + boceprevir o telaprevir.

Métodos: Estudio multicéntrico incluyendo 161 pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 divididos en dos grupos: a) telaprevir 750 mg/8h durante 12 semanas más PEG-IFN y RBV 48 semanas (n = 95); b) boceprevir 800 mg/8h durante 44 semanas más PEG-IFN y RBV 48 semanas (incluyendo fase lead-in de 4 semanas) (n = 66). Analizamos los siguientes genes: a) ITPA (rs1127354, rs6051702, rs7270101); b) SLC28A3 (rs56350726, rs10868138, rs11854484). Definimos anemia clínicamente significativa cuando al menos uno de los siguientes supuestos ocurrió: a) hemoglobina < 8,5 g/dL durante el tratamiento; b) necesidad de transfusión; c) uso de eritropoyetina.

Resultados: El 43,9% (69/157) desarrollaron anemia clínicamente significativa, sin diferencias entre el uso de boceprevir (37,7%; 20/53) o telaprevir (47,1%; 49/104) (p = 0,263). En el 62,1% (100/161) de los pacientes se redujo la dosis de RBV, el 34,8% (55/158) necesitó eritropoyetina y el 16,4% (26/159) requirió transfusión. SLC28A3 rs11854484 se asoció al desarrollo de anemia clínicamente significativa (genotipo CC/CT 33,3% (26/78) vs genotipo TT 56,3% (36/64) (p = 0,006). Además, se asoció a la ausencia de necesidad de transfusión (CC 0% (0/18) vs CT 13,1% (8/61) vs TT 26,6% (17/64) (p = 0,016). ITPA rs1127354 se asoció al desarrollo de anemia clínicamente significativa (genotipo AA/AC 18,8% (3/16) vs genotipo CC 45,2% (61/135) (p = 0,043). En el análisis multivariante, el genotipo TT de SLC28A3 rs11854484 [OR 2,25 (IC95% 1,03-4,90); p = 0,042)], el sexo femenino [OR 2,97 (IC95% 1,27-6,94); p = 0,012)] y la caída de Hb en semana 4 [OR 1,48 (IC95% 1,19-1,85); p = 0,0001)] se asociaron de manera independiente a la aparición de anemia clínicamente significativa. Por otro lado, ITPA rs1127354 (genotipo AA 15,8% (3/19) vs genotipo CC 63,4% (85/134); p = 0,0001) e ITPA rs6051702 (genotipo CC/CA 45,6% (26/57) vs genotipo CC 64,5% (60/93); p = 0,023) se asociaron a la caída de 3 g/dL de Hb a la semana 4 de iniciar tratamiento con IP.

Conclusiones: La determinación de SLC28A3 rs11854484 en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa de primera generación es determinante en la predicción de anemia clínicamente significativa. El genotipo CC del polimorfismo rs11854484 del gen SLC28A3 protege frente a la anemia y frente a la necesidad de recibir transfusión de hemoderivados, definiendo un subgrupo de pacientes con mejor tolerancia a la triple terapia.

P-94. DESCENSO EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES VIH+ COINFECTADOS POR VHC TRAS 18 AÑOS DE SEGUIMIENTO Y SIN CONTROL DE VHC

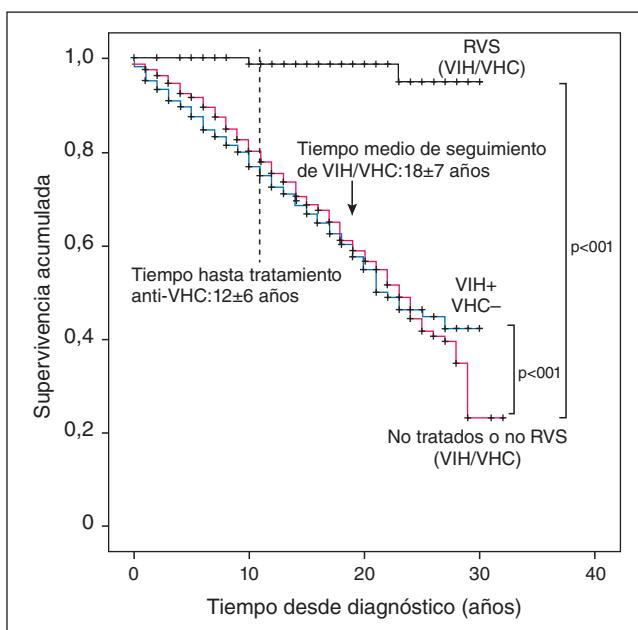
A. Mena^a, I.R. Osorio^a, H. Mejide^b, A. Castro^a, S. López^a, P. Vázquez^a, B. Pernas^a, M. Grandal^c, J.D. Pedreira^a y E. Poveda^c

^aGrupo de Virología Clínica y Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidad de A Coruña. ^bGrupo de Virología Clínica y Servicio de Medicina Interna del Hospital Quirón de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidad de A Coruña. ^cGrupo de Virología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidad de A Coruña.

Introducción: El objetivo del estudio fue analizar la supervivencia de los pacientes coinfectados (VIH-VHC) en seguimiento en nuestra institución en los últimos 18 años y evaluar el impacto que supone la curación del VHC.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de VIH/VHC en un hospital terciario gallego entre 1996-2013. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, hospitalización y estado final (momento en que finaliza el seguimiento por muerte, pérdida o última consulta de seguimiento). Se realiza un análisis de supervivencia comparando 3 grupos: los que alcanzan respuesta virológica sostenida (RVS), los que no (no RVS): no tratados o no curados, y un grupo control de pacientes monoinfectados VIH.

Resultados: Se incluyeron 857 VIH/VHC. El 76% hombres con una media de 29 años. El 62% tuvieron algún evento definitorio de SIDA, 85% recibieron TAR y el 3% eran coinfectados por VHB. El periodo de seguimiento fue de 15 ± 7 años y la mortalidad global del 36%. Un 84% (716) tuvo al menos un ingreso hospitalario, con una mediana de 3 (1-6) ingresos/paciente, siendo la estancia media global/paciente de 36 días (14-78). El 21% tuvo una descompensación hepática (DH) o muerte por causa hepática. La mediana de años desde el diagnóstico hasta el primer episodio de DH fue 10 (6-15). Del 15% (130) de pacientes con DH un 65% murieron por cualquier causa frente al 31% de los que nunca se descompensaron ($p < .001$). La



mediana de tiempo desde el primer episodio de DH a muerte fue de 12 meses (2-40). Existe un aumento significativo de la mortalidad (55%) transcurridos 5 años del primer episodio de DH. Solo un 15,6% (134) recibió tratamiento de VHC tras 12 ± 6 años desde el diagnóstico, con tasas de RVS del 65%. La figura representa la supervivencia de VIH/VHC en relación a la RVS. La RVS vs noRVS se asocia a una menor mortalidad ($p < 0,01$). La supervivencia en los noRVS fue similar a pacientes VIH con 20 años de seguimiento; tras 20 años, existe un detrimiento significativo en los VIH/VHC.

Conclusiones: Los VIH/VHC sin control del VHC presentan una mortalidad elevada (36%) y alto riesgo de DH (15%) tras 18 años de seguimiento. La RVS del VHC está asociada a una menor incidencia de complicaciones hepáticas y muerte. Este análisis apoya la necesidad de priorización de la terapia VHC basada en la potencia y seguridad de los nuevos tratamientos en VIH/VHC.

P-95. RECAÍDA TARDÍA EN PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON TERAPIA TRIPLE BASADA EN INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE PRIMERA GENERACIÓN

A. Madejón^a, M. Romero^a, L. Martín-Carbonero^b, M. Sánchez^a, A.I. Gil^a, I. Francisco^a y J. García-Samaniego^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz-Carlos III, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^bDepartamento de Medicina Interna 2, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: La respuesta virológica sostenida a las 12 (RVS12) o 24 semanas (RVS24) tras finalizar el tratamiento antiviral es el evento clínico que define la curación de la hepatitis C y se considera equivalente a la erradicación del virus. El mantenimiento de la respuesta es la regla ($> 99\%$) y las recaídas tardías son excepcionales.

Objetivos: Analizar la incidencia de recaídas tardías en una población de pacientes tratados con IPs de primera generación [telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC)] e investigar si la recaída en pacientes con RVS-24 es debida a una reinfección o a una verdadera recaída tardía.

Métodos: Se incluyeron los 146 pacientes (54 VIH+) con hepatitis C crónica tratados con IPs de primera generación que habían alcanzado RVS24 en nuestro hospital. En los pacientes con recaída tardía (después de la semana 24 post-tratamiento) se realizó un análisis filogenético del gen ENV del VHC por secuenciación clonal (10 clones/muestra) en la muestra basal y en la de la recaída. Asimismo se determinó el ARN-VHC en muestras de células mononucleares de sangre periférica (CMSPs).

Resultados: Únicamente 2/92 (2,2%) pacientes VHC y 1/54 (1,8%) VHC/VIH experimentaron recaída tardía. Las características clínicas (fibrosis, genotipo, pauta de tratamiento) fueron: Caso 1: F3; VHC-1b (12 semanas de terapia triple con PR/TVR y 24 semanas de terapia doble con PR); Caso 2: F2; VHC-1b (12 semanas de PR/TVR y 12 de PR); Caso 3: VIH+; F4; VHC-1a (4 semanas de lead-in con PR Y 44 de PR/ BOC). Todos alcanzaron respuesta virológica rápida extendida. La recaída se produjo entre 6-15 meses después de la RVS-24. El cumplimiento terapéutico fue bueno en todos los casos. Se encontró una alta homología entre las secuencias de las muestras basales y las de recaída (Caso 1: 95%; Caso 2: 95%; Caso 3: 94%). El análisis filogenético bootstrap (90% de significación) demostró que las secuencias de ARN-VHC basales y de recaída de cada paciente se agrupaban siempre juntas en una rama independiente, demostrando la estrecha relación de ambas poblaciones en todos los casos. Asimismo, se demostró que la complejidad de las muestras basales era siempre mayor [colonias diferentes (basal vs recaída): 9/10 vs 2/10; 8/10 vs 2/10 y 10/10 vs 0/10 en los casos 1, 2 y 3 respectivamente]. El análisis de las muestras de CMSPs correspondientes a la RVS12 (casos 1 y 2) demostró positividad de ARN-VHC.

Conclusiones: Estos resultados confirman que la recaída tardía, si bien es un evento muy poco frecuente, puede ocurrir en pacientes tratados con IPs de primera generación. Descartada la reinfección, ello podría deberse a la reactivación de cepas virales remanentes como se demuestra por la homología de secuencias y la escasa complejidad de la población emergente. La persistencia del ARN-VHC en CMSPs puede jugar un papel en el proceso de recaída en estos pacientes.

P-96. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIVIRAL CON TRIPLE TERAPIA

M. Gambato^a, N. Caro^a, N. Cañete^b, Z. Mariño^a, S. Lens^a, J.M. Sánchez-Tapias^a, J.A. Carrión^b, S. Pérez del Pulgar^a, M. Juan^c, X. Forns^a y M.C. Londoño^a

^aHospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERehd, Barcelona. ^bHospital del Mar, Barcelona. ^cServicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: Los pacientes con cirrosis (CH) por VHC que reciben tratamiento antiviral triple (TT) con interferón pegilado (PEG-IFN), ribavirina (RBV) y un inhibidor de proteasa (IP) tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones que los pacientes con función hepática similar y que reciben tratamiento doble con IFN y RBV (Londoño et al. J Hepatol 2014). Los IP podrían inhibir diferentes proteasas de los neutrófilos (Nº), enzimas que participan en las vías de señalización de la inmunidad innata (en concreto de Toll-like receptors, TLR), inhibiendo la vía TIR (producción de citocinas) o la función oxidativa necesaria para la destrucción del microorganismo fagocitado.

Objetivos: Evaluar el reconocimiento innato y la actividad funcional de los Nº en pacientes que reciben TT.

Métodos: Se estudiaron de forma prospectiva pacientes con hepatitis crónica por VHC que recibieron TT tras una fase de “lead-in” con PEG-IFN/RBV. Se obtuvieron muestras de sangre antes del inicio del tratamiento, tras la fase de “lead-in”, y a las 4 semanas del inicio del IP. Mediante citometría de flujo se cuantificó la capacidad de los Nº para fagocitar bacterias y producir radicales libres de oxígeno (RLO) usando kits comerciales (Phagotest® y Phagoburst®, respectivamente). En Nº aislados mediante gradiante de densidad, se cuantificó la secreción de citocinas (IL-1b, IL-6, IL-10, IL-12) tras estimulación con flagelina (FLA, agonista de TLR-5). La determinación se realizó por Luminex®.

Resultados: Se han incluido 18 pacientes con fibrosis significativa (F4 = 11, F2 = 4 y F3 = 3). El IP utilizado fue telaprevir (n = 9), boceprevir (n = 1) o simeprevir (n = 8). El porcentaje de células con capacidad de fagocitar bacterias o producir RLO no cambió durante el tratamiento. No obstante, se observó un descenso significativo en la intensidad media de fluorescencia directamente relacionada con el número de bacterias fagocitadas por célula a las 4 y 8 del inicio del tratamiento comparado con el basal ($p = 0,02$ y $p = 0,035$, respectivamente), sin encontrar diferencias significativas entre las semanas 4 y 8 de tratamiento. Tras la estimulación con FLA se observó un aumento en la secreción de citocinas a las 4 semanas de tratamiento con PEG-IFN/RBV, y un importante descenso de las mismas 4 semanas después del inicio del IP, aunque la diferencia no alcanzó la significancia estadística ($p = 0,3$ para todas las citocinas).

Conclusiones: El tratamiento antiviral con PEG-IFN/RBV se asocia con un descenso de la capacidad de fagocitosis de los Nº. La adición del IP no parece tener un impacto en la capacidad de fagocitosis y de producción de RLO. Por el contrario, tras la introducción del IP se produce un descenso en la secreción de citocinas, lo cual podría sugerir una inhibición de las proteasas implicadas en las vías de señalización de TLR. La combinación de los 2 efectos podría

explicar la presencia de infecciones en pacientes con CH tratados con TT. Los resultados finales se presentaran en el congreso AEEH.

P-97. LA PRESENCIA DE GENOMAS CON INSERCIÓN Y/O DELECCIONES EN LA PRINCIPAL REGIÓN REGULADORA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B SUGIERE UNA MULTICODIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA X

A. Caballero^a, J. Gregori^b, M. Butic^{c,d}, D. Tabernero^{a,c,e}, J. Quer^{b,c}, M. Blasí^{a,c,e}, F. Rodríguez-Algarra^f, R. Casillas^b, C. González^a, I. Belmonte^a, L. Nieto^e, X. Costa^g, R. Esteban^{c,d}, M. Homs^{a,c,e} y F. Rodríguez-Frías^{a,c,e}

^aDepartamento de Bioquímica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

^bLaboratorio de Enfermedades Hepáticas, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona. ^cCIBEREHD. ^dDepartamento de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^eDepartamento de Microbiología, Unidad de Patología Hepática, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^fDepartamento de Telemática, Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona. ^gServicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Introducción: La región reguladora principal del virus de la hepatitis B (VHB) correspondiente al enhancer II (ENHII) codifica la región C-terminal de la proteína transactivadora multifuncional X (HBx) y la región preCore. La presencia de inserciones y delecciones en el ENHII modifican el HBx y está relacionada con la severidad de la infección.

Objetivos: Evaluar la presencia de inserciones o delecciones en el ENHII y su posible efecto de truncamiento o elongación del HBx en la quasispecies del VHB.

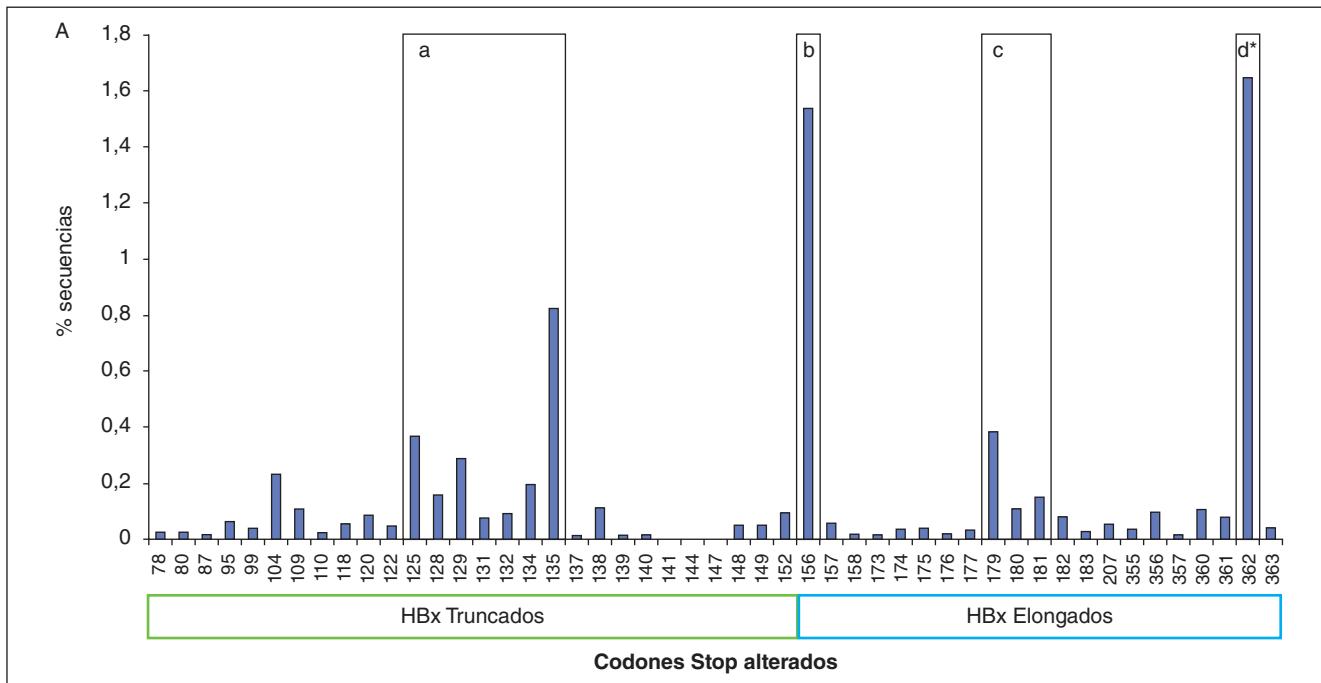
Métodos: Se analizaron 50 muestras de pacientes sin tratamiento antiviral con hepatitis crónica B y replicación viral activa. La quasispecies se estudió por secuenciación masiva (454, Roche) del fragmento entre los nucleótidos 1596-1912. Se analizaron las mutaciones de tipo inserción, delección e inserción + delección (Ins-Del) y su proporción en la totalidad de las secuencias (secs) y las diferentes variantes (haplotipos).

Resultados: Se analizaron 960.921 secs, mediana 16.734 secs/paciente (1.905-57.993) y 1.039 haplotipos, mediana 17 haplotipos/paciente (4-55). Se observaron 128 Ins-Del, representando el 7,1% de las secs y el 27,5% de los haplotipos. En 47/50 muestras (94%) se observaron Ins-Del, con una mediana de 3,4% secs con Ins-Del/paciente (0-74,5%). Las Ins-Del causan alteraciones del codón stop normal del HBx (posición 155), quedando alterados 49 codones debidos a stop prematuros (HBx truncados) o tardíos (HBx elongados) (fig.), representando el 7,6% de las secs y el 29,2% de los haplotipos. Las Ins-Del principales fueron (a) delección entre 1754-77 causantes de HBx truncados, (b) duplicación en 1644-70 con o sin delección en 1754-77, que modifica el motivo de interacción HBx-DDB1, y (c) inserción y (d) delección de T en 1825, ambas codificantes de HBx elongados (tabla).

Codones Stop alterados

Variantes ins/del	Localización nt	% secuencias	% haplotipos
a Delección 8 nt	1754-77 (TA2/TA3)	0,87	4,43
b Duplicación ± delección	1644-70 (DDB1) 1754-77	1,5	3,08
c Inserción T	1825	0,38	1,06
d* Delección T	1825	2,91	4,32

DDB1: proteína celular multifuncional. *Codón stop estimado a partir de la secuencia patrón de cada genotipo.



Conclusiones: La presencia de genomas codificantes de HBx truncados o elongados sugiere un mecanismo de multicodificación del VHB cuya relevancia clínica debe ser evaluada en futuros estudios.

P-98. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR SOBRE LA CARGA ECONÓMICA QUE SE ASOCIA A LA PÉRDIDA DE PRODUCTIVIDAD POR HEPATITIS C CRÓNICA EN ESPAÑA

M. Buti^a, N. Smith^b, M. Stepanova^c y Z. Younossi^c

^aInternal Medicine-Hepatology, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

^bCBPartners, New York, EEUU. ^cDepartment of Medicine, Inova Fairfax Medical Campus, VA, EEUU.

Introducción: La hepatitis C crónica (HCC) afecta negativamente a la productividad laboral con una enorme carga económica. El tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF), primer régimen

totalmente oral en un único comprimido, muestra una alta eficacia incluso en pacientes con tratamiento anterior, después del trasplante y/o con cirrosis compensada. Se desarrolló un modelo económico para evaluar el impacto de LDV/SOF sobre la productividad laboral asociada a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 1 (GT1) en España.

Métodos: El análisis se basó en un modelo de población representativa con HCC GT1 en dos escenarios: sin y con tratamiento con LDV/SOF durante un año. Las tasas de absentismo y presentismo se obtuvieron de ensayos clínicos con LDV/SOF; se asume que estas tasas permanecen iguales desde el basal en pacientes que no consiguen RVS. El coste de horas de trabajo totales por paciente se calculó utilizando datos específicos del país. Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar (i) la hipótesis de que los costes laborales en pacientes con HCC están por debajo de los de la población general (-20%) y (ii) los resultados según el estadio de fibrosis.

Resultados: Se prevé que el tratamiento con LDV/SOF de pacientes españoles con HCC dé lugar a un ahorro anual de 97,2 M€ (402

Resultados específicos para España de costes laborales/costes por paciente anuales totales debidos a la pérdida de productividad laboral, con o sin tratamiento con LDV/SOF

Resultados	Caso base		Costes laborales -20%		Pacientes sin cirrosis		Pacientes con cirrosis	
	Sin tto.	Tto. con LDV/SOF	Sin tto.	Tto. con LDV/SOF	Sin tto.	Tto. con LDV/SOF	Sin tto.	Tto. con LDV/SOF
n	242.040		242.040		202.790		39.250	
% con empleo	53,60%		53,60%		65,22%		41,13%	
% de pacientes que consiguen RVS	0%	91,82%	0%	91,82%	0%	94,11%	0%	81,60%
Costes anuales totales debidos a la pérdida de productividad laboral	579,7 M€	482,5 M€	463,7 M€	386,0 M€	530,0 M€	453,0 M€	116,4 M€	95,6 M€
Costes anuales totales por paciente	2.395 €	1.993 €	1.916 €	1.595 €	2.614 €	2.234 €	2.966 €	2.436 €

€/paciente) en costes de productividad (tabla). En el análisis de sensibilidad con costes laborales un 20% inferiores, el tratamiento daria lugar a un ahorro anual de 77,7 M€ (321 €/paciente). Se prevé que el ahorro anual por paciente en costes de productividad con LDV/SOF sea mayor en pacientes cirróticos (530 €) que en no cirróticos (380 €).

Conclusiones: Se estima que el tratamiento con LDV/SOF mejora la productividad laboral en pacientes con HCC GT1 y reduce considerablemente los costes por pérdida de productividad en la sociedad española.

P-99. CARACTERIZACIÓN DE LA PÉRDIDA DE HBsAg EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B (HCB) TRATADOS CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS/TIDOS (AN): UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO (HEBESAS)

E. Suárez^a, M.A. Simón^b, M. Buti^c, M. Prieto^d, J.M. Pascasio^e, M. Rodríguez^f, T. Casanovas^g, J. Crespo^h, J. Arenasⁱ, R. Gómez^j, B. Figueruela^a, M. Diago^k, R. Morillas^l, J.M. Zozaya^m, J.L. Callejaⁿ, M. Casado^o, E. Molina^o y J. Fuentes^p

^aHospital Universitario de Valme, Sevilla. ^bHospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^cHospital Vall d'Hebron-CIBERehd, Barcelona. ^dHospital La Fe-CIBERehd, Valencia. ^eHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^fHospital Central Asturias, Oviedo. ^gHospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ^hHospital Universitario Valdecilla, Santander. ⁱHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^jHospital Virgen de la Salud, Toledo. ^kClinica Quirón-Universidad Católica de Valencia. ^lHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^mHospital de Navarra, Pamplona. ⁿHospital Puerta de Hierro-CIBERehd, Majadahonda. ^oHospital Torrecárdenas, Almería. ^pComplejo Hospitalario, Santiago de Compostela. ^pHospital Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos: La pérdida de HBsAg es el objetivo ideal del tratamiento de HCB pero es difícil de conseguir en pacientes tratados con AN. El objetivo del estudio fue investigar las características de los pacientes con pérdida de HBsAg.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con HCB tratados con AN que perdieron HBsAg. Criterios de exclusión: pérdida de HBsAg espontánea o con IFN/PEG-IFN; coinfección VHC, VHD o VIH; trasplante hepático o reactivación VHB por inmunosupresión.

Resultados: Se incluyeron 86 pacientes con edad mediana de 51 años en el momento de la pérdida de HBsAg. 53% (45/85) eran HBeAg + al inicio del tratamiento. Presentaron fibrosis severa/cirrosis 31% (15/49). Antes de la pérdida de HBsAg ADNVHB fue persistentemente indetectable en 69%: 1,19 años en HBeAg + y 2,97 años en HBeAg - ($p = 0,014$). En el momento de la pérdida de HBsAg, ADNVHB fue detectable (52 UI/ml) sólo en un paciente y 34% (25/73) habían desarrollado antiHBs. El tiempo entre el diagnóstico de HCB y la pérdida de HBsAg fue más largo en HBeAg - que en HBeAg +: 10,5 años vs 3,1 años ($p < 0,0001$). La pérdida de HBsAg se produjo en pacientes tratados con TDF (39,5%), ETV (23,3%), LAM (15,1%) o ADV (9,3%). El tiempo medio desde el inicio de AN hasta la pérdida de HBsAg fue 1,8 años con ETV/TDF y 6,2 años con ADV/LAM ($p < 0,0001$) (fig.). El tratamiento se suspendió en 75,6% de pacientes tras la pérdida de HBsAg. ADNVHB era indetectable en todos y 59% (36/61) habían desarrollado antiHBs en el momento de la suspensión de AN. Durante una mediana de 12 meses de seguimiento no ocurrió seroreversión a HBsAg. Ningún paciente desarrolló complicaciones hepáticas ni carcinoma hepatocelular.

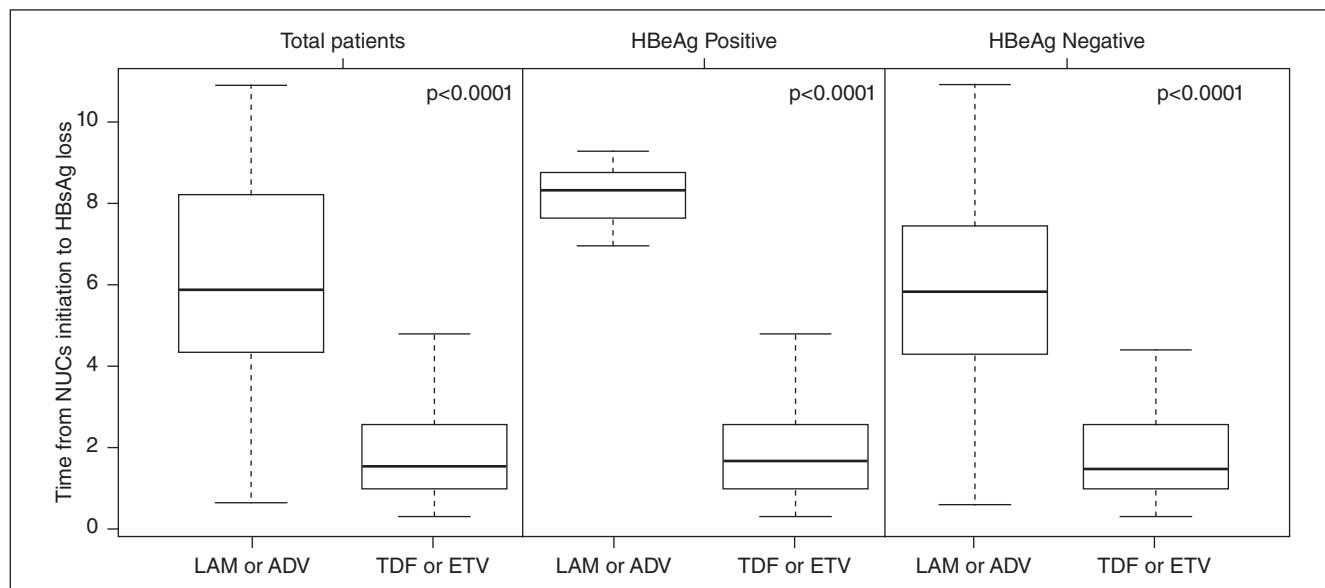
Conclusiones: Estos datos sugieren que el tiempo entre el diagnóstico de HCB y la pérdida de HBsAg es más largo en pacientes HBeAg- que en HBeAg+. La pérdida de HBsAg ocurrió más rápida con TDF/ETV que con LAM/ADV. La pérdida de HBsAg se mantuvo en todos los pacientes tras la suspensión de AN.

P-100. PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO Q80K EN UNA POBLACIÓN DE SUJETOS INFECTADOS POR EL VHC GENOTIPO 1A EN EL NORTE DE ESPAÑA

J. Cabezas González^{a,b}, S. Menéndez^{a,b}, A. Puente^{a,b}, P. Iruzubieta^{a,b}, S. Llerena^{a,b}, S. Vázquez Morón^c, M. García Álvarez^c, S. Resino García^c y J. Crespo^{a,b}

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Valdecilla-IDIVAL, Santander. ^cUnidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología-Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

Introducción: La presencia del polimorfismo Q80K en la región NS3 en los pacientes infectados por el VHC genotipo 1a, disminuye la posibilidad de RVS en los regímenes de triple terapia que combinan simeprevir, interferón pegilado y ribavirina.



Objetivos: Describir la prevalencia del polimorfismo Q80K en muestras basales de pacientes infectados por el VHC genotipo 1a.

Métodos: Se realizó la extracción del RNA del VHC mediante el Qlamp minielute virus spin kit (QIAGEN). Se amplificó el gen NS3 mediante nested-PCR y, posteriormente, se procedió a la secuenciación mediante una tecnología basada en la secuenciación Sanger.

Resultados: Durante los últimos 3 años, se han genotipado en nuestro centro 685 pacientes con una hepatitis crónica por VHC. La distribución por genotipos fue la siguiente: 420 genotipo 1 (61,31%), 21 genotipo 2 (3,1%); 165 genotipo 3 (24,1%) y 79 genotipo 4 (11,5%). De los 420 pacientes con genotipo 1, 163 fueron 1a (23,8%) y 253 1b (36,9%). En 4 casos, no se pudo discriminar entre los subtipos 1a y 1b. De los 165 pacientes con un genotipo 1a, se procedió a un muestreo aleatorio, seleccionando 101 pacientes para la secuenciación de la región NS3. Técnicamente, fue posible la secuenciación de 99 de los 101 pacientes (98%), detectando el polimorfismo Q80K únicamente en 7 casos (7% de los pacientes con genotipo 1a).

Conclusiones: En nuestra región, la prevalencia del genotipo 1 es del 61,3%, correspondiendo el 60,2% a pacientes con subtipo 1b y el 38,8% a subtipo 1a. La prevalencia del polimorfismo Q80K en pacientes con el subtipo 1a en nuestro estudio fue baja, del 7%. Nuestros datos sugieren que, probablemente, la estrategia más efectiva en los sujetos infectados por el VHC genotipo 1a, sea aplicar la regla de parada de semana 4, antes que la determinación del polimorfismo Q80K previo inicio del tratamiento.

P-101. APPLICABILIDAD DE LA SONDA M Y LA SONDA XL DE ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON ÍNDICE DE MASA CORPORAL ELEVADO

M. Puigvehi, T. Broquetas, S. Coll, M. García-Retortillo, N. Cañete, R. Fernández, B. Cabrero, D. Giménez, F. Bory, R. Solà y J.A. Carrión

Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona.

Introducción: La elastografía de transición (ET) es una herramienta útil para evaluar la fibrosis hepática, pero su aplicabilidad en pacientes obesos es limitada. Estudios previos han demostrado una mejoría en la aplicabilidad cuando la prueba se realiza por personal experimentado y/o con la sonda XL [Carrión et al, JVH 2014].

Objetivos: Evaluar la aplicabilidad y la fiabilidad diagnóstica de la sonda M y la sonda XL realizadas por personal experimentado en una cohorte de pacientes con índice de masa corporal (IMC) elevado.

Métodos: Desde mayo 2013 hasta septiembre 2014 se evaluaron consecutivamente 815 pacientes con $\text{IMC} > 28 \text{ kg/m}^2$. Se consideró la exploración óptima según los criterios clásicos (al menos 10 mediciones válidas, $\text{RIQ/ET} < 30\%$ y ratio de mediciones válidas = 60%). Aquellos pacientes con resultado subóptimo con la sonda M se evaluaron con la sonda XL. Se recogieron datos antropométricos y analíticos de los pacientes. Se realizó una biopsia hepática en 96 pacientes, y se calculó la fiabilidad diagnóstica (AUROC) para identificar fibrosis significativa con ambas sondas.

Resultados: Se evaluaron 815 pacientes (38,4% virus hepatitis C, 17,5% virus hepatitis B, 19,9% hígado graso no alcohólico), 66% hombres, con medidas (mediana): edad 50 años, $\text{IMC} 31 \text{ kg/m}^2$, perímetro abdominal 108 cm y distancia piel-cápsula 20 mm. Se obtuvo un resultado subóptimo en 107 pacientes (aplicabilidad de la sonda M del 86,9%). El perímetro abdominal y la distancia piel-cápsula se relacionaron de forma independiente con la obtención de un resultado subóptimo con la sonda M ($\text{OR} = 0,97, 0,95-0,99, p = 0,022$) y ($\text{OR} = 0,82, 0,78-0,86, p < 0,001$), respectivamente. Se obtuvo un resultado óptimo con la sonda XL en 87 (81,3%) de los 107 pacientes restantes. La aplicabilidad global de la sonda M al añadir la sonda XL fue del 97,6%. En los pacientes con biopsia he-

pática la fiabilidad diagnóstica (AUROC) para identificar fibrosis significativa fue 0,87 con sonda M y 0,86 con sonda XL ($p = \text{ns}$).

Conclusiones: La sonda M presenta una buena aplicabilidad en los pacientes con elevado índice de masa corporal. La sonda XL incrementa la aplicabilidad de la ET y su fiabilidad es comparable a la de la sonda M para identificar fibrosis significativa.

P-102. HEPATITIS AGUDAS VÍRICAS: ANÁLISIS DEL CAMBIO EPIDEMIOLÓGICO EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS

M. Riveiro-Barciela^a, E. Mena^a, S. Romero^a, M. Ventura-Cots^a, F. Rodríguez-Frías^{a,b}, L. Nieto^a, R. Esteban^{a,b} y M. Buti^{a,b}

^aHospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCIBERehd.

Introducción: La introducción sistemática de la vacunación anti-hepatitis B y A así como la disponibilidad de métodos diagnósticos para la hepatitis E puede haber modificado la epidemiología de las hepatitis víricas. El objetivo de este trabajo ha sido analizar los casos de hepatitis agudas, y estudiar el cambio epidemiológico.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó a sujetos de > 18 años con ALT elevadas ($10 \times \text{LSN}$) que fueron diagnosticados de hepatitis aguda entre octubre 2013-noviembre 2014 en urgencias del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Se realizó estudio serológico (IgM antiHBc, HBsAg, antiVHC, RNA VHC, IgM VHE, IgM VHA) en todos los casos sin causa obstructiva o isquémica. Los casos de causa vírica se compararon una serie histórica del mismo hospital recogidos entre 1989 y 1990 [Buti et al. J Hepatol. 1994].

Resultados: Se incluyeron un total de 124 pacientes, 54% eran varones, con una mediana de edad de 46 años [IQR 34-65]. 32 (25,8%) se diagnosticaron de hepatitis viral. El resto de etiologías fueron: obstructiva biliar (37,1%), tóxica (10,5%), autoinmune (9,7%), isquémica (13,7%) y alcohólica (3,2%). Las causas de etiología vírica fueron: VHB (37,5%), VHC (21,9%), VHE (15,6%), VEB (9,4%), VHD (3%), VHA (3%), gripe (3%), sarampión (3%) y VVZ (3%). En la tabla se compara los casos actuales con la serie histórica, observándose una disminución de los casos de hepatitis A, aparición de casos de hepatitis E y un aumento de hepatitis B, a pesar de la vacunación sistemática desde 1992 siendo todos los casos en mayores de 23 años. El 59% de las hepatitis virales requirieron de ingreso, evolucionando a hepatitis aguda grave el 19% y falleciendo el 12,5%.

Conclusiones: Las hepatitis agudas víricas continúan siendo un motivo frecuente de ingreso, con una mortalidad en torno al 12%. Se ha constatado un aumento de los casos debidos a VHB, en pacientes mayores de 23 años, y de VHE, en probable relación con la mejoría en las pruebas diagnósticas.

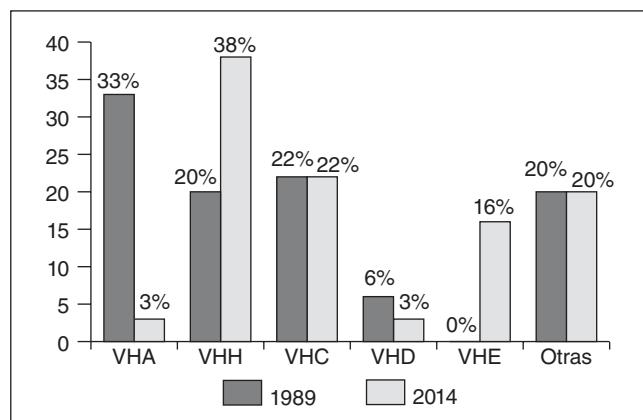


Figura. Cambio epidemiológico en las causas de hepatitis agudas víricas entre 1989 y 2014.

P-103. ESTUDIO DEL VALOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA DE LOS ÍNDICES BIOQUÍMICOS SIMPLES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ESTADIO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

L. Soldevila Langa^a, J.J. López^a, D. Buccione^a, R. Sanmartín^a, B. Revollo^a, A. Jou^a, J. Tor^a, R.M. Morillas^b, R. Planas^b y C. Tural^a

^aUnitat Clínica VIH, Servei de Medicina Interna; ^bServicio de Digestivo, CIBEREHD, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Objetivos: Evaluar si los índices APRI, FORNS y FIB-4 son predictores de supervivencia en los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

Métodos: Se seleccionaron consecutivamente 387 pacientes coinfectados por VIH/VHC de la Unidad Clínica VIH del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol a los que se les había practicado una biopsia hepática (BH) entre enero 1997 y diciembre 2007 y fueron seguidos prospectivamente hasta su muerte o hasta Diciembre 2010. La muerte fue comprobada mediante el Registro de Mortalidad Autonómico (2010) y la causa se extrajo de la historia clínica. Se calcularon los índices APRI, FORNS y FIB-4 mediante los valores analíticos en los ± 3 meses de la BH. Se recogieron las características basales de los pacientes en el momento de la BH. Se realizó una descripción de las variables basales, se calculó la tasa de mortalidad × 100pac/año y se utilizaron análisis de Kaplan-Meier así como modelos de regresión de Cox uni y multivariante.

Resultados: Principales características de los pacientes: hombres: 282 (73%); edad mediana: 38 años (rango intercuartil [RIC] 35-42); usuarios de drogas por vía parenteral: 292 (84%); HbsAg+: 12 (4%); CD4: 553 cél/mm³ (desviación estándar [DE] ± 263); RNA VIH < 400 cop/mL: 262 (72%); genotipo 1 VHC: 179 (53%); tratamiento antirretroviral: 357 (92%); SIDA: 81 (21%); nadir CD4 < 200 cp/mL: 191 (49%). Tiempo seguimiento: 6,7 años (RIC: 4,7-9,5). 32 pacientes murieron (8,2%): 11 cirrosis, 5 neoplasias sólidas, 5 infecciones, 4 neoplasias hematológicas, 2 cardiovascular, 2 trastornos mentales y 3 desconocido. La tasa de mortalidad global y por cirrosis fue de 1,19 y 0,41 × 100 pac/año, respectivamente. Se observaron diferencias significativas en los índices APRI y FIB-4 entre los pacientes que murieron y los que no, pero no en FORNS. El análisis multivariante ajustado por edad, sexo y diagnóstico de SIDA demostró que los índices FIB-4 (Hazard ratio [HR] 1,32 (intervalo confianza 95% [IC95] 1,12-1,56) p < 0,0001) y APRI ([HR] 1,26 (IC95 1,1-1,5) p = 0,005) son predictores de supervivencia en estos pacientes.

Conclusiones: La FH es esencial en el manejo de los pacientes VIH+ por estar asociada a la supervivencia, siendo un criterio para

el inicio tratamiento del VHC. La BH es el gold estándar para su valoración si bien es una técnica invasiva no exenta de morbilidad. Nuestro estudio demuestra la utilidad de APRI y FIB-4 para predecir la supervivencia en los pacientes VIH/VHC teniendo en cuenta otras variables como el sexo masculino o estados previos de inmunosupresión. Los índices bioquímicos simples APRI y FIB-4 predicen de forma significativa la supervivencia de los pacientes coinfectados VIH/VHC. Por este motivo, son métodos útiles en la práctica clínica habitual para el control de estos pacientes pudiendo seleccionar candidatos a recibir tratamiento del VHC con posibilidad de sustituir la biopsia hepática u otros métodos como la elastometría transitoria para el diagnóstico del estadio de fibrosis.

P-104. IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR VHC EN UNA COHORTE DE PACIENTES VIH+ DURANTE 18 AÑOS DE SEGUIMIENTO: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

A. Mena^a, I.R. Osorio^a, H. Meijide^b, A. Castro^a, S. López^a, P. Vázquez^a, B. Pernas^a, M. Grandal^c, J.D. Pedreira^a y E. Poveda^c

^aGrupo de Virología Clínica y Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidad de A Coruña. ^bGrupo de Virología Clínica y Servicio de Medicina Interna del Hospital Quirón de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidad de A Coruña. ^cGrupo de Virología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidad de A Coruña.

Introducción: El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la infección por VHC en una cohorte de pacientes VIH+, durante 18 años de seguimiento para analizar su evolución clínica y mortalidad.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes VIH seguidos en nuestra institución entre 1996-2013. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, de hospitalización y mortalidad. El análisis se realizó comparando pacientes mono-infectados VIH y coinfectados (VIH-VHC) en dos períodos de estudio de 9 años cada uno (1996-2004 y 2005-2013).

Resultados: Se incluyeron un total de 2.257 pacientes (857 VIH-VHC). El 76% hombres, con una mediana de 31 años (25-37) y el 57% tuvo un evento definitivo de SIDA. La proporción de pacientes en TAR fue similar en ambos grupos (> 87%). En la tabla se presentan los

Variables	1996-2004			2005-2013		
	VIH	VIH/VHC	p	VIH	VIH/VHC	p
Nº pacientes (%)	905 (55)	730 (45)		997 (59)	694 (41)	
Seguimiento (años)	6,8 ± 4,7	9,4 ± 4,8	0,001	11,6 ± 4,3	16,4 ± 4,8	0,001
Mortalidad (%)	311 (34)	275 (37)	0,085	178 (18)	189 (27)	< 0,001
Infecciosa (%)	172 (55)	102 (37)	0,040	60 (34)	41 (22)	0,035
Tumoral (%)	62 (20)	27 (10)	0,020	56 (31)	34 (18)	0,020
Cardiovascular (%)	17 (5)	8 (3)	0,045	23 (13)	18 (9)	0,080
Mortalidad de causa hepática (%)	7 (2)	74 (27)	< 0,001	1 (1)	72 (38)	< 0,001
Hospitalizaciones	1.899	1.398	0,110	1.297	1.458	0,050
Infecciosa (%)	845 (44)	544 (39)	0,060	454 (35)	517 (35)	0,220
Causa hepática (%)	59 (3)	119 (8)	0,001	46 (3)	183 (13)	< 0,001

principales resultados del estudio. Los pacientes coinfectados presentan un menor recuento de CD4 en ambos períodos (505 vs 312 y 542 vs 322, $p < 0,001$) y en menor proporción alcanzaron viremia indetectable (ARN-VIH < 50 cop/mL) en el segundo período (2P) comparado con los monoinfectados (59,2 vs 56,4 y 75,3 vs 67,2, $p = 0,03$). Los pacientes coinfectados se trataron menos del VHC (6,9% vs 11,5%, $p = 0,01$), aunque con mayor tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) en el 2P (61% vs 70%, $p = 0,03$). Además, presentaron mayor mortalidad que los monoinfectados, con un aumento significativo en el 2P. Las hospitalizaciones por causa hepática también fueron más frecuentes en coinfectados aumentando significativamente en el 2P. Entre los que alcanzaron RVS, solo el 3,2% y 3,6% en ambos períodos respectivamente, tuvieron una hospitalización por causa hepática y no se registró ningún fallecimiento.

Conclusiones: La infección por VHC tiene un impacto negativo en la infección por VIH con una peor respuesta inmunoviroológica al TAR. Sin embargo, el VHC no impacta en la mortalidad relacionada con causas infecciosas, tumorales o cardiovasculares aunque sí incrementa la mortalidad por causa hepática en pacientes coinfectados. La infección por VHC aumenta significativamente las hospitalizaciones por causa hepática y la mortalidad a largo plazo. Considerando la baja tasa de pacientes VHC+ tratados en esta cohorte, estos datos confirman el impacto negativo de la infección no controlada por VHC en la coinfección VIH/VHC.

P-105. LA SUPRESIÓN DE LA REPLICACIÓN VIRAL DE FORMA MANTENIDA A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B (HCB) TRATADOS CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS (AN) SE ASOCIA CON NIVELES BAJOS DE HBsAG

M. Rodríguez^a, E. Suárez^b, M. Prieto^c, C.A. Navascués^a, E. Hoyas^b, V. Hontagas^c, M.L. González-Giéguez^a, B. Figueruela^b y M. García-Eliz^c

^aUnidad de Hepatología, Hospital Central de Asturias, Oviedo.

^bUGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^cUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva y CIBERehd, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Introducción: El objetivo ideal del tratamiento de la HCB es el aclaramiento del HBsAg, pero su consecución es infrecuente en pacientes tratados con AN.

Objetivos: Analizar los niveles de HBsAg en pacientes con HCB en tratamiento a largo plazo con AN y los factores asociados con la consecución de niveles bajos de HBsAg.

Métodos: Se estudiaron 224 pacientes con HCB, procedentes de 3 centros, tratados con AN durante al menos 1 año. En todos ellos se determinaron en el último control el ADN-VHB por técnica de PCR-TR y el HBsAg por técnica cuantitativa de ELISA. Se definieron como niveles bajos de HBsAg valores < 1.000 UI/ml y como tiempo de respuesta virológica sostenida (TRVS) el que transcurrió desde la negativización definitiva del ADN-VHB hasta el último control. Se analizó la influencia de diferentes variables sobre la probabilidad de obtener valores de HBsAg < 1.000 UI/ml.

Resultados: 70,1% de los pacientes eran varones con edad media de $44,7 \pm 12$ años; la mayoría genotipo D (59%) o A (30%) y 22% con cirrosis. Al inicio del tratamiento 28% eran HBeAg+. El valor basal medio de ADN-VHB fue $6,08 \pm 1,47 \log \text{UI}/\text{ml}$ y de ALT $129 \pm 159 \text{ UI}/\text{ml}$. La primera línea de tratamiento fue AN de 1ª generación en 50% y de 2ª generación en 50%. La duración mediana del tratamiento fue 6 años (rango, 1-15) y el TRVS mediano fue 4,6 años (rango, 0-12,6). Durante el tratamiento, 70 (31%) de los pacientes desarrollaron resistencia a algún AN. En el último control, 217/224 (96,9%) de los pacientes eran ADN-VHB negativo y el nivel medio de HBsAg era $2.905 \pm 3.596 \text{ UI}/\text{mL}$ (rango, 1-21.000). El HBsAg final fue <

1.000 UI/ml en 40,2% y < 100 UI/ml en 12,5% de los pacientes. El nivel medio de HBsAg en pacientes tratados < 5 años era $4.268 \pm 4.293 \text{ UI}/\text{mL}$, en pacientes tratados entre 5 y 10 años, 2.640 ± 3.244 y en los tratados > 10 años, 1.480 ± 2.217 ($p = 0,007$ entre < 5 y 5-10 años; $p = 0,01$ entre 5-10 y > 10 años). En el análisis univariado, los niveles de HBsAg < 1.000 UI/ml no se asociaron con edad, HBeAg+, genotipo, cirrosis, ALT basal ni tratamiento. Los niveles de HBsAg < 1000 UI/ml se asociaron con sexo masculino ($p = 0,001$), desarrollo de resistencia a AN ($p = 0,01$), ADN-VHB basal < 5,8 log UI/ml ($p = 0,01$), tiempo de tratamiento > 5 años ($p < 0,001$) y TRVS > 4 años ($p < 0,001$). En el análisis multivariado, las variables que se asociaron independientemente con HBsAg < 1000 UI/ml fueron sexo masculino (OR 2,06 [IC95%: 1,05-4,02], $p = 0,01$), ADN-VHB basal < 5,8 log UI/ml (OR 2,06 [IC95%: 1,05-4,02], $p = 0,01$) y TRVS > 4 años (OR 2,91 [IC95%: 1,43-5,89], $p = 0,01$).

Conclusiones: En pacientes con HCB el tratamiento a largo plazo con AN consigue la supresión de la replicación viral prácticamente en la totalidad de los pacientes y niveles bajos de HBsAg en un porcentaje significativo de los mismos. La supresión de la replicación viral sostenida en el tiempo parece un factor importante en la consecución de niveles bajos de HBsAg con sus implicaciones clínicas asociadas.

P-106. CORRELACIÓN ENTRE LA SONDA M Y LA SONDA XL DE ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON ÍNDICE DE MASA CORPORAL ELEVADO

T. Broquetas^a, M. Puigvehí^a, S. Coll^a, M. García-Retortillo^a, N. Cañete^a, R. Fernández^a, B. Cabrero^a, D. Giménez^a, F. Bory^a, J. Pedro-Botet^b, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Endocrinología, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona.

Introducción: La sonda XL del Fibroscan® es útil para medir la fibrosis hepática en pacientes obesos cuando la sonda M no obtiene resultados válidos. Estudios previos han demostrado una elevada correlación entre los valores de elastografía de transición (ET) obtenidos con ambas sondas.

Objetivos: Evaluar la correlación entre la sonda M y XL en una población de pacientes con hepatopatía y un índice de masa corporal (IMC) = 28 kg/m².

Métodos: Se evaluaron de forma consecutiva 815 pacientes con hepatopatía crónica e IMC = 28 kg/m² desde mayo de 2013 a septiembre de 2014. En 406 pacientes, se realizó la ET con ambas sondas. Se han analizado los datos antropométricos, analíticos y elastográficos.

Resultados: Se evaluaron 406 pacientes con hepatopatía crónica de diferente etiología (44% VHC, 22% hígado graso no alcohólico, 10% VHB, 10% alcohol) con IMC = 28 Kg/m². El 66% eran hombres con valores (medianas) de edad de 57 años, IMC de 31,3 kg/m², perímetro abdominal de 108 cm y distancia piel-cápsula de 20 mm. Se categorizaron los valores de la ET (kPa) según el resultado de la sonda M de acuerdo con los puntos de corte publicados previamente: ET0 (< 5,5) 29,6%; ET1 (5,5-7,5) 24,9%; ET2 (7,6-9,6) 13,8%; ET3 (9,7-14,5) 15%; ET4 (14,6-20,9) 5,4%; ET5 (> 21) 11,3%. La correlación entre la sonda M y la sonda XL fue $R^2 = 0,937$. Los valores (mediana, kPa) en las diferentes categorías con sonda M vs XL fueron: ET0, 4,4 vs 4,3 ($p = ns$); ET1, 6,3 vs 5,2 ($p < 0,001$); ET2, 8,2 vs 6,8 ($p < 0,001$); ET3, 11,8 vs 9,5 ($p < 0,001$); ET4, 17,4 vs 14,7 ($p < 0,001$); ET5, 32,9 vs 26 ($p < 0,001$). El valor de la ET con la sonda XL obtuvo un valor fuera del intervalo de referencia definido por la sonda M en un 39,4% de las exploraciones.

Conclusiones: La sonda XL presenta una correlación excelente con la sonda M en pacientes con un índice de masa corporal elevado, pero los valores obtenidos son significativamente más bajos y

se observa un porcentaje elevado de valores que difieren en cuanto al intervalo de referencia definido para la sonda M, por lo que se debería aplicar un factor de corrección o validar nuevos valores de referencia para la sonda XL.

P-107. ASOCIACIÓN DE KIR2DS5 CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON VHC

M. Muñoz^a, L. Gimeno^b, M.V. Bernardo-Pisa^b, J.M. Bolarín^b, S. Soriano^b, B. Las Heras^b, I. Legaz^b, R.M. Blanco-García^b, T. López^a, S. Martínez-Millán^a, J. Rodríguez^c, A. Jurado^d, C. Llamoza^d, M.R. Álvarez-López^b, M.R. Moya-Quiles^b y M. Miras^a

^aServicio de Medicina Digestiva; ^bServicio de Inmunología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

^cServicio de Medicina Digestiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. ^dServicio de Medicina Digestiva, Hospital Rafael Méndez, Lorca.

Introducción: Las células NK son importantes efectores que participan en la respuesta inmune frente a patógenos, entre ellos las células infectadas por virus. La función de estas células NK está regulada por una red de receptores activadores e inhibidores, incluyendo los receptores KIR. Estos receptores modulan el desarrollo y actividad de las células NK y algunas poblaciones de linfocitos T CD8+ al interaccionar con las moléculas MHC de clase I. La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas del desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma, suponiendo su tratamiento y el manejo de sus complicaciones un gran gasto sanitario. Varios factores del huésped y del virus influencian la respuesta al tratamiento y aproximadamente el 50% de los pacientes con genotipo 1 del VHC alcanzan una respuesta viral sostenida. La asociación más fuerte se ha encontrado para el genotipo CC del SNP rs12979860 de la IL28B aunque otros factores genéticos del paciente están por determinar.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue investigar el papel de los genes KIR en la respuesta a la terapia combinada en un grupo de pacientes con infección crónica por VHC.

Métodos: Se han analizado 83 pacientes con hepatitis C crónica tratados con doble y triple terapia. El análisis del polimorfismo IL28B (rs12979860) se ha realizado mediante PCR cuantitativa. El análisis de los genes KIR se ha realizado mediante tecnología Luminex Lifecodes KIR-SSO (Tepnel Lifecodes Corporation Stamford, RU). La respuesta al tratamiento se ha medido en términos de respuesta virológica rápida (RVR) a las 4 semanas.

Resultados: Del total de los 83 pacientes, 57 (68,7%) alcanzaron una RVR mientras que los 26 restantes no respondieron. El análisis de los genes KIR reveló que todos los pacientes con KIR2DS5 (n = 17) presentan una RVR ($p = 0,001$; $Pc = 0,016$). El análisis de los genes KIR en estos 17 pacientes KIR2DS5+ muestra que 12 de ellos (70,6%) son además KIR2DS1+, KIR2DS4+ y KIR3DS1+, lo que sugiere que podría tratarse de un haplotipo respondedor rico en genes activadores. No se encontraron diferencias significativas en el resto de genes KIR estudiados.

Conclusiones: Aunque estos resultados necesitan confirmarse en una serie más amplia de pacientes en tratamiento, el análisis de los genes KIR podría ser de interés, en combinación con otros parámetros tales como el polimorfismo rs12979860 de la IL28B para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con infección crónica por VHC.

P-108. IMPACTO DEL EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

M. Rivas Rivas^a, I. Ranchall Illescas^a, J.A. del Campo Castillo^a, C. Vaz Pardal^b, M. Astor López^b, B. Zapata García^c, C. Rodríguez Ramos^d y M. Romero Gomez^a

^aUGMQ Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^bCentro Andaluz de Medicina del Deporte, Cádiz. ^cFacultad de Medicina de Cádiz. ^dHospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es valorar el impacto del ejercicio físico aeróbico individualizado en pacientes con hepatitis crónica C desde el punto de vista antropométrico, metabólico, forma física e inflamación hepática y sistémica.

Métodos: 34 pacientes ARNVHC positivo (no tratados o no respondedores) (12 mujeres, $48 \pm 6,6$ años, $25,9 \pm 4,0$ kg/m²; 22 varones, $46 \pm 5,3$ años, $25,6 \pm 4,2$ kg/m²), sin hábitos tóxicos, criterios de síndrome metabólico, ni hipertensión portal. Se diseñó un programa individualizado de ejercicios aeróbicos de 16 semanas de duración de 3 sesiones de 60 minutos/semana. Se realizó una prueba de esfuerzo submáxima sobre cicloergómetro, para calcular el volumen de oxígeno consumido, antes y después del estudio. Se realizan dos determinaciones de las variables objeto (antropometría, función hepática, citoquinas proinflamatorias, resistencia a la insulina) antes y después de la intervención deportiva.

Resultados: La adherencia al programa deportivo fue de 88% (30/34) de los pacientes. El ejercicio físico prescrito disminuye el exceso de peso, la masa grasa, la suma de pliegues cutáneos y aumenta el peso de la masa muscular, además produce una mejora en la capacidad funcional aeróbica aumentando el VO₂ y el umbral aeróbico. El ejercicio disminuye la resistencia a la insulina, el valor de AST y la razón AST/ALT. El ejercicio produce aumento de los niveles de UCP1, IL6, ILB1 y CK18 ($p < 0,05$), así como descenso de los niveles de leptina, Irisina y CD163 ($p < 0,05$).

Conclusiones: La prescripción individualizada de ejercicio físico aeróbico controlado y monitorizado mejora la forma física, reduce el sobrepeso, así como la inflamación hepática asociada a una regulación de citoquinas proinflamatorias, mioquinas y adiponectinas en pacientes con hepatitis C.

P-109. HEPATITIS POR EL VIRUS E: UNA INFECCIÓN AUTÓCTONA CRECIENTE EN NUESTRO MEDIO

L. Monteserín Ron^a, M. Jiménez Palacios^a, M. Aparicio Cabezudo^a, L. Rodríguez Martín^a, N. Fernández Fernández^a, D. Joao Matías^a, P. Linares Torres^a, E.D. Valverde Romero^b, M.I. Fernández Natal^b, F. Jorquerá Plaza^a y J.L. Olcoz Goñi^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Microbiología, Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: La hepatitis aguda por virus de la hepatitis E (VHE) en Europa era tradicionalmente una infección adquirida por personas que viajaban a zonas endémicas, fundamentalmente Asia y África. Actualmente cada vez es mayor el número de casos autóctonos esporádicos diagnosticados en Occidente.

Objetivos: Analizar los casos diagnosticados de hepatitis aguda por VHE en nuestro medio, identificando las características clínico-epidemiológicas.

Métodos: Estudio descriptivo en el que se recogen los casos diagnosticados de hepatitis aguda por VHE (IgM anti-VHE positiva y/o ARN-VHE presente en suero) desde enero de 2008 a octubre 2014. Se analizan diversas variables clínicas, epidemiológicas y evolución posterior.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes (11 varones y 12 mujeres), con una edad media de 65,36 años (rango 41 a 86), la mayoría pertenecían al ámbito rural (60,87%). El 100% eran naturales de España. El 17,39% consumían > 80 g alcohol/día y el 21,74% padecían hepatopatía crónica previa. En los primeros tres años del período se diagnosticaron 7 casos, mientras que en la segunda parte se conocieron 16 nuevos sucesos. Todos los casos tenían IgM anti-VHE positiva, calculada en 5 ocasiones mediante immunoblot. 10 pacientes presentaban viremia del VHE positiva, en los restantes no fue calculada. El 43,48% presentaban algún marcador de autoin-

munidad positivo. El 69,57% presentaban ictericia (bilirrubina total media 10,45 mg/dl) en el momento diagnóstico y marcada citolisis (AST 1.036,93 U/l y ALT 1.413,59 U/L). 22 casos fueron considerados autóctonos y 1 había realizado un viaje a China 3 meses antes. Actualmente 1 paciente no ha curado, se trata de una hepatitis aguda de 13 semanas de evolución en un sujeto inmunodeprimido. Otro caso, con una hepatitis aguda grave que fue tratada 12 semanas con ribavirina, persistió la infección durante 31 semanas y desarrolló una hepatitis autoinmune secundaria; los restantes contaron con un tiempo medio de resolución de 11,2 semanas. Un paciente falleció por hepatitis fulminante sobre hepatitis crónica y otro fue trasplantado.

Conclusiones: La hepatitis aguda por VHE en nuestro medio es una entidad autóctona, probablemente infradiagnosticada, que se manifiesta con ictericia y citolisis. La presencia de marcadores de autoinmunidad positivos supone un epifenómeno que en ocasiones dificulta su diagnóstico. Aunque la mayoría tiende a la curación espontánea, también puede cronificar y precisar tratamiento antiviral.

P-110. LOS NIVELES DE HBsAG PODRÍAN SER ÚTILES EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B HBeAg NEGATIVO QUE PUEDEN INTERRUMPIR TRATAMIENTO TRAS SUPRESIÓN MANTENIDA DE LA REPLICACIÓN VIRAL

M. Buti^a, M. Riveiro-Barciela^b, R. Casillas^b, M. Homs^a, D. Tabernero^a, F. Rodríguez-Frías^a y R. Esteban^a

^aCIBERehd; ^bUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: Estudios recientes han mostrado que la suspensión del tratamiento antiviral puede ser seguro y estar asociado con remisión virológica en pacientes HBeAg negativo. Sin embargo, el período de supresión viral previa y el seguimiento de estos estudios eran relativamente cortos. El objetivo de este estudio es investigar si la discontinuación del tratamiento con tenofovir tras más de 7 años de tratamiento se asocia con lograr una respuesta virológica mantenida o pérdida del HBsAg, y el posible papel de los niveles de HBsAg en estos pacientes.

Métodos: 17 pacientes HBeAg negativo sin cirrosis hepática y con supresión viral mantenida durante más de 7 años bajo tenofovir

fueron seleccionados para suspensión de tratamiento y vacunación antihepatitis B. Se realizó seguimiento durante 72 semanas mediante determinación mensual de niveles de ALT, DNA VHB y HBsAg.

Resultados: 8 de ellos aceptaron interrumpir el tratamiento. 62,5% presentaron respuesta virológica mantenida (DNA VHB < 2.000 UI/mL y ALT normal), tras una recaída virológica y bioquímica en la mayoría de los casos durante las primeras semanas tras suspender TDF. 12,5% presentaron pérdida del HBsAg, y 25% requirió de retratamiento por niveles persistentemente elevados de ALT y DNA VHB > 20.000 UI/mL. Una disminución > 5.000 UI/mL de los niveles de HBsAg durante el tratamiento con TDF se asoció en todos los casos a respuesta virológica sostenida. Los pacientes con niveles de HBsAg < 100 UI/mL durante el rebote de ALT tras suspensión de tratamiento antiviral, alcanzaron respuesta virológica sostenida.

Conclusiones: La interrupción del TDF tras más de 7 años de supresión de la replicación viral se asocia a respuesta virológica mantenida en el 62% de los casos. La cinética de los niveles de HBsAg durante el tratamiento y los rebotes de ALT, pueden ser útiles para pronosticar qué pacientes HBeAg negativo presentarán respuesta virológica sostenida tras la suspensión de tratamiento antiviral.

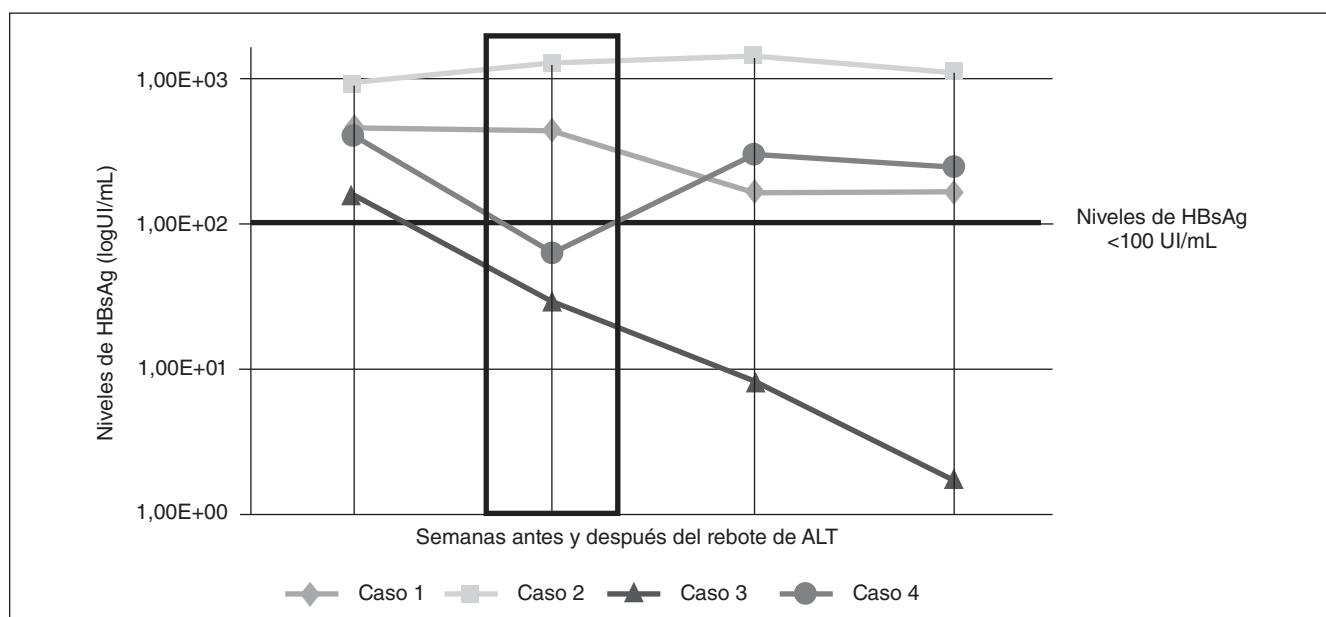
P-111. MODIFICACIÓN DEL PERFIL DE GENOTIPOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN EL PERÍODO 1989-2013. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS ASOCIADAS

M.J. Ferri Iglesias^a, D. Aceró Fernández^b, R. Durández Lázaro^c, R. Louvrie Freire^d, D. Pérez del Campo^a y C. López Núñez^b

^aServicio de Análisis Clínicos; ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona. ^cHospital de Salt. ^dDivisión de Enfermería, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona.

Introducción: En la última década ha cambiado en Europa el perfil genotípico de la infección por el VHC. Estos cambios inciden sobre los protocolos terapéuticos que son en gran medida genotipo-dependientes.

Objetivos: Analizar la existencia de cambios en el perfil genotípico de nuestro medio en el período 1989-2013 y de las variables demográficas asociadas a los genotipos.



	Genotipo 1		Genotipo 2		Genotipo 3		Genotipo 4		Mixto	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1989-2002	152	75,6	8	4,0	22	10,9	13	6,5	6	3,0
2003-2006	333	62,2	24	4,5	113	21,1	49	9,2	16	3,0
2007-2014	499	63,2	36	4,6	157	19,9	94	11,9	3	0,4
Total	984	64,5	68	4,4	292	19,1	156	10,2	25	1,6
IDU					5,36	2,23-12,92	3,78	1,3-10,84		
Inmigr		1,7	0,999-2,90	4,24	1,28-13,98					
Asia		25,41	4,8-132,7							
Est-EU-Caucas		2,24	1,036-4,85							
Edad < 50 años			3,54		1,24-11,31					

Métodos: Se han analizado los 1.525 estudios del genotipo del VHC disponibles en el centro, correspondientes a pacientes evaluados desde 1989 hasta el 2014. Se analizaron género, edad y año al diagnóstico, mecanismo de contagio, polimorfismo rs12979860, ser autóctono vs inmigrante y área geográfica de procedencia. El genotipo se analizó mediante INNO-LIPA HCV II hasta marzo 2006 y LINEAR ARRAY, posteriormente. Se hicieron análisis estadísticos habituales y de regresión logística (ARL) siendo los genotipos las variables dependientes.

Resultados: La tabla muestra el perfil genotípico global, por períodos de tiempo y los resultados de los ARL. El 13,1% de los G1 fue G1a. Salvo el polimorfismo rs12979860, existieron diferencias significativas en la distribución de los genotipos respecto al resto de variables. Hubo un descenso de infecciones por G1 y ascenso por G3 y G4, consolidado en el período 2003-06, un descenso del contagio por transfusiones y un incremento de los pacientes inmigrantes. La infección por G4 continuó aumentando en el período 2007-2013. 680 pacientes con todas las variables entraron en los ARL. El contagio por DVP y ser Inmigrante se asociaron de forma independiente con los genotipos 3 y 4.

Conclusiones: En el período 1989-2013 ha existido un descenso de las infecciones por G1 y un incremento de las debidas a G3 y G4. Las variables demográficas asociadas a la infección por G3 fueron el contagio mediante DVP y la inmigración, preferiblemente de Asia y Europa-Este/Cáucaso, mientras que la inmigración, DVP y tener menos a 50 años estuvieron asociadas a la infección por G4.

P-112. REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1 DESPUÉS DE TRIPLE TERAPIA CON INHIBIDORES DE PROTEASA

F. Sáez-Royuela^a, P. Linares^b, L.A. Cervera^a, C. Almohalla^c, F. Jorquerá^b, I. García^d, G. Karpman^e, E. Badia^a, S. Lorenzo^f, M.A. Vallecillo^c y J.L. Olcoz^b

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos.

^bServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega. ^dServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial de Palencia. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital El Bierzo, León.

^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Introducción y objetivos: La triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de la proteasa (IP) es todavía el tratamiento estándar de la hepatitis C (HC) genotipo 1 en nuestro país. La evolución de la fibrosis, la posible regresión de la cirrosis y su relación con la respuesta virológica sostenida (RVS) tras un tratamiento basado en

IP han sido poco estudiados. Nuestro objetivo ha sido evaluar el impacto del tratamiento basado en IP en los pacientes con fibrosis hepática avanzada medida por elastografía de transición (ET).

Métodos: Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo realizado en 5 hospitales de Castilla y León, incluyendo a los pacientes con HC genotipo 1 y fibrosis avanzada ($> 9,5$ kPa), tratados con peg-IFN, ribavirina y boceprevir o telaprevir. Se determinó la rigidez hepática (RH) mediante FibroScan con sonda M basalmente y 24 semanas después del final del tratamiento. Los pacientes con rigidez hepática $> 12,5$ kPa se consideraron cirróticos. Hasta el momento 72 pacientes han completado el tratamiento y el seguimiento de 24 semanas (edad/sexo/RNA/subtipo/IL28B/tratamiento previo/tipo de IP/fibrosis/RVS 12).

Resultados: Características basales de los pacientes: 58 hombres, edad media $52 \pm 8,9$ años, tratamiento previo: 75%, subtipo: 1a: 34,7%, 1b: 56,9%, IL28B CC: 18%, RH basal media $13,2 \pm 10,2$ kPa (F4: 48,6%, F3: 51,4%), 65,3% tratados con telaprevir y 34,7% con boceprevir; 49 de 72 (68,05%) pacientes alcanzaron una RVS. En los pacientes con RVS el descenso medio intrapaciente de la RH al final del seguimiento en relación con la basal fue de -3,8 kPa, frente a un aumento de +1,1 kPa en los pacientes que no tuvieron RVS ($p = 0,001$). La RH descendió más de un 30% en el 52% de los pacientes con RVS frente al 21% de los pacientes sin RVS ($p = 0,01$). Tres pacientes en el grupo no-RVS y uno en el grupo con RVS progresaron a cirrosis. 14 de los 23 (60,87%) pacientes con RVS que tenían cirrosis basalmente tuvieron una regresión a valores por debajo de 12,5 kPa después del tratamiento.

Conclusiones: En los pacientes con HC y fibrosis avanzada tratados con IP, la RH se reduce significativamente tras el tratamiento, en un corto periodo de seguimiento de 24 semanas, pero solo en los pacientes que alcanzan una RVS. Nuestros hallazgos sugieren la posibilidad de la regresión de la cirrosis hepática después de la RVS en un porcentaje significativo de pacientes.

P-113. LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ES EL PRINCIPAL FACTOR PREDICTIVO DE CURACIÓN TRAS SUSPENDER PRECOZMENTE EL TRATAMIENTO CON TPV/BOC POR CAUSAS DISTINTAS A REGLAS DE PARADA

C. López Núñez^a, R. Morillas Cunill^b, M.J. Ferri Iglesias^a, X. Torras Collell^c, M. Vergara Gómez^d, M. Barenys Lacha^e, M. Torres Salinas^f, N. Zaragoza Velasco^g, C. Cardona Castellà^h, R. Durández Lázaroⁱ, Z. Mariño Méndez^j y D. Acero Fernández^a

^aHospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. ^bHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^cHospital de Sant Pau,

Barcelona. ^aHospital Parc Taulí, Sabadell. ^bHospital de Viladecans. ^cHospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet. ^dHospital Arnau de Vilanova, Lleida. ^eHospital Verge de la Cinta, Tortosa. ^fHospital de Salt. ^gHospital Clínic, Barcelona.

Introducción: En los estudios de registro de telaprevir (TPV) o boceprevir (BOC), la mayoría de los brazos terapéuticos con IP tuvieron tasas de abandono del 20-30%. Sin embargo, no existe información sobre la frecuencia de la respuesta viral sostenida (RVS) en este subgrupo de pacientes.

Objetivos: Analizar las tasas de RVS en pacientes que suspendieron precozmente (PSP) el tratamiento triple con TPV/BOC por causas diferentes a reglas de parada/breakthrough (RP/B) así como la existencia de factores predictivos de RVS en estos pacientes.

Métodos: Se envió a la mayoría de hospitales de Cataluña un cuestionario relativo a los tratamientos con TPV/BOC finalizados antes del 31-05-2014, IP utilizado, respuesta al tratamiento, PSP y causa de retirada. En PSP por causas distintas a RP/B, se solicitaron 25 ítems de información clínica, analítica, elastométrica y terapéutica. Se realizaron pruebas de chi-cuadrado y U de Mann-Whitney, análisis de regresión logística (ARL), curvas ROC y estimaciones de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las variables identificadas.

Resultados: Contestaron la encuesta 9 hospitales con 274 tratamientos, 215-TPV y 59-BOC. Hubo 58 PSP (21,2%), 29 (50%) por RP/B y 29 (50%) por causas distintas a RP/B. La tasa de RVS en PSP por causas distintas a RP/B fue del 48,3% (14/29), siendo del 50% cuando fue debida a efecto adverso (10/20) y 44,4% (4/9) por otras causas. En 31 PSP por causas distintas a RP/B (29 de la encuesta y 2 aportados por un décimo hospital) se investigó la existencia de variables predictivas de RVS. Los pacientes con RVS ($n = 15$) tuvieron más RVR ($p = 0,005$), RVP (semana 12) ($p = 0,000$) y administraciones más largas de IP ($p = 0,001$) o de todo del tratamiento ($p = 0,001$), que los pacientes sin RVS ($n = 16$). Los ARL mostraron el carácter independiente de la RVR, la duración del tratamiento con IPs y la duración total del tratamiento. El análisis de curvas ROC estableció en 8,5 semanas el mejor par sensibilidad/(1-especificidad) de la duración del IP (AUC = 0,844) y en 11 semanas (AUC = 0,854) el de la duración total del tratamiento. El mejor valor pronóstico lo tuvo la duración total del tratamiento = 11 semanas, con sensibilidad = 71,4%, especificidad = 88,2%, VPP = 83,3% y VPN = 78,9%.

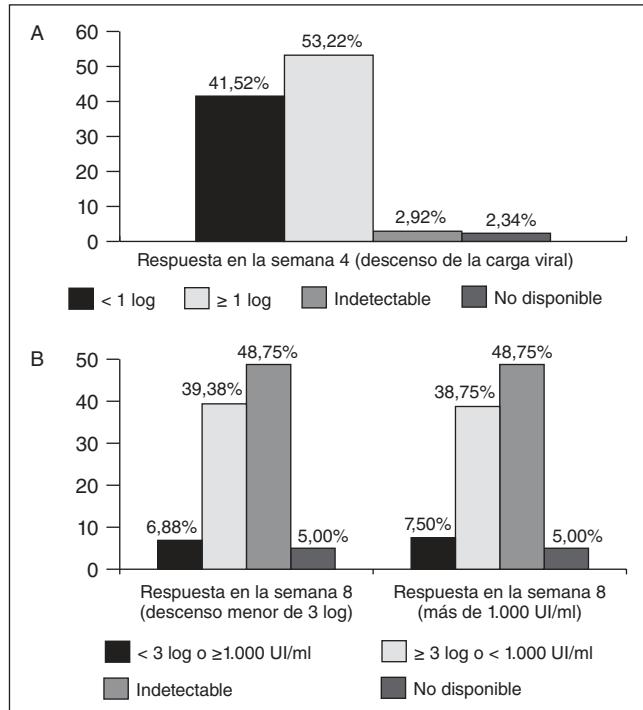
Conclusiones: En los pacientes que suspenden precozmente el tratamiento triple con TPV/BOC por causas diferentes a reglas de parada o breakthrough, la tasa de RVS es relevante (48,3%). La existencia de RVR y la duración del tratamiento predicen la RVS en estos pacientes, siendo el mejor factor predictivo una duración del tratamiento = 11 semanas.

P-114. LEAD-IN Y SEMANA 8 COMO HERRAMIENTAS DE PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BOCEPREVIR: ESTUDIO RETROSPETIVO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN ESPAÑA

J. Crespo^a, M. Berenguer^b, F. Pérez^c, I. Fernández^d, O. González^e, R. Bárcena^f, M. Butis^g, J. López^h y J.L. Callejaⁱ

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^bDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^cDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife. ^dDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^eServicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ^fDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^gUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

^hMSD España, Medical Affairs Department, Madrid. ⁱServicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.



Introducción: Las primeras semanas del tratamiento triple contra el VHC son un período crítico en el que se producen la mayoría de las suspensiones de tratamiento por falta de respuesta virológica. Un mejor conocimiento de los factores basales del paciente y de su correlación con los puntos de decisión en el tratamiento con boceprevir (BOC) pueden ayudar a predecir el éxito de la terapia y ser de utilidad en la toma de decisiones clínicas.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo para describir el período de lead-in como herramienta de decisión clínica en pacientes con VHC genotipo 1 tratados con BOC. Se recopilaron datos de las historias clínicas de 186 pacientes consecutivos distribuidos en 20 hospitales generales españoles.

Resultados: Se incluyeron 171 pacientes. El 80% tenían fibrosis F3/F4 y el 73,7% habían sido tratados previamente (recidiva 24%, respuesta parcial 12,3%, respuesta nula 29,8%); el 26% eran naïve. Despues del lead-in, el 54,5% de los pacientes mostraron una reducción mayor de 1 log; el 52,5% en el caso de los F3/F4. La mayoría de los pacientes (94%) empezaron el tratamiento con BOC, incluso con mala respuesta al interferón, las suspensiones del tratamiento en semana 4 se limitaron a pacientes cirróticos con respuesta nula. Algunos factores basales se asociaron a respuesta en semana 4: IL28B, respuesta previa y grado de fibrosis. En la semana 8, el 48,8% de los pacientes presentaban valores indetectables de virus. La correlación entre las respuestas de las semanas 8 y 12 fue muy alta: 88%.

Conclusiones: Este estudio muestra cómo se utilizaron el lead-in y otros factores de decisión en el tratamiento con BOC en la práctica clínica en España. El lead-in se utilizó como factor de decisión clínica en pacientes cirróticos no respondedores. La alta correlación entre las reglas de parada en semanas 8 y 12 indica que se podría anticipar la suspensión del tratamiento, evitando así acontecimientos adversos y costes asociados.

P-115. EVIDENCIAS DE LA POBRE ADHERENCIA A LAS GUÍAS CLÍNICAS EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON AGHBS POSITIVO Y SUS CARACTERÍSTICAS

M. Hernández-Guerra^a, D. Morales Arraez^a, A. Alonso^b, F. Díaz-Flores^b, J.A. García Dopico^b, A. de Vera^b y E. Quintero^a

	Hospitalaria (n = 26)	Atención primaria (n = 86)	p
Edad	42,3 ± 17,3	42,6 ± 11,8	0,944
Sexo (hombres, %)	61,5	71,4	0,340
Anti-HBe (no solicitado, %)	76,9	65,5	0,291
AgHBe (no solicitado, %)	80,8	57,1	0,041
VHC (no solicitado/negativo/positivo, %)	7,7/73,1/19	11,9/78,6/9,5	0,371
VIH (no solicitado/negativo/positivo, %)	38,5/53,8/7,7	40,5/58,3/1,2	0,205
Transaminasas (no solicitada, %)	7,7	8,3	0,904
Transaminasas elevadas (> 40 UI, sí, %)	23	19	0,904
Estimación fibrosis I. Forns (< 4,2, %)	52,4	60,9	0,489
Comorbilidad (no, %)	73,1	90,5	0,024
Problema social (no, %)	83,3	79,3	0,767
Antecedente drogadicción (no, %)	73,7	81,4	0,471
Enfermedad psiquiátrica (no, %)	88,5	88,1	0,960

^aDepartamento de Digestivo; ^bLaboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Introducción: Según las guías de práctica clínica de manejo de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), se debe hacer seguimiento de los pacientes principalmente con carga viral además de niveles de transaminasas, AgHBe y estimación de la fibrosis. En nuestro medio, sin restricciones de acceso al tratamiento del VHB, nuestro objetivo fue evaluar el grado de cumplimiento de las guías y características de los pacientes.

Métodos: Se identificaron las solicitudes de serologías de AgHBs, de un área poblacional de 380.000 habitantes, durante el periodo de 1 enero 2011-31 diciembre 2013, y se revisó la historia clínica de los pacientes con resultado de AgHBs positivo sin solicitud de carga viral hasta 1 agosto 2014.

Resultados: De un total de 41.158 sujetos con petición de AgHBs, se objetivaron 351 (0,9%) pacientes con resultado positivo. En el 31,3% (n = 110), y habiendo excluido 2 fallecimientos, 1 paciente con PS > 3 y 23 perdidas de seguimiento, no se dispuso de carga viral ni antes ni durante el seguimiento. El 76,4% de los pacientes realizaban seguimiento por parte de Atención Primaria y tan sólo en el 5,4% fue un especialista en Aparato Digestivo o Internista. Las características de los pacientes, según el facultativo responsable, se muestran en la tabla. En 29 pacientes (69% en Atención Primaria) coexistían cifras de transaminasas persistentemente elevadas y un índice de Forns > 4,2. Tan sólo 1 paciente fue biopsiado y ningún paciente recibía tratamiento.

Conclusiones: En al menos una tercera parte de los pacientes con AgHBs positivo no se solicita carga viral durante el seguimiento, incumpliendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica de evaluación de pacientes con VHB. Urgen medidas educacionales y otras estrategias, especialmente a nivel extrahospitalario e intrahospitalaria multidisciplinar, destinadas a mejorar la adherencia a las guías y el acceso al tratamiento.

P-116. LA RESPUESTA INMUNE T ES MENOR EN PACIENTES CON HEPATITIS AGUDA B O CIRROSIS QUE EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA HBEAG NEGATIVO

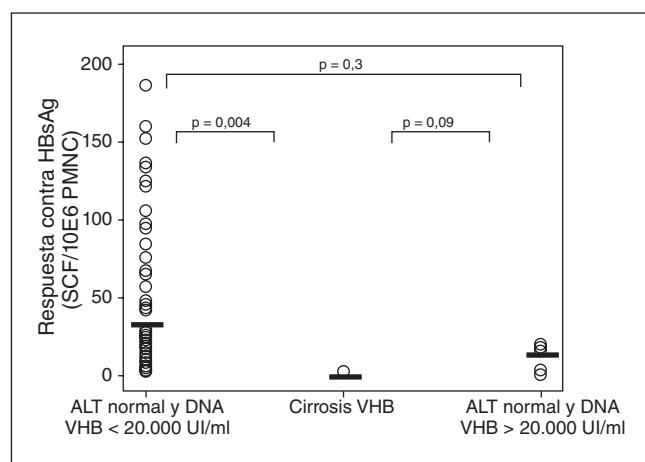
M. Riveiro-Barciela^a, M. Bes^{b,c}, S. Sauleda^{b,c}, M. Hombs^{a,c}, D. Tabernero^{a,c}, R. Estebana^c y M. Buti^{a,c}

^aHospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^bBanc de Sang i Teixits, Institut Català de la Salut, Barcelona. ^cCIBERehd.

Introducción: En la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) la respuesta inmune puede controlar la replicación viral, evitando la progresión de la enfermedad. El objetivo fue estudiar la respuesta inmune contra el VHB en pacientes en diferentes fases de la infección y valorar su utilidad como marcador de fibrosis en pacientes transaminasas normales.

Métodos: La respuesta específica contra el VHB mediada por células T fue estudiada mediante cuantificación de IFN-γ por ELISpot contra 3 antígenos (HBsAg, HBcAg, HBeAg) en 109 pacientes HBeAg negativo (102 naïve y 7 bajo tratamiento con análogos de nucleótidos) y 4 hepatitis agudas B.

Resultados: Los sujetos naïve presentaron menor respuesta inmune contra el HBsAg y HBeAg que los pacientes bajo tratamiento antiviral (31,6 vs 72, 16,1 vs 20,4 SFC/106 PMNC, respectivamente), diferencias no significativas. Sin embargo, la respuesta de los pacientes con infección crónica HBeAg negativo sí fue superior que los sujetos con infección aguda (HBsAg 34,2 vs 2,25, p = 0,02; HBcAg 16,4 vs 7, p = 0,3; HBeAg 16,4 vs 3,8, p = 0,05). Dentro de los pacientes HBeAg negativo, se observó una menor respuesta en pacientes cirróticos, en comparación con el resto de pacientes (fig.). A 90 de los sujetos HBeAg negativo con transaminasas normales se le realizó FibroScan, siendo sugestivo de presencia de fibrosis significativa en un 30% (elasticidad > 6,5 kPa). Aquellos con menor elasticidad, presentaron mayor respuesta inmune (HB-



sAg 36,9 vs 28,6, HBcAg 18,7 vs 13,8, HBeAg 17,9 vs 12,1 SFC/106 PMNC), aunque no significativa ($p = 0,2$, $p = 0,17$, $p = 0,7$). Todos los grupos presentaban una mediana de edad similar.

Conclusiones: La respuesta inmune contra el VHB es menor en sujetos con hepatitis aguda B en comparación con los pacientes con infección crónica. En los sujetos HBeAg negativo, aquellos con cirrosis presenta una menor respuesta inmune T que los pacientes con infección activa o portadores inactivos.

P-117. PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON SEROLOGÍA POSITIVA PARA HEPATITIS C NO INVESTIGADA

D.E. Morales Arráez^a, A. Alonso^b, F. Díaz-Flores^b, J.A. García Dopico^b, A. de Vera^b, E. Quintero^a y M. Hernández Guerra^a

^aDepartamento de Digestivo; ^bLaboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Introducción: La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública. Actualmente existe un tratamiento eficaz en más del 90% de los casos, si bien menos del 10% de los infectados es tratado. Una de las barreras se encuentra en el proceso diagnóstico, donde las guías clínicas no se cumplen una vez se identifican los sujetos con anticuerpos anti-VHC y se debe solicitar carga viral. El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia y característica de sujetos con hepatitis C no investigada en una cohorte de solicitudes de serología para el VHC.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente todas las solicitudes de serología VHC de los años 2011-2012 de un área poblacional de 380.000 sujetos, y de los anti-VHC positivo se realizó un seguimiento de las solicitudes de RNA de VHC hasta agosto/2014. Se evaluaron las características de los pacientes y razones que pudieron justificar la ausencia de determinación de RNA para confirmar la infección en base a variables demográficas, comorbilidad, tratamiento habitual, adicciones, entorno social, perfil bioquímico hepático y grado de fibrosis.

Resultados: Se registraron 37.700 peticiones de anti-VHC, de 29.169 sujetos. 995 pacientes (3,4%) fueron anti-VHC positivo y de estos, en 347 pacientes- 34,8% (269 hombres, 47 ± 13 años) no se dispone del estado de infección activa o carga viral durante el seguimiento. Excluidos 26 fallecimientos, en el 71,3% de los casos no fue solicitada la carga viral por el facultativo responsable (48% atención primaria, 23,6% unidad de internamiento de desintoxicación, 9,3% prisiones, 19,5% otros). Las variables independientes asociadas a la ausencia de solicitud de carga viral fueron niveles de GPT normales y presencia de comorbilidad ($p < 0,05$). En 164 pacientes (51,1%), 51% con algún grado de fibrosis estimada por índice de Forns, no se encontraron limitaciones al tratamiento basado en peg-interferón frente a 157 pacientes (7,0% comorbilidad severa; 56,1% enf. psiquiátrica, 5,7% epilepsia, 5,7% plaquetopenia, 1,3% cirrosis descompensada, 15,9% problema social y 8,3% mayores de 65 años).

Conclusiones: En una tercera parte de pacientes con serología VHC positiva no se dispone de carga viral para conocer si existe infección activa e indicación de tratamiento antiviral. Presentar cifras de GPT normales y comorbilidad se asocian al estado de hepatitis C no investigada. Sin embargo, la mitad de los pacientes con hepatitis C no investigada no presentan contraindicación a terapia basada en peg-interferón. Se precisan de estrategias educativas activas a diferentes niveles para reducir las barreras actuales para el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el VHC.

P-118. MUTACIONES EN LA REGIÓN CODIFICANTE PRE-CORE/CORE RELACIONADAS CON EL RIESGO DE DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA EN “ZONA GRIS”

A.I. Gil, I. Francisco, M. Romero, A. García, M. Sánchez, A. Madejón y J. García-Samaniego

Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz-Carlos III, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid.

Introducción: La decisión de tratamiento para los pacientes con hepatitis B en la llamada “zona gris” (cifras de ADN-VHB y ALT discordantes y actividad necroinflamatoria leve-moderada) es difícil. En estos pacientes hay pocos datos sobre la incidencia de marcadores predictores de riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC).

Objetivos: Determinar si la región pre-core/core de cepas del VHB, aisladas de pacientes con hepatitis B crónica (HBC) en “zona gris”, presentan mutaciones predictoras de desarrollo de CHC.

Métodos: Estudio transversal retrospectivo en el que se ha analizado por secuenciación poblacional la región codificante pre-core/core de 14 pacientes con HBC en “zona gris” [edad (media ± DE): $39,4 \pm 12,7$ años] infectados con diferentes genotipos (3 VHB-A, 10 VHB-D y 1 VHB-F). Todos los pacientes eran HBeAg negativo y 13 (93%) presentaban niveles normales de ALT. Con respecto al nivel de lesión hepática, 13 (93%) tenían estadio de fibrosis F0-F1 y 1 (7%) estadio F2.

Resultados: El análisis de secuencias confirmó que 7/14 (50%) de los pacientes analizados presentaban diferentes mutaciones en el genoma viral relacionadas con el riesgo de desarrollo de CHC. La distribución de las mutaciones más significativas fue: G1899A en 5/14 (35,7%); C2002T en 2/14 (14,3%); A1846T en 1/14 (7,1%) y finalmente la A2189C en 1/14 (7,1%). Ninguno de los pacientes presentó las mutaciones A2159G y G2203A/T. En un paciente infectado con el genotipo D se identificó la mutación G1816T, que potencialmente evita la síntesis de HBeAg y que ha sido descrita en únicamente 6 individuos. Otro paciente con genotipo A presentó la mutación G1862T, que se asocia con una reducción en los niveles de expresión de la proteína core y a la que se ha asociado con riesgo de hepatitis fulminante en pacientes con genotipo B. Por otro lado, algunas de las mutaciones localizadas entre las posiciones 1814-1838 de la región codificante del pre-core/core afectaban también a la porción solapante de la proteína X, introduciendo cambios aminoácidos en el extremo carboxi-terminal de la proteína. Ninguno de estos cambios se asocia al riesgo de desarrollo de CHC.

Conclusiones: Estos resultados demuestran que un elevado porcentaje de pacientes con HBC en la llamada “zona gris” presenta mutaciones que se asocian con riesgo de desarrollo de CHC. Sobre la base de estos resultados, el análisis genético de la región pre-core/core en esta población de pacientes podría ser útil para establecer la indicación de tratamiento.

P-119. ELEVADAS TASAS DE RESPUESTA VIRAL RÁPIDA CON TERAPIA TRIPLE CON SIMEPREVIR EN HEPATITIS C EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

C. Gely^a, M. Masip^b, N. Margall^c, N. Pagès^b, E. Oblitas^a, F. Bertolletti^a, A. Gallego^a, X. Torras^d y C. Guarner^d

^aServicio de Digestivo; ^bServicio de Farmacia; ^cServicio de Microbiología; ^dServicio de Gastroenterología, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: Recientemente se ha aprobado la utilización de simeprevir asociado a peginterferón + ribavirina para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C genotipos 1 y 4. Esta combinación mejora los resultados de eficacia y seguridad respecto a las terapias previas.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con peginterferon + ribavirina + simeprevir en práctica clínica habitual.

Métodos: Pacientes infectados por el virus C genotipos 1 y 4 sometidos a terapia triple con simeprevir. Determinación del polimorfismo Q80K en pacientes con genotipo 1a mediante PCR en tiempo real. Se realizó Fibroscan basal y/o biopsia en todos los pacientes. Se evalúan resultados de eficacia según nivel de RNA-VHC en semanas 2 y 4 de tratamiento. Se evalúan los efectos adversos recogidos en historia clínica.

Resultados: En el periodo del 22 de septiembre a 3 de noviembre han iniciado tratamiento 22 pacientes (13V/9M) con una edad media de $54,91 \pm 6,7$ años. La distribución de genotipos es de tres 1a, quince 1b y 4 genotipo 4. La media de carga viral de 2.828.334 UI/ml. Los 3 pacientes infectados por genotipo 1a no prestaban el polimorfismo Q80K. La IL28 fue CC en el 38% de los pacientes. Once pacientes eran naïves y 11 habían fracasado a una terapia previa con peginterferon + ribavirina (9 recaídas, 2 parciales). Siete pacientes tenían fibrosis no significativa, 4 fibrosis moderada, 7 fibrosis severa y 4 cirrosis. El RNA-VHC en semana 2 valorado en 12 pacientes fue indetectable en 1, < 15 UI/ml en 8, de 15-25 UI/ml en 1 y > 15 UI/ml en 2. EL RNA-VHC en semana 4 valorado en 16 pacientes fue indetectable en 12, < 15 UI/ml en 3 y > 25 UI/ml en 1 paciente con mala adherencia. La tolerancia al tratamiento es aceptable en todos los pacientes excepto uno que presentó náuseas y vómitos en las 2 primeras semanas que obligó a la suspensión del tratamiento.

Conclusiones: En las primeras semanas de triple terapia con simeprevir se observa una alta tasa de respuesta virológica con buena tolerancia.

P-120. PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHB AGHBE NEGATIVO. PUNTOS DE CORTE DE GPT Y ADN AL DIAGNÓSTICO QUE MARCAN PRONÓSTICO Y/O NECESIDAD DE TRATAMIENTO

A. Guardiola-Arévalo^a, M. Romero Gutiérrez^a, A.Z. Gómez Moreno^a, A. García Vela^a, D. Muñoz López^a, R. Sánchez Simón^b, C. Gómez Hernando^c y R. Gómez Rodríguez^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Anatomía Patológica.

^cServicio de Microbiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Objetivos: Buscar un punto de corte de GPT y ADN al diagnóstico que indique buen pronóstico en los primeros años de seguimiento, así como la no necesidad de tratamiento.

Métodos: Estudio observacional de cohorte retrospectivo-prospectivo de pacientes diagnosticados de infección crónica por VHB AgHBe-negativo al diagnóstico (junio 2005-diciembre 2012). Criterios de exclusión: otras hepatopatías asociadas, tratamiento previo para la HBC (hepatopatía crónica por virus B). Se recogieron cada 6 meses variables clínico-analíticas, serológicas, y ADN del VHB (PCR). Se analizó la fibrosis hepática mediante biopsia hepática o en su defecto Fibroscan®. Para el seguimiento de GPT y ADN se incluyó sólo a pacientes con 3 o más analíticas. Se buscó un punto de corte de GPT normal al diagnóstico que predijera la alteración de esta en la evolución, de ADN por encima de 2.000 UI/ml, así como un punto de corte de GPT y ADN que prediga la necesidad de tratamiento, a través de un análisis de curvas ROC. Se consideraron datos de mal pronóstico: desarrollo de cirrosis, descompensaciones, hepatocarcinoma, necesidad de tratamiento y exitus por la hepatopatía.

Resultados: Se incluyeron 138 pacientes. Al diagnóstico: Edad media de $40,5 \pm 12,2$ años, 54% mujeres, 38% extranjeros, GPT mediano de 26 mU/ml (IIC: 19-40), ADN < 2.000 UI/ml en el 56%, y > 20.000 UI/ml en el 17%. Tiempo de seguimiento medio: 42,14 ± 21,50 meses. Se analizó la fibrosis hepática en el 47%. El 55,4% presentaron biopsia normal o F0, y 6,1% cirrosis. 5 pacientes pre-

sentaron complicaciones (3,6%): 4 hepatocarcinomas, y una descompensación edemoascítica. Hubo 1 exitus por un colangiocarcinoma (0,79%). En el análisis de curvas ROC el punto de corte de ADN que mejor predice la elevación de este por encima de 2.000 UI/ml en la evolución es 900 UI/ml (S 90%, E 88%, VPP 79%, VPN 100%;% de pacientes correctamente clasificados del 89%), y el punto de corte que mejor predijo la alteración de GPT normal al diagnóstico posteriormente elevada por encima de 40 mU/ml fue 25 mU/ml (S 95,45%; E 81,69%; VPP 67%; VPN 96%;% de pacientes correctamente clasificados del 80,65%). Teniendo en cuenta este punto de corte, los pacientes con GPT > 25 mU/ml al diagnóstico presentaron más datos de mal pronóstico de forma estadísticamente significativa en relación a los que presentaban GPT menor o igual a 25 mU/ml ($p < 0,05$). En el análisis ROC el punto que maximiza la necesidad de tratamiento es 38 mU/ml de GPT y 6.000 UI/ml de ADN (S 75%; E 93,44%; VPP 60%; VPN 96,61%).

Conclusiones: Los pacientes con infección crónica por VHB AgHBe-negativo al diagnóstico con ADN < 900 UI/ml y GPT ≤ 25 mU/ml en general no presentan datos de mal pronóstico. Una GPT < 38 mU/ml y un ADN < 6.000 UI/ml hace muy improbable la necesidad de tratamiento en los primeros años de evolución. Los pacientes por debajo de estos puntos de corte al diagnóstico podrían no necesitar un seguimiento tan estrecho en los primeros 3 años de seguimiento.

Miscelánea

P-121. LA PRESENCIA DEL GENOTIPO HOMOCIGOTO C2C2 PUEDE PREDISPONER AL DESARROLLO DE CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA

I. Legaz Pérez^{a,b}, E. Navarro Noguera^c, M.R. López Álvarez^a, J.M. Bolarín^a, G. Salgado^a, B. Las Heras^a, S. Soriano^a, L. Gimeno^a, M.R. Álvarez López^a, A. Luna^b, M. Miras López^c y A. Minguela^a

^aServicio de Inmunología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ^bÁrea de Medicina Legal y Forense, Universidad de Murcia. ^cServicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: En la actualidad, el consumo de alcohol supone un gran problema socioeconómico y sanitario en todo mundo, siendo el principal riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas del hígado y una de las indicaciones más importante para el trasplante de hígado en Europa. El hígado es considerado un órgano con una predominante inmunidad innata Enriquecido en células NK y un subconjunto de linfocitos T. Las células NK juegan un papel importante en los mecanismos de desarrollo y progresión de la fibrosis hepática (Miller et al, 2011). Su actividad está modulada por diversos receptores de membrana, como los receptores KIR, cuyos ligandos son moléculas de HLA-C. Numerosos estudios demuestran la implicación de las moléculas de HLA-C en la progresión de la cirrosis en pacientes con hepatitis crónica debido al VHC (Maragón et al, 2011).

Objetivos: El propósito de este estudio fue conocer la influencia de HLA-C en el desarrollo de la cirrosis debida al consumo de alcohol, analizando los diferentes genotipos HLA-C en pacientes con hábito etanólico, con la finalidad de ayudar a establecer los riesgos y pronósticos del desarrollo de la enfermedad en pacientes con hábito etanólico.

Métodos: Un total de 281 pacientes con cirrosis alcohólica fueron analizados y comparados con 319 individuos sanos utilizados como controles. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la presencia/ausencia de infecciones virales ($n = 213$ y $n = 68$, respec-

tivamente). DNA genómico se extrajo de sangre periférica mediante extracción automática (QIAGEN). El genotipaje de HLA-C se realizó mediante PCR-SSO reversa. En base al dimorfismo en el aminoácido en posición 80 de la molécula de HLA-C dos grupos fueron establecidos; C1 (asparagina) y C2 (lisina). Los individuos fueron clasificados como: C1/C1, C2/C2 y C1/C2. El análisis estadístico se realizó mediante test de estadístico de Fisher y analizado mediante SPSS 15.0. El consentimiento informado fue obtenido y el protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético institucional.

Resultados: El análisis de epítopes HLA-C mostró que el número de pacientes que perdían el ligando C1 estaba significativamente incrementado en la población de pacientes afectados con cirrosis alcohólica con respecto a la población sana ($p = 0,007$). Similares resultados fueron obtenidos en pacientes sin infección viral ($p = 0,006$). El análisis de genotipos, mostró una distribución similar del genotipo C1C1 en pacientes totales, mientras que C1C2 mostraba una disminución no significativa respecto al control. Por el contrario, el genotipo C2C2 estaba significativamente más elevado ($p = 0,015$), obteniendo similares resultados en el grupo de pacientes no infectados con virus ($p = 0,021$).

Conclusiones: El análisis de HLA-C parece indicar que el genotipo C2C2 puede predisponer al individuo con hábito etanólico a presentar cirrosis alcohólica independientemente de que la enfermedad curse con o sin infecciones virales asociadas.

P-122. PAPEL DEL TIPS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL INTRAHEPÁTICA NO CIRRÓTICA (HTPINC)

F. Turon^a, J. Bissonnette^b, J.C. García-Pagán^a, A. Albillos^c, L. Téllez^c, C. Ferreira^a, J.C. Nault^d, M.A. Rehim^e, A. Sibert^e, L. Bouchard^f, P. Perreault^f, F. Trottier-Tellier^g, P.E. Rautou^b, D.C. Valla^b y A. Plessier^b

^aHemodinámica Hepática, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona.

^bServicio de Hepatología, Hôpital Beaujon, Clichy, Francia.

^cServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^dServicio de Hepatología, Hôpital Jean Verdier, Bondy, Francia. ^eDepartamento de Radiología, Hôpital Beaujon, Clichy, Francia. ^fDepartamento de Radiología; ^gServicio de Hepatología, Hôpital Saint-Luc, Montréal, Canadá.

Introducción: La hipertensión portal intrahepática no cirrótica (HTPINC) es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la presencia de hipertensión portal intrahepática, en ausencia de cirrosis y de trombosis del eje esplenoportal al diagnóstico. La eficacia del TIPS en el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal en esta población no ha sido evaluada.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con HTPINC tratados con TIPS entre los años 1994 y 2013 en 5 centros de referencia.

Resultados: Se incluyeron 38 pacientes (22 hombres, edad 45 ± 16 años). 23 de ellos presentaban una comorbilidad grave asociada (4 neoplasias, 8 enfermedades hematológicas, 3 trasplante hepático previo, 6 enfermedades autoinmunes, 2 otras). Del resto, 3 tenían VIH bien controlado con tratamiento antirretroviral y 13 eran idiopáticos (5 de ellos con un déficit asociado de proteína C y/o S). La indicación de TIPS fue hemorragia variceal incontrolable en 22 pacientes, ascitis refractaria/hidrotórax en 13 y otras en 3. El gradiente presión porto-cava disminuyó de 20 ± 7 a 6 ± 3 mmHg. Durante seguimiento (34 ± 32 meses), 14 pacientes (38%) fueron hospitalizados por encefalopatía. 10 pacientes murieron 16 ± 20 meses después del TIPS y 2 pacientes fueron trasplantados (6 y 108 meses tras el TIPS). La probabilidad actuarial acumulada de supervivencia libre de trasplante fue 77%, 73% y 57% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Las causas de muerte fueron sepsis ($n = 3$), hemoperitoneo

($n = 2$, post TIPS y post biopsia hepática percutánea), malignidad ($n = 2$), insuficiencia cardíaca ($n = 1$), otros ($n = 2$). Las indicaciones de trasplante hepático fueron un síndrome hepatopulmonar en un paciente e insuficiencia hepática en el otro. Los factores predictores de mortalidad o trasplante en el análisis univariado fueron el MELD ($p = 0,009$), creatinina ($p = 0,003$), ascitis como indicación de TIPS ($p = 0,044$) y la presencia de una comorbilidad grave asociada ($p = 0,006$). La probabilidad actuarial de supervivencia libre de trasplante en enfermos sin comorbilidad grave asociada tratados con TIPS por una complicación diferente a la ascitis refractaria fue del 100% a 1 y 3 años.

Conclusiones: El TIPS en pacientes con HTPINC sin comorbilidades graves asociadas y con una indicación diferente a la ascitis refractaria se asocia a un excelente pronóstico.

P-123. CÓMO AFECTAN LAS VARIABLES DEL DONANTE EN EL AISLAMIENTO DE HEPATOCITOS HUMANOS PRIMARIOS A PARTIR DE RESECCIONES HEPÁTICAS

E. Solanas Villacampa^a, E. Martínez-Crespo^b, C. Sostres^b, A. Serrablo^c, A. García-Gil^d, F.J. Araguren^b, P. Jiménez^e, S. Lorente^b y T. Serrano^b

^aInstituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. ^bServicio de Patología Digestiva, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. ^cServicio de Cirugía Hepatobilíar, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^dServicio de Cirugía Hepatobilíar, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. ^eCIBERehd, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.

Introducción: Una mayor disponibilidad de hepatocitos humanos primarios funcionales resulta imprescindible para el avance del trasplante de hepatocitos humanos como alternativa o puente al trasplante ortotópico, así como para desarrollar hígados artificiales y estudios "in vitro".

Objetivos: Estudiar las variables derivadas del paciente-donante que pueden afectar al número y calidad de los hepatocitos humanos aislados de resecciones hepáticas.

Métodos: Se realizaron 76 aislamientos de hepatocitos humanos a partir de resecciones hepáticas mediante la técnica de perfusión en dos pasos con colagenasa. Se recogieron datos de los pacientes hepatectomizados relativos a su función hepática previa a la cirugía y a los motivos de la misma, entre otros. Tras cada aislamiento, se determinó la viabilidad por el método de azul tripán y el rendimiento celular (nº de hepatocitos/g de tejido). En 34 de los aislamientos se evaluó además la capacidad de adhesión de los hepatocitos aislados (porcentaje de proteína adherida), la actividad MTT y la producción de albúmina (ELISA) tras 16 horas de cultivo.

Resultados: La viabilidad de los hepatocitos aislados se correlacionó negativamente con la edad del paciente ($r = -0,23$) y resultó un 7,72% menor para las resecciones de hepatectomías por enfermedad maligna frente a aquellas por enfermedad benigna. El tratamiento quimioterápico previo a la cirugía también influyó negativamente en la viabilidad celular, siendo un 4,10% menor en los casos con quimioterapia previa. La realización de pringle durante la cirugía también afectó negativamente a la viabilidad de las células aisladas (6,02% menor), siendo el daño proporcional al tiempo total de clampaje ($r = -0,36$). El rendimiento celular se correlacionó negativamente con los niveles séricos de triglicéridos ($r = -0,512$) y enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT y FA, $r = -0,512, -0,225, -0,240, -0,462$, respectivamente). Las resecciones de hígados con enfermedad maligna rindieron menos hepatocitos/g de tejido (un 50,4%) que aquellas por enfermedad benigna. En cuanto a la calidad de los hepatocitos aislados, la adhesión se vio afectada negati-

vamente también por la malignidad de la enfermedad (14,3% menor con malignidad), si bien ésta no afectó ni la MTT ni la producción de albúmina de los hepatocitos cultivados. Por su parte la producción de albúmina se correlacionó negativamente con los niveles séricos de AST, ALT y GGT ($r = -0,657, -0,750, -0,775$, respectivamente).

Conclusiones: Factores como la edad del paciente hepatectomizado, la malignidad o no de la enfermedad, la quimioterapia previa, la isquemia del parénquima hepático durante la hepatectomía y valores analíticos indicativos de una peor función hepática influyen en la cantidad y/o calidad final de los hepatocitos aislados de resecciones hepáticas.

P-124. DÉFICIT DE VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA: ANÁLISIS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO BASAL Y TRAS APORTE VITAMÍNICO

N. Fernández Fernández, D. João Matias, M. Jiménez Palacios, L. Rodríguez Martín, M. Aparicio Cabezudo, L. Monteserín Ron, P. Linares Torres, F. Jorquera Plaza y J.L. Olcoz Goñi

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: Existe una epidemia silenciosa de déficit de vitamina D (VD) a nivel mundial. La prevalencia se estima en torno al 20-50%. Los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) tienen alto porcentaje de déficit ($VD < 20 \text{ ng/mL}$) o insuficiencia ($20-30 \text{ ng/mL}$).

Objetivos: Conocer la prevalencia de déficit de VD en los pacientes EHC en el Hospital de León. Comprobar diferencias en función de etiología y grado de EHC. Valorar resultados tras aporte vitamínico.

Métodos: Se realiza un estudio transversal de prevalencia de déficit de VD en pacientes con EHC de la consulta monográfica, entre marzo y abril. Se realiza analítica básica y niveles de VD. Se analizan características basales, etiología, cirrosis y necesidad de tratamiento. Se compara con otra cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En segunda fase, se trata a los pacientes deficitarios y se analizan variables a los tres meses.

Resultados: Se recogen datos de 94 pacientes (65% varones; edad media $57,5 \pm 13,7$ años). Tienen cirrosis 45 (Child A: 61%, Child B: 29%). El VHC es origen de la EHC en 46,2%, en 27% el alcohol y en 9,6% hepatitis autoinmune. Casi el 80% de los pacientes cirróticos presenta déficit, siendo extremo el 20% ($< 10 \text{ ng/mL}$). La concentración media es $18,8 \text{ ng/mL}$ (cirróticos: $15,9 \text{ ng/mL}$ y no cirróticos $21,6 \text{ ng/mL}$; $p = 0,002$). El 87% tiene niveles insuficientes o deficitarios. Según el origen, el mayor déficit ocurre cuando la etiología es el alcohol ($p = 0,002$). Al comparar con la cohorte de EI se observa que los pacientes con EHC y mayormente los cirróticos tienen más déficit de VD. El déficit de VD varía con el grado de insuficiencia hepática, siendo mayor en pacientes Child C ($p = 0,019$). Hay relación directa con nivel de albúmina y plaquetas e inversa con grado de INR y bilirrubina ($p < 0,05$). Se obtienen datos tras tratamiento de 44 pacientes, con una media de dosis recibida de 2.914 UI/día durante un promedio de 93 días. Los valores de VD alcanzan una media de $89,27 \text{ ng/mL}$, normalizándose en 95,45% ($p < 0,001$). Consiguen nivel normal ($> 30 \text{ ng/mL}$) 93,8% de pacientes no cirróticos vs 89,3% de cirróticos, siendo superior en no cirróticos ($p < 0,05$). Los pacientes con EHC enólica y VHC alcanzan niveles inferiores ($p = 0,04$). Se observa mejoría significativa del grado de insuficiencia hepática en cirróticos, medido por el score de Child-Pugh ($p < 0,05$), no así en la escala MELD ($p = 0,09$). Un 92,6% presenta albúmina $> 3,5 \text{ g/dL}$ al final del tratamiento ($p < 0,001$).

Conclusiones: El déficit de vitamina D tiene presencia casi universal en pacientes con EHC, mayormente en cirróticos, y entre ellos, en los que presentan grado avanzado de insuficiencia hepáti-

ca. Se debería plantear la realización de cribado de déficit de VD en estos pacientes, ya que elevado porcentaje precisa suplementos. El tratamiento es seguro y altamente eficaz, normalizando niveles en más del 95% de los casos. Puede incluso contribuir a la mejoría de la función hepática.

P-125. EXPERIENCIA CON RADIOEMBOLIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO

A. Alzina Pérez^a, M. Iñarrairaegui Bastarrica^b, A. Chopitea Ortega^c, J.I. Bilbao Jaureguizar^d, F. Rotellar Sastre^e, M. Rodríguez Fraile^f, J. Rodríguez Rodríguez^c, D. d'Avola^b y B. Sangro Gómez-Acebo^b

^aUnidad de Hepatología; ^bUnidad de Hepatología y Ciberehd;

^cDepartamento de Oncología; ^dRadiología; ^eDepartamento de Cirugía General; ^fDepartamento de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: El tratamiento del colangiocarcinoma intrahepático irresecable (CCII) es un reto debido a la eficacia limitada de la quimioterapia sistémica. La radioembolización hepática con esferas de Ytrio 90 (RE) se ha ensayado escasamente, con tasas de control de enfermedad y supervivencias prometedoras. El objetivo ha sido analizar la seguridad y evolución a largo plazo de los pacientes con CCII tratados mediante RE.

Métodos: Se han analizado retrospectivamente todos los CCII tratados mediante RE de 1/2006 a 6/2014 con un seguimiento superior a dos meses (m). Se han recogido características de los pacientes, detalles del procedimiento y toxicidad atribuible a RE. El tiempo a progresión se calculó desde la RE hasta la progresión o muerte y la supervivencia global desde la RE hasta la muerte o última visita.

Resultados: De los 27 pacientes con CCII tratados mediante RE, se han excluido 5 por seguimiento incompleto. De los 22 pacientes analizados, 5 recibieron una segunda sesión de RE entre 2 y 10 m tras la primera, en el mismo área tratada ($n = 2$) o en el lóbulo contralateral ($n = 3$). La mediana de edad fue 59 años, la mitad de los pacientes varones. El 54% presentaba afectación extrahepática (fundamentalmente, adenopatías locoregionales). Diez pacientes recibieron RE como tratamiento de primera línea, sola ($n = 7$) o en combinación con gemcitabina y oxaliplatino ($n = 3$) y los 12 restantes se trataron como consolidación tras estabilización de la enfermedad con quimioterapia ($n = 7$) o como rescate tras progresión a quimioterapia ($n = 5$). La RE fue bilobar (18%), lobar ampliada (22%), lobar (48%) o segmentaria (11%). La mediana de actividad administrada fue 1,3 GBq. En el 30% de los tratamientos, no pudo administrarse la dosis prescrita por dolor, reflujo o estasis. La mediana de seguimiento fue de 11 m (IC95% 8,1-23,8). Cuatro pacientes fueron resecados entre 2 y 9 m tras la RE. Censurando a estos pacientes en el momento de la cirugía, la mediana de supervivencia fue 11 m (IC95% 4,6-17,35). En función del tipo de tratamiento, la mediana de supervivencia fue de 21 m para el tratamiento de primera línea, 17 m para el tratamiento de consolidación y de 16 meses para el tratamiento de rescate. La mediana global de tiempo a progresión fue de 4 m y el tiempo a progresión en el hígado de 5 m, sin diferencias entre los distintos tipos de tratamiento. No se objetivó daño hepático atribuible a la RE. Dos pacientes desarrollaron ictericia y tres ascitis en el contexto de progresión tumoral. Dos pacientes desarrollaron ulcus gástrico secundario a la RE.

Conclusiones: Con las limitaciones de lo reducido y heterogéneo de la serie, en el tratamiento del CCII la RE tiene un perfil de seguridad similar al descrito en otros tumores tanto sola como en combinación con quimioterapia. La supervivencia y tiempo a progresión observados justifican el diseño de ensayos prospectivos controlados en esta indicación.

P-126. MEDIDA DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS TRATADOS CON METOTREXATE EN NUESTRO CENTRO

M. Aparicio Cabezudo, L. Rodríguez Martín, D. Joao Matias, N. Fernández Fernández, B. Álvarez Cuenllas, M. Jiménez Palacios, L. Monteserín Ron, L. Vaquero Ayala, P. Linares Torres, F. Jorquera Plaza y J.L. Olcoz Goñi

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: El metotrexate (MTX) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de las enfermedades reumatólogicas. Su uso de manera prolongada clásicamente ha sido asociado con fibrosis hepática (FH). Dicha fibrosis es posible medirla mediante técnicas no invasivas como la elastografía de transición (FibroScan®).

Objetivos: Evaluar el grado FH mediante elastografía transitoria en pacientes con enfermedades reumatólogicas tratados con MTX, su relación con la duración del tratamiento y la dosis acumulada.

Métodos: Desde enero de 2013 hasta febrero de 2014 se realizó un FibroScan® a todos los pacientes con enfermedades reumatólogicas que tomaban MTX en el Hospital de León. Posteriormente de forma retrospectiva se evaluó el tiempo y dosis acumulada de MTX, tipo de enfermedad reumatólogica de base, uso concomitante de leflunomida, consumo de alcohol, presencia de hepatopatía previa, diabetes mellitus (DM), alteración de transaminasas y uso de otros fármacos. Los valores de referencia del FibroScan® para cada grado de fibrosis fueron: F0 < 6, F1 < 7,1 F2 = 7,1 F3 = 9,5 y F4 = 13,5.

Resultados: Se incluyeron 88 pacientes (edad media $58,3 \pm 13,6$ años), 63,3% mujeres. Presentaban artritis reumatoide 51,1%, artritis psoriásica 22,8%, artritis seronegativas 10,2%, artritis asociada a la enfermedad de Crohn 11,4%, lupus eritematoso sistémico 3,4% espondilitis anquilosante 1,1%. El tiempo de evolución medio de la enfermedad de base fue $9,34 \pm 8,4$ años y la dosis media acumulada de MTX de $3.213,3 \pm 2.371,31$ mg. El tiempo medio de exposición a MTX fue $73,5 \pm 66,25$ meses. La rigidez hepática media fue $5,02 \pm 1,42$ KPa. La mayor parte de los pacientes presentaban F0 69/88 (78,4%), 11 (12,5%) F1 y 8 (9,1%) F2. En 2 casos no se consiguió realizar FibroScan® por obesidad. El 12,6% eran diabéticos y 20 pacientes (22,7%) tomaron en algún momento leflunomida, de los cuales 16 lo hicieron de manera combinada con MTX. Ningún paciente presentaba serología positiva para virus hepatotropos, otra hepatopatía ni alteración de los parámetros de función hepática. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de FH según la enfermedad reumática de base, la duración del tratamiento, la dosis semanal y acumulada de MTX o el uso de leflunomida. Los pacientes diabéticos presentaron un porcentaje mayor de F2 (27,3 vs 6,6; $p < 0,05$).

Conclusiones: El MTX parece ser un fármaco seguro, incluso cuando se utiliza durante años y con dosis acumuladas elevadas. La DM puede asociarse a una mayor FH. El FibroScan® puede ser una herramienta útil para valorar la FH y para el seguimiento en este grupo de pacientes.

P-127. USO DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (DOACs) EN PACIENTES CON ENFERMEDADES VASCULARES HEPÁTICAS Y/O CIRROSIS HEPÁTICA

F. Turon^a, A. de Gottardi^b, S. Seijo^c, A. Plessier^d, J. Schouten^e, J. Trebicka^f, D.C. Valla^d y J.C. García-Pagán^a

^aUnidad de Hemodinámica Hepática, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERehd, Barcelona. ^bDepartamento de Medicina Interna, Inselspital, Hospital Universitario de Berna, Suiza. ^cDepartamento de Hepatología, King's College, Londres, RU. ^dServicio de

Hepatología, Hôpital Beaujon, Clichy, Francia. ^eDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital de Rotterdam, Holanda. ^fDepartamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bonn, Alemania.

Introducción: El uso de los anticoagulantes orales directos (DOACs) fuera de indicación en pacientes con trombosis venosa esplácnica (TVE) y/o cirrosis hepática (CH) está aumentando. A pesar de ello su eficacia y seguridad en estos pacientes no ha sido evaluada. El objetivo del presente estudio fue determinar las indicaciones de los DOACs en este tipo de pacientes, las razones que motivaron el cambio de los anticoagulantes convencionales y sus posibles efectos adversos.

Métodos: Se envió un cuestionario que incluía datos demográficos, de laboratorio y sobre las características del tratamiento con DOACs y sus complicaciones a los miembros de 42 centros de 15 países dentro del grupo cooperativo Europeo VALDIG.

Resultados: 32 centros (71%) respondieron el cuestionario. Se detectaron 35 pacientes con TVE y/o CH (21 hombres/14 mujeres; edad 52, rango 16-82 años) en tratamiento con DOACs (en 8 centros en 6 países Europeos). Las indicaciones de anticoagulación con DOACs fueron la propia TVE ($n = 22$), trombosis venosa profunda periférica ($n = 1$), síndrome de Budd-Chiari ($n = 3$), fibrilación auricular ($n = 5$) y otros ($n = 4$). Los DOACs utilizados fueron rivaroxaban ($n = 31$), dabigatran ($n = 3$) y apixaban ($n = 1$) por un período medio de 7 meses (rango 1-42). Los motivos para utilizar los DOACs fueron la ausencia de necesidad de monitorización de INR ($n = 17$), la facilidad de administración vía oral sin requerir inyecciones ($n = 4$), complicaciones previas con otros anticoagulantes ($n = 7$) y desconocido en el resto ($n = 7$). 13 de los 35 pacientes tenían una cirrosis hepática con Child Pugh B7 (rango 6-9) y MELD 8 (7-13). Durante el tratamiento no se objetivaron cambios significativos en los niveles de creatinina, bilirrubina, albúmina, plaquetas o ALT mientras que el INR aumentó de 1,72 a 2,19 ($p = 0,002$). Respecto los efectos adversos, se observó 1 caso de anemia probablemente secundaria a gastropatía de la hipertensión portal, 1 caso de mareo y desorientación y 1 paciente con progresión de la TVE. En 1 paciente se suspendió el rivaroxaban por la presencia de síndrome hepato-renal.

Conclusiones: Actualmente hay pocos pacientes con TVE y/o CH tratados con DOACs. El motivo más frecuente para escoger los DOACs como tratamiento anticoagulante es que no requiere monitorización de INR. En este grupo de pacientes parece ser un tratamiento seguro sin complicaciones graves. No obstante, son necesarios más estudios para evaluar su eficacia y seguridad.

P-128. FALLO HEPÁTICO AGUDO PEDIÁTRICO. ETIOLOGÍA, EVOLUCIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

G. Muñoz Bartolo^a, A. de la Vega Bueno^a, E. Frauca Remacha^a, L. Hierro Llanillo^a, C. Camarena Grande^a, M. Laplaza^b, M.D. Lledín^a, M.C. Díaz Fernández^a y P. Jara Vega^a

^aServicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil; ^bServicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid.

Objetivos: Describir la evolución de pacientes pediátricos atendidos por fallo hepático agudo (FHA) en período 1999-2004 y su etiología. Identificar factores pronósticos de supervivencia sin trasplante a 21 días.

Métodos: 95 niños diagnosticados de FHA según criterios pediátricos vigentes: INR > 2 (con/sin encefalopatía) o INR 1,5-1,9 con encefalopatía. Excluidos pacientes con proceso oncológico activo y poscirugía cardíaca. Comparación de datos de supervivientes sin trasplante con los del grupo de fallecidos o trasplantados. Aplicación retrospectiva de criterios de King's College, score Liver Injury Unit (LIUs) y score Liver Injury Unit admission (LIUa).

Resultados: 58% varones, mediana edad 14m. La distribución por grupos de edad fue 19% neonatos, 45% (1-36m) y 36% (> 3a). Etiología del FHA fue metabólica (19%), desconocida (14%), autoinmune (14%), viral (13%), Wilson (6%), hemocromatosis neonatal (6%), hemofagocítico (5%), isquémica (4%), tóxica (4%), otras (15%). Etiología diferente según grupos de edad: 1) Neonatos (18): hemocromatosis (33%), galactosemia (22%), viral (11%) y otras (33%). 2) Grupo 1m-3a (43): metabólica (30%), autoinmune (18%), desconocida (18%), viral (7%), isquémica (7%) y otras (18%). 3) Grupo > 3 a (34): viral (20%), Wilson (17%), autoinmune (15%), desconocida (12%), hemofagocítico (12%), tóxica (9%) y otras (15%). Evolución a 21 días del ingreso: 43% sobreviven sin trasplante, 22% fallecen y 35% trasplante hepático (tx). Factores que influyen en pronóstico: 1) Mejor supervivencia con hígado nativo (shn) si tratamiento etiológico disponible. Diferente shn según etiología: hemocromatosis neonatal (0%), desconocida (23%), viral (33%), autoinmune (38%), Wilson (50%), metabólicas (55%). 2) Factores clínicos relacionados con peor pronóstico: encefalopatía y grado severo, ictericia, ascitis, sangrado digestivo, ventilación mecánica, métodos de depuración. 3) Factores analíticos: Valores máximos de bilirrubina, INR, láctico y amonio más altos y, plaquetas más bajas en grupo de no supervivientes con hígado nativo (n-shn). Entre los valores de bilirrubina e INR propuestos en la literatura, bili \geq 13,7 mg/dl e INR \geq 2,5 discriminaron mejor entre los shn y n-shn. Aplicación criterios King's College (KC), LIUs y LIUa: A) 80% de niños cumpliendo criterios KC y 37% no cumpliendo, fallecieron o necesitaron trasplante. B) LIUs y LIUa: 77% de pacientes con LIUs $>$ 370 y 75% con LIUa $>$ 310 no sobrevivieron sin trasplante. 76% con LIUs \leq 209 y 63% con LIUa $<$ 160 sobrevivieron sin trasplante.

Conclusiones: La etiología de FHA fue diferente según edad. El diagnóstico etiológico es complejo; la causa más frecuente en nuestra serie fue la metabólica (19%), en un 14% no fue filiada. A 21 días, 43% sobreviven sin trasplante, 35% transplantados y 22% fallecen. La indicación de trasplante es un reto y debe basarse en factores clínicos, etiológicos y analíticos. No existe ningún sistema de puntuación ideal que identifique a los pacientes que fallecerán sin trasplante y a los que sobrevivirán sin él.

P-129. UNA RUTA DE LA HEPATOPATÍA EN ATENCIÓN PRIMARIA-HOSPITAL. EFECTIVIDAD DE LA INTERVENCIÓN A LOS 12 MESES

V. Andreu Solsona^a, I. García Bayo^b, M. García Martínez^c, C. Gómez Fernández^d, S. Olasolo Ausió^e, L. Arbonés Fincias^f, M. Rodríguez Pascual^g, N. Parellada Esquiñ^h y M. Barenys Lacha^a

^aHospital de Viladecans. ^bABS Gavà-2. ^cABS Gavà-1. ^dCAP Can Bou, Castelldefels. ^eABS El Castell, Castelldefels. ^fABS Viladecans 1. ^gABS Viladecans 2. ^hSAP Delta del Llobregat, El Prat de Llobregat.

Introducción: La patología hepática (PH) es un motivo frecuente de consulta en atención primaria (AP), con una prevalencia en nuestra zona del 3,5% en el año 2012, la comunicación entre niveles asistenciales (AP y hospital) es fundamental para su buen manejo. En el año 2013 se inició una ruta asistencial multidisciplinar de la hepatopatía crónica entre AP y hospital de referencia en el área del Delta del Llobregat.

Objetivos: 1. Corroborar la prevalencia de PH en el 2013. 2. Mejorar el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), hepatopatía relacionada con el alcohol (HE) y cirrosis hepática (CH), disminuyendo la inespecificidad diagnóstica. 3. Evaluar y mejorar actividades de seguimiento protocolizadas.

Métodos: Estudio descriptivo experimental, intervención y evaluación antes-después, en pacientes con patología hepática crónica en 6 centros de AP y hospital de referencia, entre 2012 y 2013. Se incluyeron sujetos > 18 años con diagnóstico de hepatopatía crónica registrados en la historia clínica informatizada. Se realizaron

sesiones periódicas y actuaciones de diagnóstico y seguimiento consensuado, estableciendo guías de manejo conjunto y vías de intercomunicación mediante correo electrónico y teléfono de coordinación. Se ha realizado análisis de prevalencias y resultados de seguimiento antes de implementar la ruta (2012) y el año posterior (2013). Las variables recogidas han sido: sociodemográficas, hábitos tóxicos, estado vacunal, exploración física, determinación analítica. El análisis estadístico descriptivo y bivariante, se ha utilizado el paquete informático SPSS (v.18.0).

Resultados: La prevalencia de PH en la población fue de 3,47% ($n = 4.982$ casos) en el año 2013, de los cuales 57% eran hombres con edad media 58 (DE: 14) años. La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) fue la patología hepática más frecuente siendo de 1,21% en el 2012 vs 1,54% en el 2013 ($p < 0,005$). La codificación adecuada de la HE se incrementó del 1,51% al 2,5% habitantes y la cirrosis hepática del 1,55% al 1,66% habitantes siendo ambas diferencias significativas. El número de codificaciones inespecíficas disminuyó de 3.017 (2,18%) a 2.777 (1,93%; ($p < 0,0001$). Los pacientes CH en 2013 tenían registrado: peso 63,6% (2012: 49,8%), perímetro abdominal 19,5% (2012: 11,3%), cribaje alcohol 65,7% (2012: 51,1%), consejo alcohol 38,1% (2012: 35%). La tasa de vacunación antineumocócica (52%) así como la tasa de vacunación del virus de la hepatitis A (5%) y del virus de la hepatitis B (21%) prácticamente duplicaron las del año previo en esta población.

Conclusiones: La patología hepática crónica es muy prevalente en nuestra área de población. La instauración de una ruta asistencial integrada mejora la especificidad diagnóstica y el seguimiento de estos pacientes a la vez que establece una comunicación fluida entre los diferentes niveles asistenciales.

P-130. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE FIBROSCAN EN PACIENTES CON VHC Y RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

L. Rodríguez-Martín, M. Aparicio, B. Álvarez, N. Fernández, D. Joao, M. Jiménez, L. Monteserín, P. Linares, J.L. Olcoz y F. Jorquerá

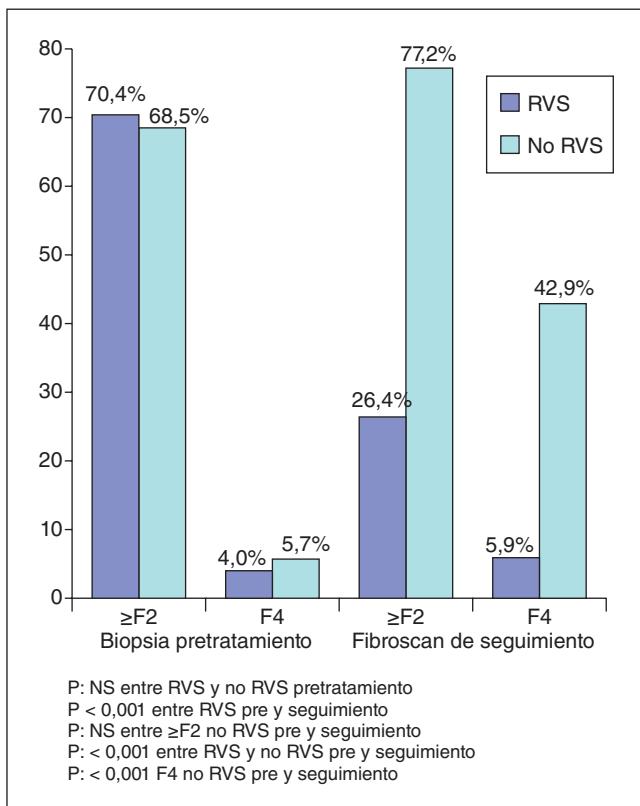
Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: La ausencia de tratamiento de la infección crónica VHC puede llevar a fibrosis avanzada y cirrosis que puede ser prevenida e incluso revertida cuando se consigue respuesta viral sostenida (RVS) tras tratamiento. No tenemos información acerca de la utilidad de la elastografía de transición por Fibroscan en la evolución de la fibrosis a largo plazo en función de la respuesta al tratamiento.

Objetivos: Evaluar la evolución de la fibrosis hepática en pacientes con RVS prolongada mediante la medición de la rigidez hepática con Fibroscan.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluye 101 pacientes con RVS y 37 tratados pero sin RVS entre 1995 y 2010. Se compara la fibrosis en la biopsia hepática pretratamiento y la valorada por Fibroscan en la última consulta.

Resultados: Los pacientes con y sin RVS tenían $53,9 \pm 11$ vs $53,1 \pm 11,3$ años; NS. El 74,3% eran varones sin diferencia entre grupos. La media desde la biopsia inicial al Fibroscan de seguimiento fue similar entre los pacientes con y sin RVS ($12,3 \pm 5,6$ vs $11,5 \pm 5,6$ años; NS). El grado de fibrosis en la biopsia pretratamiento fue similar entre pacientes con y sin RVS pero en el seguimiento a largo plazo, se observó una disminución del porcentaje de sujetos con fibrosis significativa (= F2) en los pacientes con RVS, 70,4% vs 26,4%, $p < 0,001$). Por el contrario, en los pacientes sin RVS, la fibrosis = F2 pasó de un 68,5% al 77,2% en el Fibroscan postseguimiento (NS). En cuanto a los pacientes cirróticos, la proporción se mantuvo estable en el grupo de pacientes con RVS (4,0% frente a



5,9%, NS) pero se incrementó de manera significativa en los no respondedores (57,1% frente a 42,9%, p < 0,001). Tras un seguimiento a largo plazo, tanto el porcentaje de pacientes con fibrosis avanzada como el de cirróticos es mayor en los pacientes que no alcanzan la curación (fibrosis avanzada: 77,2% frente a 26,4%, p < 0,001; cirrosis 42,9% frente a 5,9% p < 0,001). No hubo diferencias en la distribución de genotipos ni consumo de alcohol.

Conclusiones: La elastografía de transición o Fibroscan es una herramienta útil para el control evolutivo de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica VHC curados y no curados. El tratamiento antiviral previene la evolución a cirrosis y permite una mejoría histológica a largo plazo. Sin embargo, el daño histológico puede permanecer, por lo que debemos realizar seguimiento en los pacientes con cirrosis.

Trasplante hepático

P-131. EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE HEPÁTICO DE LOS PACIENTES RECEPTORES DE INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTES CON POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR. ESTUDIO CASO-CONTROL

C. Baliellas Comellas^a, J. Castellote Alonso^a, L. Lladó Garriga^b, R. Rota Roca^a, E. Dueñas Sanchez^a, A. Cachero Ros^a, J. Fabregat Prous^b, E. Ramos Rubio^b y X. Xirol Quingles^a

^aUnitat de Trasplantament Hepàtic, Servei de Digestiu; ^bUnitat de Trasplantament Hepàtic, Servei de Cirurgia, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona.

Introducción: Los hígados de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) se utilizan para trasplante hepático (TH) secundario o dominó. Las ventajas e inconvenientes de utilizar estos injertos no están bien estudiados.

Objetivos: Estudiar la evolución de los pacientes con TH receptores de injertos con PAF.

Métodos: Estudio retrospectivo caso-control (1:2) que compara la evolución de 33 TH de injertos PAF (THPAF) con 66 controles con TH de cadáver, emparejados por edad (\pm 5 años), fecha del TH y presencia de VHC.

Resultados: Los enfermos con THPAF tenían donantes más jóvenes ($37,94 \pm 12,3$ vs $50,44 \pm 17,51$, p < 0,000), menos esteatosis del injerto ($2,81\% \pm 9,49\%$ vs $23,08\% \pm 29,04\%$, p < 0,000), menos infecciones graves postrasplante (24,2% vs 48,5%; p = 12:02) y tendencia a tener menos mortalidad postoperatoria (0% vs 9,1%; p = 0,15) que los enfermos del grupo control. No hubo diferencias significativas de supervivencia actuarial entre los grupos al año, 5 y 10 años del TH: 93,9%, 75,4% y 65,9% grupo THPAF y 89,4%, 72% y 57,6% grupo control (p = 0,74). El subgrupo de pacientes con VHC (23 grupo THPAF y 46 controles) tuvieron una tendencia a desarrollar menos cirrosis postrasplante (26,4% vs 50%, p = 0,07) y mayor respuesta viral sostenida al tratamiento antiviral (45,5% vs 17,6%, p = 0,2), sin embargo, no existieron diferencias en la supervivencia actuarial al 1, 5 y 10 años entre los dos subgrupos de enfermos con VHC (91,3%, 64,6% y 57,4% grupo THPAF y 87%, 66,7% y 47% grupo control). Cuatro receptores (12%) presentaron polineuropatía "de novo" atribuible a la PAF a los 80, 91, 94 y 97 meses postTH.

Conclusiones: 1. El TH utilizando injertos PAF tiene unos resultados equiparables a los de cadáver. 2. Los pacientes con injertos PAF reciben injertos más jóvenes y tienen menos incidencia postoperatoria de infección bacteriana grave. 3. Los receptores VHC positivos de injertos PAF presentan una tendencia a desarrollar menos cirrosis y a presentar más respuesta viral sostenida a los antivirales. 4. Existe un riesgo pequeño pero significativo de desarrollar polineuropatía en el receptor de un injerto PAF.

P-132. ROL DE LA AUTOFAGIA ENDOTELIAL HEPÁTICA EN EL DAÑO POR ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

S. Guixé-Muntet^a, S. Vila^a, C. Peralta^b, J.C. García-Pagán^a, J. Bosch^a y J. Gracia-Sancho^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBEREHD, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.
^bIDIBAPS & CIBEREHD.

Introducción: El endotelio hepático es altamente susceptible al daño por isquemia/reperfusión (I/R), siendo su correcta preservación un factor decisivo para el éxito del trasplante. La autofagia (AF) es un proceso celular involucrado en el control de la homeostasis y la supervivencia en condiciones adversas, sin embargo se desconoce su posible rol en el daño endotelial por I/R. Considerando que la simvastatina protege la microcirculación de los explantes hepáticos de manera independiente de sus efectos anti-colesterol-génicos y que recientemente se ha sugerido que dicho fármaco podría activar la AF, el presente estudio tuvo como objetivos: 1) Caracterizar los niveles de AF en células endoteliales sinusoidales hepáticas (CES) sometidas a I/R, y su efecto sobre la viabilidad celular, y 2) evaluar in vitro y ex vivo el posible rol de la AF en la protección del endotelio hepático conferida por simvastatina, así como las vías moleculares subyacentes.

Métodos: In vitro: CES aisladas de rata se pre-trataron con simvastatina (activador de KLF2; 5 μ M), geranilgeranil pirofosfato (inhibidor de KLF2; 1 μ M) y/o cloroquina (inhibidor de AF; 20 μ M) y fueron sometidas a un modelo de I/R (6h, 12h o 24h en solución Wisconsin (UWS) o Celsior a 4 °C + 2h reperfusión en caliente; n = 3

para cada condición experimental). Determinaciones: Flujo autófágico como niveles de LC3 en presencia y ausencia de cloroquina, viabilidad celular mediante doble tinción con naranja de acridina y yoduro de propidio, niveles de KLF2 por PCR a tiempo real y western blot. Ex vivo: ratas Wistar recibieron simvastatina (1 mg/kg, i.v.), cloroquina (60 mg/kg, i.p.) + simvastatina, o vehículo (n = 8 por grupo), tras 30 min los hígados fueron explantados, preservados 16h en UWS y tras 2h de reperfusión se evaluó la función microvascular (presión portal basal y en respuesta a dosis crecientes del vasodilatador endotelio-dependiente acetilcolina) y se tomaron muestras de tejido para análisis moleculares.

Resultados: In vitro: CES preservadas en Celsior exhibieron una activación del flujo autófágico dependiente del tiempo de preservación. En cambio, aquellas células preservadas en UWS no mostraron cambios en su AF consecuencia de una reducida formación de autolisomas. Simvastatina reactivó el flujo autófágico en CES preservadas en UWS, lo que conllevó un aumento en los niveles de KLF2 y una significativa mejora en la viabilidad celular. Los efectos beneficiosos de simvastatina fueron anulados al inhibir la reactivación de la AF o la expresión de KLF2. Ex vivo: simvastatina mejoró la función microvascular en explantes preservados en UWS, este efecto fue marcadamente reducido al inhibir la AF hepática.

Conclusiones: El presente estudio describe dos nuevos conceptos: 1. La reactivación de la AF endotelial como estrategia protectora de la microcirculación hepática en situaciones de preservación para trasplante; y 2. La inducción del factor de transcripción KLF2 dependiente de la activación de la AF celular.

P-133. EL ETILISMO Y LA DIABETES INSULÍN-DEPENDIENTE SE ASOCIAN A LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA EVALUADA DE FORMA DIRECTA EN PACIENTES CIRRÓTICOS PRETRASPLANTE CON RIESGO CORONARIO BASAL

M. Romero^{a,b}, M.M. Salcedo^{a,b}, D. Rincón^{a,b}, A. Fernández-Yunquera^{a,b}, M.D. Pérez Valderas^{a,b}, C. Carbonell^{a,b}, M. Castillo^{a,b}, G. Clemente^{a,b}, R. Yotti^b y R. Bañares^{a,b}

^aHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

^bCIBERehd.

Introducción: Se ha sugerido que la prevalencia de enfermedad coronaria (EC) pretrasplante es superior a la de la población no cirrótica y que se asocia a un incremento de la morbilidad tras el trasplante hepático (TH). Sin embargo, no existe consenso para su diagnóstico y tratamiento, ni datos en nuestro medio sobre los posibles factores asociados. Los objetivos del presente estudio fueron 1) examinar la prevalencia de EC mediante evaluación anatómica directa en pacientes cirróticos en valoración para TH con riesgo coronario basal y 2) estudiar sus factores asociados.

Métodos: Entre junio de 2012 y febrero de 2014 se evaluaron 203 pacientes como receptores de TH. Las indicaciones preestablecidas para la evaluación directa de la anatomía coronaria (mediante TC-coronario o coronariografía directa) fueron 1) síntomas o antecedentes de cardiopatía isquémica; 2) evidencia radiológica de aterosclerosis en otras localizaciones; 3) presencia de ≥ 3 FRCV: sexo masculino, > 50 años, tabaquismo, dislipemia e hipertensión arterial; 4) DM; 5) FEVI < 50%. Se consideraron como significativas las estenosis > 50% en una o más arterias principales. Se valoró la revascularización de aquellas estenosis > 50%.

Resultados: 129 pacientes tuvieron indicación de evaluación directa de la anatomía coronaria realizándose finalmente en 74 de ellos que no presentaron otras contraindicaciones para el TH. Se realizaron 61 coronariografías y 13 TC-coronarios. Las indicaciones fueron: 43 (58,1%) casos por tener ≥ 3 FRCV, 26 (35,1%) por DM, 1 (1,4%) por aterosclerosis radiológica en otras localizaciones y 1(1,4%) por EC previa conocida. Se realizaron 3 exploraciones

adicionales por otros motivos (2 pacientes VIH y 1 amiloidosis familiar). Se detectó EC de cualquier grado en 34 enfermos (45,9%). De ellos, 8 (10,8%) presentaron lesiones significativas que fueron tratadas en 6 casos. No hubo efectos adversos asociados a las exploraciones. Tras un seguimiento mediano de 10,2 meses, no hubo eventos coronarios pre o peri trasplante en los 44 pacientes trasplantados al final del estudio (18 sin valoración coronaria y 26 con ella, dos de ellos con revascularización previa). En la población seleccionada para el estudio coronario, la prevalencia de EC fue superior en pacientes alcohólicos (70,6% vs 45,0%; p = 0,04), y con DMID (29,4% vs 12,5%; p = 0,08). El número de cigarrillos diario (21,9 vs 13,3, p = 0,05) y el MELD (16,8 vs 12,8, p = 0,08) fueron mayores en pacientes con EC. En el análisis multivariante, el etilismo (OR 3,5 [IC95%: 1,2-9,9]; p = 0,02) y la DMID (OR 3,8 [IC95%: 1,1-13,9]; p = 0,04) fueron factores predictivos independientes.

Conclusiones: La prevalencia de EC evaluada por procedimientos directos en cirróticos candidatos a TH con factores de riesgo CV es cercana al 50%. En esta población, el consumo previo de alcohol y la DMID se asociaron a un incremento del riesgo de EC. La evaluación directa de la anatomía coronaria y su tratamiento no se asociaron a eventos adversos.

P-134. FRAMINGHAM RISK SCORE, DISFUNCIÓN RENAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

T. di Maira^a, L. Puchades^b, V. Aguilera^b, A. Rubín^b, C. Vinaixa^b, M. García^b, R. López^b, F. San Juan^b, M. Prieto^b y M. Berenguer^b

^aDepartamento de Gastroenterología, Hospital Policlínico de Modena, Italia. ^bCIBERehd, Grupo de Investigación en Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital La Fe, Valencia.

Introducción y objetivos: Los eventos cardiovasculares (CV) representan uno de los principales impedimentos para la supervivencia a largo plazo en el trasplante hepático (TH). El objetivo del estudio fue evaluar si el Framingham risk score (FRS) calculado en el momento del trasplante puede predecir el desarrollo de eventos CV post-TH.

Métodos: Se incluyeron pacientes trasplantados entre 2006 y 2008 en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital La Fe de Valencia. Se registraron las características basales de los pacientes, los factores de riesgo CV y los eventos CV que ocurrían después del TH (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias de novo, enfermedad arterial periférica).

Resultados: Se incluyeron 250 pacientes, 69,5% hombres con una mediana de edad de 56 años (rango 18-68). En el momento del TH el 34,5%, 33% y 33% de los pacientes tenían respectivamente un FRS bajo, moderado y alto. El 14% de los receptores había desarrollado al menos un evento CV en una mediana de 2,5 años (rango: 0,005 a 7 años). En el análisis univariante, los factores asociados con el desarrollo de eventos CV fueron el FRS en el momento del TH (p = 0,003), la edad (p = 0,007), el aclaramiento de creatinina (EGFR) (p = 0,020) y el uso de micofenolato (MMF) al alta hospitalaria (p = 0,011). En el análisis multivariante, sólo el EGFR (HR: 0,98, IC95%: 0,97-1,00; p = 0,009) y el FRS (HR: 1,06, IC95%: 1,2-1,10, p = 0,002) alcanzaron significación estadística. Por otra parte, se encontró también una asociación entre el FRS y la supervivencia global (p = 0,014), con una tasa de supervivencia a 5 años de 82,5%, 78% y 61,5% respectivamente en los grupos de bajo, moderado y alto riesgo. El FRS, el EGFR y la infección por VHC fueron factores de riesgo independientes de mortalidad global.

Conclusiones: En nuestra serie, el FRS y el EGFR en el momento del TH fueron capaces de predecir el desarrollo de eventos CV y pobre pronóstico post-TH.

P-135. LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO CON INFECCIÓN POR VIH NO TIENEN UNA MAYOR INCIDENCIA DE NEOPLASIA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

J.I. Herrero^a, F. Agüero^b, C. Manzardo^b, A. Valdivieso^c, M. Salcedo^d, S. del Campo^e, A. Moreno^b, A. Rimola^b y J.M. Miró^b

^aUnidad de Hepatología y Ciberehd, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^bHospital Clínic, Barcelona. ^cHospital Universitario de Cruces, Vizcaya. ^dHospital Gregorio Marañón, Madrid. ^eHospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: En la actualidad, la infección por VIH no se considera una contraindicación para el trasplante hepático. Sin embargo, existe la posibilidad de que la doble inmunosupresión que sufren estos pacientes (farmacológica y por la infección por VIH) pueda aumentar el riesgo de neoplasia de novo.

Métodos: Se evaluó el riesgo de neoplasia de novo (excluyendo carcinomas cutáneos basocelulares y espinocelulares) en una cohorte de 217 receptores de trasplante hepático VIH-positivos y se comparó con una cohorte de 810 transplantados VIH-negativos, emparejados por edad, sexo, año y centro de trasplante, etiología de la enfermedad hepática y diagnóstico de hepatocarcinoma.

Resultados: Ambos grupos fueron seguidos durante una mediana de 4 años. Quince pacientes VIH-positivos (5%) y 41 VIH-negativos (5%) desarrollaron un tumor de novo. Los tumores más frecuentes fueron linfoma no Hodgkin (4 casos en el grupo VIH-positivo y 10 en el grupo VIH-negativos) y cáncer de pulmón (1 VIH-positivo y 9 VIH-negativos). El riesgo actuarial de neoplasia a los 5 años del trasplante fue del 6% en ambos grupos ($p = NS$). La supervivencia al año del diagnóstico de neoplasia fue del 47% en los pacientes VIH-positivos y 36% en los VIH-negativos. El único factor asociado al desarrollo de neoplasia fue una mayor edad en el momento del trasplante.

Conclusiones: Los pacientes con infección por VIH adecuadamente seleccionados no tienen un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia de novo tras el trasplante hepático.

P-136. CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS EN EL PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO

D. Álvarez de Sotomayor^a, B. Rodríguez-Medina^{a,b}, C. Satorres^a, I. Herrero^c, M. de la Mata^{d,e}, T. Serrano^f y M. Berenguer^{a,g}

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^bHospitén Clínica Roca, Las Palmas. ^cUnidad de Hepatología y Ciberehd, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^dCiberehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^eUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^fHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^gCIBERehd, Grupo de Investigación en Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital La Fe, Valencia.

Introducción: El mal control de la diabetes mellitus (DM) en el paciente trasplantado hepático (TH) se ha asociado a mayores tasas de rechazo, infección y demás complicaciones que condicionan un peor pronóstico a medio-largo plazo de estos pacientes. A pesar de ello, actualmente no existen estudios que evalúen la calidad del control de la diabetes en el paciente TH.

Objetivos: Describir la prevalencia y el grado de control de la DM en el paciente TH, con énfasis en los factores de riesgo y complicaciones asociadas a la misma.

Métodos: Estudio prospectivo, transversal y multicéntrico, con la participación de cuatro centros de referencia en TH (N total = 345). Se incluyeron pacientes diabéticos y no diabéticos que acudieron a consultas en el periodo febrero-septiembre 2013 mediante un criterio de selección aleatoria, previo cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión establecidos.

Resultados: La prevalencia de DM fue del 45,5%. No se hallaron diferencias significativas en las características basales o la etiología de la hepatopatía entre el grupo DM y el no DM; tampoco en la frecuencia de comorbilidades como HTA, enfermedad cardiovascular (ECV) previa o insuficiencia renal crónica (IRC), pero sí en los valores de triglicéridos (121 mg/dL en DM vs 103 mg/dL en no DM; $p < 0,001$). La edad mediana al trasplante fue significativamente superior en pacientes diabéticos (57,4 años) que en no diabéticos (54,2 años) así como la edad de inclusión en el estudio. En lo referente al control de la DM, los principales responsables del control de la DM fueron el equipo de TH (35,7%) y el médico de familia (26,8%), con escasa participación del endocrinólogo (12,7%). Un 37,6% de pacientes diabéticos nunca habían sido sometidos a un despistaje de complicaciones de la DM y un 62,4% consideró que nunca había recibido una educación formal respecto al manejo de su diabetes. El 67,4% de los pacientes diabéticos tiene una vida completamente sedentaria o realiza solo ejercicio muy ligero. Un 35,7% de los diabéticos admite no imponerse ninguna restricción dietética.

Conclusiones: La prevalencia de la DM y otras comorbilidades asociadas es elevada en el TH. El grado de control de la DM en el paciente TH es pobre, asociando un control insuficiente de factores de riesgo asociados y una estrategia deficiente de cribado de complicaciones de DM. Casi dos terceras partes de los pacientes diabéticos no reciben una educación adecuada respecto a su enfermedad, que además queda en manos del equipo de TH y el médico de familia, con una participación insuficiente del especialista en endocrinología. Puesto que existe un amplio margen de mejora, es probable que el correcto manejo de la DM y otras comorbilidades ejerza un papel determinante para prolongar la supervivencia a medio-largo plazo de estos pacientes.

P-137. DISMINUCIÓN DE INCIDENCIA DE NEOPLASIA ASOCIADA A REDUCCIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

D. Martínez-Urbistondo^a, D.F. Aguiar^a, D. d'Avola^a, M. Iñarrairaegui^a, F. Pardo^b, J. Quiroga^a, B. Sangro^a y J.I. Herrero^a

^aUnidad de Hepatología. ^bDepartamento de Cirugía General, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: La inmunosupresión asociada al trasplante hepático es un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias en el seguimiento posterior. El objetivo de nuestro estudio es valorar si la inmunosupresión consistente en monoterapia con mofetilato de mofetilo influye sobre la incidencia de tumores post trasplante.

Métodos: Estudio retrospectivo de los transplantados hepáticos desde abril de 1991 hasta diciembre de 2013. Los eventos estudiados fueron el desarrollo de neoplasia cutánea y no cutánea. Se analizaron como potenciales factores de influencia en el desarrollo de neoplasia: Motivo del trasplante, edad del paciente, sexo, factores de riesgo para desarrollo de neoplasia como tabaco y alcohol, duración relativa de la inmunosupresión en monoterapia con mofetilato de mofetilo (expresado como la proporción del tiempo de seguimiento en monoterapia con este fármaco). Se excluyeron del estudio los pacientes con un seguimiento inferior a 3 meses y aquellos que recibieron tratamiento con inhibidores de mTOR. Se utilizaron dos modelos multivariantes de regresión de Cox para valorar la influencia del porcentaje de tiempo de seguimiento bajo los efectos de anticalcineurínicos sobre la incidencia de neoplasias cutáneas y no cutáneas.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 351 pacientes. La media de edad al trasplante fue de $55,36 \pm 10,04$ años con un 78,1% de varones. Un 29,7% tenían VHC, un 44,5% una cirrosis alcohólica y un 31,7% presentaban hepatocarcinoma. Respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de neoplasia, además del consumo de alcohol, había un 33,7% de los pacientes que tenían un consumo acu-

mulado de tabaco mayor de 10 paquetes-año. En 78 pacientes se mantuvo monoterapia con micofenolato mofetil, suspendiendo el anticalcineuríntico, principalmente por insuficiencia renal. La proporción media de tiempo en tratamiento en monoterapia con micofenolato en estos pacientes fue de un 30,75%, con un rango intercuartílico de 54,63%. 68 pacientes presentaron neoplasias no cutáneas de novo y 58 presentaron neoplasias cutáneas incidentes. El tiempo de seguimiento medio hasta el desarrollo de neoplasia fue de $97,93 \pm 72,37$ meses para los pacientes con neoplasia no cutánea y de $87,02 \pm 68,71$ meses para la incidencia de neoplasia cutánea. En el estudio multivariado, los factores con influencia sobre el desarrollo de neoplasias cutáneas fueron: mayor edad y el sexo masculino y una mayor proporción de tiempo en monoterapia con micofenolato mofetil. En el caso de las neoplasias no cutáneas fueron: Mayor edad, presencia de hepatocarcinoma como motivo de trasplante, historia de tabaquismo y la monoterapia con micofenolato mofetil.

Conclusiones: La interrupción del tratamiento con inhibidores de calcineurina (y mantenimiento en monoterapia con micofenolato mofetilo) se asocia a una reducción del riesgo de desarrollo de neoplasias cutáneas y no cutáneas en pacientes receptores de trasplante hepático.

P-138. ESTUDIO DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA DEL VHB Y A LA PÉRDIDA DEL INJERTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES TRASPLANTADOS POR VHB

S. Lens^a, M. García-Eliz^b, L. Castells^c, M. Bonacci^a, M. Navasa^a, X. Forns^a, M. Buti^c y M. Prieto^b

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bUnidad de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^cUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: Las complicaciones de la cirrosis hepática y la hepatitis fulminante son las principales indicaciones de trasplante hepático por VHB. Existen pocos datos en nuestro país de la eficacia de la profilaxis antiviral en los pacientes trasplantados por VHB.

Objetivos: Evaluar los factores asociados a la pérdida del injerto y a la recurrencia del VHB desde la utilización de antivirales orales y HBIG.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva los datos demográficos, clínicos, serológicos y virológicos de los pacientes trasplantados por VHB en 3 centros españoles entre 1998 y 2013.

Resultados: Se incluyeron 293 trasplantes por VHB, 83% varones (edad media de 50 ± 10 años). La indicación principal del trasplante fue cirrosis (184, 63%), hepatocarcinoma (81, 28%) y hepatitis fulminante (28, 9%). Un 13% presentaban coinfeción VHC, 18% VHD y 4% VIH. En el momento del trasplante, el 84% de los pacientes presentaban DNA-VHB indetectable (67% con tratamiento antiviral) y 13% HBeAg+. Post-TH, el 98% de los pacientes recibieron profilaxis combinada con HBIG y antivirales, siendo la lamivudina el antiviral más utilizado (63%). Durante un seguimiento medio de $6 \pm 4,6$ años, 26 pacientes (8,8%) presentaron reaparición del HBsAg y 14 (4,7%) del DNA-VHB. Los factores asociados a la positivización del HBsAg fueron la presencia de HBeAg positivo al trasplante (5,7 [1,2-27], $p = 0,03$), hepatocarcinoma en el explante (13 [2,6-64]; $p = 0,002$) y desarrollo de resistencia a la lamivudina durante el seguimiento post-trasplante ($n = 27$) (5 [1,6-15]; $p = 0,005$). El presentar un DNA-VHB detectable en el momento del trasplante no se asoció a mayor riesgo de recurrencia durante el seguimiento. La supervivencia a los 5 y 10 años del TH fue de 83% y 74% respectivamente. Entre los factores relacionados con una menor supervivencia del injerto, destacan la presencia de hepatocarcinoma (19 [2-30]; $p = 0,03$) y la coinfeción por VHC (4,6 [1,8-11]; $p = 0,001$).

Conclusiones: La profilaxis combinada con HBIG y antivirales orales se asocia a una baja tasa de recidiva de la hepatitis B, especialmente desde el uso de antivirales más potentes. La supervivencia de los pacientes trasplantados por VHB es excelente a largo plazo, especialmente en aquellos pacientes trasplantados sin hepatocarcinoma ni coinfecções por VHC.

P-139. PROFILAXIS CON LAMIVUDINA EN RECEPTORES HBsAG-NEGATIVOS NAÍVE DE HÍGADOS DE DONANTES HBcAC-POSITIVOS: 13 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

M. García Eliz, A. Rubín Suárez, V. Aguilera Sancho-Tello, M. Berenguer Haym, C. Vinaixa Aunés, S. Benlloch Pérez, V. Hontangas Pla y M. Prieto Castillo

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Introducción: Las Guías de Práctica Clínica recomiendan la utilización de lamivudina (LAM) para prevenir la infección de novo por el virus de la hepatitis B (VHB) en receptores HBsAg-negativos de hígados de donantes HBcAc-positivos. Sin embargo, estas recomendaciones se basan principalmente en estudios con un número limitado de pacientes naïve (antiHBs-neg antiHBc-neg) y, especialmente, con un seguimiento corto post-trasplante hepático (TH). Así, en una revisión sistemática reciente (Cholongitas, 2010), la prevalencia de infección VHB en receptores HBsAg-negativos naïve de hígados procedentes de donantes HBcAc-positivos que recibieron monoprofilaxis con LAM fue 3,4% tras una mediana de seguimiento de 25 meses post-TH.

Objetivos: Analizar la eficacia a largo plazo de la profilaxis con LAM en receptores HBsAg-negativos naïve de hígados de donantes HBcAc-positivos. Un objetivo adicional fue valorar la contribución relativa de la aparición de resistencia a LAM cuando se produce una infección por VHB en estos pacientes.

Métodos: Se analizaron 52 receptores HBsAg-negativos naïve de hígados de donantes HBcAc-positivos a los que se había realizado un TH entre el 01/01/1999 y el 31/12/2011 en nuestro centro, y que habían recibido LAM en monoprofilaxis para prevenir la infección por VHB de novo, definida como la detección de HBsAg en al menos dos determinaciones consecutivas.

Resultados: Tras una mediana de seguimiento de 3,8 años (rango: 0,1-11,6 años) post-TH, 7 (13,5%) pacientes desarrollaron infección VHB de novo tras una mediana de 2 años (rango 1-6,5 años) tras el TH: en 3 casos tras una retirada accidental del fármaco y en los otros 4 mientras el paciente seguía tomando LAM. La probabilidad acumulada de infección por el VHB fue 2%, 13%, 17% y 23% al 1, 3, 5 y 10 años, respectivamente. La detección del HBsAg se acompañó de niveles altos de ADN-VHB sérico en 6 casos y de aumento de la ALT en dos. Se detectaron mutaciones específicas de LAM sólo en los pacientes que desarrollaron infección VHB mientras continuaban tomando el fármaco. Además, se observó positivización persistente post-TH del anti-HBc en ausencia de anti-HBs en 6 (13%) de los 45 pacientes que siguieron siendo HBsAg negativos post-TH. Globalmente, 17 pacientes (33%) de los 52 pacientes fallecieron. La supervivencia acumulada fue 94, 83, 74 y 55% a 1, 3, 5 y 10 años post-TH, respectivamente. No se produjeron muertes secundarias a infección de novo por VHB.

Conclusiones: La prevalencia de infección de novo VHB aumenta con el seguimiento prolongado en los receptores HBsAg-negativos naïve de injertos de donantes HBcAc-positivo tratados con LAM. En pacientes adherentes, la aparición de mutaciones asociadas a resistencia a LAM es la responsable de la infección VHB en todos los casos. La sero-reversión persistente post-TH del anti-HBc en ausencia de positivización del HBsAg en un porcentaje adicional de los pacientes con LAM sugiere la presencia de infección VHB críptica.

P-140. FUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES CON CIRROSIS ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)

B. Rodríguez-Medina^a, D. Álvarez^a, C. Satorres^a, A. Ramos-Prol^b, C. Vinaixa^a, M. García^a, A. Rubín^a, M. Prieto^a y M. Berenguer^a

^aCIBERehd, Grupo de Investigación en Hepatología y Trasplante Hepático; ^bUnidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción: Los datos publicados sobre la función sexual en pacientes con cirrosis son limitados. A pesar de su relevancia, este aspecto se evalúa de forma escasa en la práctica clínica.

Objetivos: Evaluar la función sexual de los pacientes incluidos en lista de espera para TH y compararla con los resultados después del trasplante y con grupo control de similar edad y sexo.

Métodos: Para evaluar la función sexual se utilizó el cuestionario CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire) en pacientes cirróticos durante su espera para TH y al año del trasplante. Además, se realizó un análisis con perfil hormonal completo así como una recogida datos clínicos y analíticos antes y después del TH. El grupo control realizó el mismo cuestionario.

Resultados: Se incluyeron un total de 58 pacientes, 69% hombres, y se compararon con 58 controles. El 92% de los hombres presentó disfunción sexual (DS) durante su estancia en lista de espera vs 63% de los controles ($p < 0,01$). Las mujeres, de las cuales el 88% se encontraban en periodo no fértil (menopausia), la DS estuvo presente en el 94% vs 72% de los controles ($p = 0,7$). Un año después del trasplante, la DS disminuyó al 74% en los hombres ($p = 0,09$) mientras que no se detectaron cambios en las mujeres. En varones, el análisis de hormonas sexuales mostró un perfil de hipogonadismo central durante el período pre-TH observándose una disminución de las hormonas sexuales (testosterona libre o activa en el 83%, testosterona total en el 53%) y valores normales de FSH y LH (en el 72% y 81%, respectivamente). Además, se observó un leve aumento de estradiol y prolactina en el 86% y 72% de los varones, respectivamente. Los niveles de DHEA-sulfato, un andrógeno débil producido en la glándula suprarrenal, estaban disminuidos en el 97% de los hombres. Al año del trasplante, el análisis hormonal mostró valores de FSH y LH por encima del rango de la normalidad, observándose un aumento significativo con respecto al período de pre-TH ($p < 0,01$); y una disminución de la prolactina y los estrógenos hasta mostrar niveles normales ($p = 0,2$). Además, se observó un aumento de la testosterona total y libre ($p = 0,05$). Los niveles de DHEA-sulfato se mantuvieron descendidos después del TH.

Conclusiones: La disfunción sexual, una condición de infra-estimada, es muy común en pacientes cirróticos incluidos en lista de espera para TH. Además del hipogonadismo central presente en estos pacientes, los niveles reducidos de DHEA-s, posiblemente debido a la disfunción adrenal asociada a la cirrosis, es un aspecto que merece mayor investigación. El TH mejora la disfunción sexual en los hombres, demostrado tanto subjetivamente (cuestionarios) como objetivamente, con una normalización de los niveles de hormonas sexuales y la desaparición de hipogonadismo central en la mayoría de los casos.

P-141. MINIMIZACIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

J.I. Herrero^a, J.A. Pons^b, M. Rodríguez-Perálvarez^c, A. Cuadrado^d, A. Rubín^e, T. Serrano^f y M. Serrano^g

^aUnidad de Hepatología y Ciberehd, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^bServicio de Digestivo, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. ^cSección de Hepatología y Trasplante Hepático, UGC Aparato Digestivo, IMIBIC, CIBERehd, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^eUnidad de

Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

^fHospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^gHospital Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La inmunosupresión (IS) es responsable de importantes efectos secundarios tras el trasplante hepático (TH). Para evitar o tratar esos efectos secundarios, algunos grupos plantean una reducción de la IS a largo plazo. El objetivo primario del estudio fue analizar la frecuencia de minimización de la inmunosupresión en pacientes con trasplante hepático.

Métodos: Estudio multicéntrico en el que se han incluido 607 pacientes estables (> 1 año tras el TH). Se analizó si se había minimizado la IS (niveles de ciclosporina < 50 ng/mL o niveles de tacrolimus < 5 ng/mL y ausencia de tratamiento esteroideo), los motivos de la minimización y la IS en el momento actual.

Resultados: La edad media de los pacientes en el momento del TH era de 52,4 años y el 71% eran varones. Tras un seguimiento medio desde el TH de 108 meses, el 51,1% de los pacientes habían minimizado la IS. Hubo diferencias significativas entre pacientes con/sin minimización de la IS en la edad en el momento del trasplante (51 vs 53,7 años; $p = 0,001$). La proporción de pacientes con minimización de la IS fue significativamente diferente en los distintos hospitales (mediana: 51,7%, mínimo: 36,5%, máximo: 67,6%; $p < 0,001$): No hubo diferencias según sexo de los pacientes y tiempo de seguimiento tras el TH. Las indicaciones más frecuentes para minimizar la inmunosupresión fueron: insuficiencia renal (58,7%), tolerancia por el paciente (47,4%), riesgo cardiovascular (22,9%), neoplasia de novo (9%) y patología cardiovascular (7,7%). Un 25% de los pacientes minimizados (78/310) no recibían inhibidores de calcineurina (micofenolato mofetil: 56, everolimus: 11, everolimus + micofenolato mofetil: 6, azatioprina: 1, sirolimus: 1, ninguna inmunosupresión: 3). Un 55,5% de los pacientes con minimización de la IS recibían un único inmunosupresor (tacrolimus: 53,5%, micofenolato mofetil: 32,5%, everolimus y ciclosporina: 6,4% cada uno).

Conclusiones: La minimización de la IS es frecuente a largo plazo en los receptores de trasplante hepático. Su principal indicación es la insuficiencia renal. La frecuencia de la minimización de la IS es variable según los centros.

P-142. FIBROSCAN®; UNA NUEVA HERRAMIENTA EN EL ESTUDIO DEL DONANTE HEPÁTICO EN MUERTE ENCEFÁLICA

A. Puente Sánchez^{a,b}, J. Cabezas González^{a,b}, E. Miñambres^c, M.T. Arias Loste^{a,b}, P. Irizubia Coza^{a,b}, J.I. Fortea Ormaechea^{a,b}, E. Fábregas García^{a,b}, F. Casafont Morencos^{a,b} y J. Crespo García^{a,b}

^aInstituto de Investigación Sanitaria Valdecilla-IDIVAL, Santander.

^bUnidad de Hepatología, Servicio de Digestivo; ^cCoordinación de Trasplantes, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Objetivos: El llamado donante marginal es una entidad cada vez más frecuente en nuestro medio. Su diagnóstico precoz mediante métodos analíticos y ecográficos es, en muchas ocasiones, insuficiente y requiere una biopsia hepática intraoperatoria. Nuestro objetivo fue evaluar la rentabilidad del Fibroscan® como una herramienta diagnóstica en la selección del injerto hepático en donantes marginales.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro Hospital desde septiembre 2012 a junio 2014, diagnosticados de muerte encefálica y potencialmente candidatos a donación hepática. Se siguieron los protocolos establecidos por la ONT. A todos los pacientes se les practicó una ecografía doppler y un Fibroscan® (separadas menos de 30 min). En el caso de no existir contraindicación absoluta (hepatopatía previa ya conocida, esteatosis ecográfica > 60%), los pacientes fueron aceptados temporalmente como donantes hepáticos. En el

momento de la extracción, bien por observación macroscópica por parte del cirujano o mediante biopsia intraoperatoria (cuña hepática) el hígado fue aceptado o rechazado finalmente. Se analizó mediante análisis estadístico chi², test de Fisher y correlación Pearson (SPSS v20) la relación entre el valor del Fibroscan® y los hallazgos ecográficos y histológicos.

Resultados: Se evaluaron un total de 21 donantes hepáticos con las siguientes características: sexo varón (n = 15, 71%), edad 61 ± 15,6 años, DM (n = 7, 33%), dislipemia (n = 9, 42%), HTA (n = 16, 76%). La causa de muerte fue hemorragia en un 80% por ACVA. La ecografía abdominal fue normal en 12 pacientes (57%), esteatosis leve en 4 casos (19%), moderada en 1 caso (4,7%) y severa en otro (4,7%). En tres pacientes se detectaron datos de hepatopatía crónica avanzada (14%). El valor medio del Fibroscan® fue de 8,08 kPa ± 3,44 kPa (superior en los donantes rechazados, p < 0,05). Se excluyeron como donantes 4 pacientes (esteatosis severa y datos de hepatopatía crónica). De los 17 pacientes restantes se efectuaron 9 (47%) biopsias intraoperatorias (no esteatosis n = 1, 16%; esteatosis leve n = 6, 66%; moderada n = 1, 16%, y severa n = 1, 16%). Si analizamos el valor del Fibroscan® y su correlación con los hallazgos ecográficos patológicos, nos encontramos que ante un valor de Fibroscan > 6,6 kPa existe una relación estadísticamente significativa (χ^2 p = 0,037, Fisher p = 0,05) con la presencia o no de esteatosis. Respecto al grado de esteatosis histológica y el Fibroscan® se objetivó una tendencia a la correlación pero de forma no significativa.

Conclusiones: A pesar del pequeño tamaño de nuestra muestra actual, la elevada correlación entre la elasticidad hepática medida por Fibroscan y la esteatosis ecográfica y macroscópica, el Fibroscan® puede convertirse en una herramienta más en la evaluación del hígado donante. Estos resultados deben confirmarse en una muestra más amplia de pacientes, incluyendo el análisis de función del injerto.

P-143. EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE PROFILAXIS DE HEPATITIS B DE NOVO TRAS TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTE ANTI-CORE POSITIVO

A. Lué, J.J. Araiz Burdio, E. Martínez Crespo, M.J. Domper Arnal, G. García Rayado, A. García Gil, S. Lorente Pérez y M.T. Serrano Aulló

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: En el trasplante hepático (TH) la utilización de donantes anticore positivos (anti-HBc+) en pacientes Ag-HBs-negativos es frecuente. Es universalmente aceptada la administración de profilaxis en los receptores seronegativos, sin embargo no hay acuerdo en las pautas de prevención de Hepatitis B de novo (HBdN) en los receptores anti-HBc+ aislado. En nuestro centro, a estos pacientes no se les administra profilaxis, monitorizándose la carga viral.

Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad de nuestro protocolo, analizando la tasa de HBdN en estos pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo mediante recogida de datos de los 478 TH realizados en el Hospital Clínico Lozano Blesa desde enero 2000 hasta octubre de 2014. Se analizaron variables clínicas, estatus serológico de receptores y donantes, tratamientos administrados y evolución.

Resultados: En este periodo se han realizado 41 TH con donante anti-HBc+ (8,6% del total), 38 de ellos en pacientes HBs-Ag-negativos. La mediana del tiempo de seguimiento ha sido de 45 (11,3-

93,2) meses. Ocho pacientes fallecieron (21%), pero ninguno de ellos por patología relacionada con VHB. 21 receptores (55,3%) fueron anti-HBc+ (de ellos 6 anti-HBs+) y según nuestro protocolo, ninguno de ellos recibió profilaxis. De estos pacientes, sólo uno (4,8%) desarrolló HBdN a los 6 meses del TH y fue tratado con tenofovir 245 mg/día, negativizando la carga viral. Los 17 receptores con serología negativa (44,7%) recibieron profilaxis (12 con lamivudina, 5 con IGVHB + lamivudina) y no se observaron casos de HBdN en este grupo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

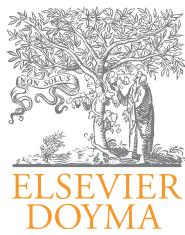
Conclusiones: La utilización de donantes anti-HBc+ en receptores Ag-HBs negativos es segura. En receptores anti-HBc positivos la incidencia de HBdN es baja y la vigilancia y tratamiento de la misma es una forma apropiada de seguimiento. En los pacientes seronegativos la profilaxis con lamivudina en monoterapia parece ser el tratamiento más eficiente.

P-144. RIGIDEZ HEPÁTICA Y RECHAZO CELULAR AGUDO EN TRASPLANTE DE HÍGADO

G. Crespo^a, I. García-Juárez^a, C. Benítez^a, J. Colmenero^a, G. Castro-Narro^a, R. Miquel^b, A. Sánchez-Fueyo^a, X. Forns^a y M. Navasa^a

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

La medición de la rigidez hepática mediante elastografía de transición por Fibroscan estima de manera precisa la presencia de fibrosis hepática e hipertensión portal. La actividad inflamatoria que se produce durante el rechazo agudo en el trasplante de hígado podría también incrementar la rigidez hepática. Por ello, nos planteamos evaluar la asociación entre la rigidez hepática y la severidad del rechazo agudo post trasplante hepático y su respuesta al tratamiento. Para ello estudiamos prospectivamente 30 pacientes transplantados hepáticos con rechazo celular agudo diagnosticado por biopsia, que se dividieron de acuerdo a la clasificación de Banff en leve y moderado/grave. Se realizó medición de rigidez hepática por Fibroscan y determinación de biomarcadores serológicos rutinarios (perfil hepático y eosinófilos) en el momento de la biopsia y a los 7, 30 y 90 días. Respecto a los biomarcadores, solamente la FA y la bilirrubina fueron significativamente superiores en los pacientes con rechazo moderado/severo. La rigidez hepática mediana basal fue significativamente superior en pacientes con rechazo moderado/severo que en pacientes con rechazo leve (10,5 kPa vs 5,9 kPa, p < 0,001). La rigidez hepática disminuyó de manera estadísticamente significativa en los pacientes con rechazo moderado/grave y no presentó cambios en pacientes con rechazo leve. El valor de AUROC de la determinación de rigidez hepática para diferenciar rechazo leve de moderado/grave fue de 0,824, el mejor punto de corte fue de 8,5 kPa. La rigidez hepática basal en los 27 pacientes que respondieron al tratamiento fue 9,2 kPa, y disminuyó progresivamente durante el seguimiento (p < 0,001). En cambio, en los 3 pacientes que no respondieron la rigidez hepática basal fue 18,5 kPa, que aumentó significativamente hasta 27,4 kPa a los 90 días (p = 0,03). En conclusión, la medición de la rigidez hepática podría ser útil en la evaluación del rechazo celular agudo post trasplante hepático y en la predicción de la respuesta al tratamiento. Estudios con mayor número de pacientes son necesarios para confirmar nuestros resultados.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



- Abad, J., 10, 45
Abad Santos, F., 6
Abraldes, J.G., 23
Acero Fernández, D., 78, 79
Affò, S., 23
Agra, N., 25
Agüero, F., 17, 90
Aguiar, D.F., 90
Aguilar Schall, R.E., 66
Aguilar Urbano, V.M., 53
Aguilera, V., 89
Aguilera Sancho Tello, V., 91
Aguirre, A., 61
Agustí, A., 29, 47
Al-Abdulla, R., 60
Al-Aquil, F., 38
Álamo Martínez, J.M., 35, 38
Albillos, A., 9, 23, 84
Albines, G., 14, 49
Aldabe, R., 34
Aldea, A., 15
Alessandria, C., 5
Aller, R., 57, 58
Almohalla, C., 79
Alonso, A., 80, 82
Alonso, C., 1, 19, 52
Alonso, M.T., 56
Alsinet, C., 6
Alumà, A., 4
Alvarado, E., 42
Alvarado Tapias, E., 43
Álvarez, B., 87
Álvarez, D., 92
Álvarez, J.C., 54
Álvarez Cuenllas, B., 86
Álvarez de Sotomayor, D., 90
Álvarez López, M.R., 77, 83
Álvarez Navascués, C., 2, 36, 49
Álvarez Suárez, B., 68
Alzina Pérez, A., 85
Amado, J.A., 52
Amador, A., 44
Amorós, A., 5
Ampuero, J., 10, 20, 29, 39, 55, 69
Andrade, R., 10, 69
Andrade, R.J., 15, 28
Andreone, P., 62
Andreu, E., 3
Andreu Solsona, V., 87
Angeli, P., 5, 21
Antón, S., 49
Aparicio, M., 87

- Aparicio Cabezudo, M., 59, 77, 85, 86
Aracil, C., 8
Araguren, F.J., 84
Araiz Burdio, J.J., 93
Aransay, A.M., 6
Araujo, E.S.A. de, 67
Arbonés Fincias, L., 87
Ardèvol, A., 8, 9, 43
Arenas, J., 73
Arenas, J.I., 37
Arias, A., 59
Arias, M.T., 52
Arias Loste, M.T., 10, 19, 53, 92
Ariza, X., 21, 40, 42, 44
Arroyo, V., 5, 21, 40, 42, 44, 48
Aspichuela, P., 29, 33
Astor López, M., 77
Augustin Recio, S., 45
Augustín, S., 9, 40
Aurrekoetxea, I., 33
Ayuso, C., 7, 11, 34, 35
Azueta, A., 14, 19
Badia, E., 79
Baiges, A., 42, 45
Baldini, A., 68
Baliellas Comellas, C., 88
Balust, J., 48
Banales, J.M., 30
Bañares, R., 9, 89
Baños, I., 9
Baños Pérez, I., 3
Bárcena, R., 17, 80
Barenys Lacha, M., 79, 87
Bargalló, A., 45
Barrera Baena, P., 12, 20, 68
Barreto, R., 21, 25, 42, 44
Barrufet, M., 7
Bartolí, R., 45
Baulies, A., 37
Bautista, J., 65
Belloch, V., 47
Bellot, P., 22, 37, 39, 46, 47, 48, 50, 51
Belmonte, I., 71
Benet, M., 55
Benítez, C., 93
Benlloch Pérez, S., 91
Berenguer, M., 9, 63, 80, 89, 90, 92
Berenguer Haym, M., 91
Berná, G., 13
Bernal Bellido, C., 35, 38
Bernardi, M., 5, 21
Bernardo Pisa, M.V., 77
Berroa, E., 57, 58
Berzigotti, A., 1, 9, 23, 45
Bertoletti, F., 82
Bes, M., 81
Beuers, U., 30
Beumont Mauviel, M., 62, 63, 67
Bilbao, J.I., 3
Bilbao Jaureguizar, J.I., 85
Bissonnette, J., 84
Blanco, S., 15
Blanco Fernández, G., 35, 38
Blanco García, L., 36
Blanco García, R.M., 77
Blanes, M., 17
Blasi, A., 23
Blasi, M., 17, 31, 71
Blaya, D., 23, 25
Blázquez, A.G., 38
Boix, L., 22, 26
Bolarín, J.M., 77, 83
Bonacci, M., 64, 91
Bonachía, O., 56
Borobia, R., 66
Borque, M.J., 6
Bory, F., 54, 74, 76
Boscá, L., 25
Bosch, J., 1, 9, 23, 42, 45, 88
Bouchard, L., 84
Bourgeois, S., 63
Briones Orta, M., 29
Briz, O., 38
Bronowicki, J.P., 62
Broquetas, T., 54, 63, 74, 76
Brown, A.S., 62
Bruix, J., 2, 7, 11, 26, 34, 35
Bruix Tudó, J., 22
Buades, J., 37
Buccione, D., 75
Buelens, A., 68
Bujanda, L., 30
Buqué, X., 33
Burrel, M., 7
Bustamante, F.J., 37
Buti, M., 10, 17, 21, 60, 61, 61, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 78, 80, 81, 91
Caba Molina, M., 58
Caballería, L., 4, 25, 52
Caballero, A., 71

- Castillo, F., 14
 Castillo, M., 89
 Castillo, M.J., 56
 Castro, A., 70, 75
 Castro Narro, G., 93
 Castro Sánchez, L., 25
 Cauli, O., 29
 Cela, R., 44, 48
 Cereceda, L., 14
 Cervera, L.A., 79
 Charuworn, P., 60
 Chavarria, L., 15
 Chen, Y., 2
 Chopitea Ortega, A., 85
 Chuang, W.L., 60
 Cirera, I., 23, 54
 Ciria Bru, R., 12
 Clement, S., 65
 Clemente, G., 89
 Coll, M., 23, 25
 Coll, S., 54, 74, 76
 Colmenero, J., 93
 Colomo, A., 43
 Comte, A., 31
 Concepción, A.R., 30
 Concepción, M., 42
 Córdoba, J., 15, 20, 50
 Cornellà, H., 6
 Corominola, H., 43
 Corsa, A.C., 60
 Costa, X., 71
 Costa Santos, V., 45
 Costán Rodero, G., 12, 20
 Cózar, A., 58
 Crespo García, J., 3, 21, 53, 65, 68, 92
 Crespo, G., 11, 93
 Crespo, I., 27
 Crespo, J., 9, 10, 14, 16, 19, 52, 61, 63, 69, 73, 80
 Cuadrado, A., 52, 63, 92
 Cuadrado Lavín, A., 53
 Cuenca, B., de, 61
 Cuervas Mons, V., 24
 D'Avola, D., 3, 24, 34, 85, 90
 Daems, B., 68
 Darnell, A., 11, 34, 35
 Dauch, D., 32
 Debernardi Venon, W., 23
 Denning, J., 5
 Di Donato, R., 11, 34
 Di Scala, M., 31
 Diago, M., 63, 73
 Diago Madrid, M., 1, 39, 68
 Díaz, A., 2
 Díaz Fernández, M.C., 86
 Díaz Flores, F., 80, 82
 Díaz González, A., 7, 35
 Díez, P., 31
 Díez Rodríguez, R., 59
 Dinh, P., 60
 Domenicali, M., 5
 Domingo Doménech, J., 6
 Domínguez, A., 19
 Domínguez Hernández, R., 61
 Domper Arnal, M.J., 93
 Dore, G.J., 67
 Drenth, J.P.H., 30
 Dubreuil, M., 59
 Dueñas, E., 44, 50
 Dueñas Sánchez, E., 88
 Durand, F., 5
 Durández Lázaro, R., 78, 79
 El-Taghdouini, A., 23
 Elia, C., 21, 40, 42, 44, 48
 Elkashab, M., 60
 Erdozain, J.C., 61
 Escaya, C.R., 46, 49
 Escajadillo, N., 43
 Escolano, F., 54
 Escudero García, D., 47
 Escudero Sanchis, A., 47
 Esteban, J.I., 11, 64
 Esteban, R., 10, 17, 40, 71, 74, 78, 81
 Esteban Mur, R., 45
 Estébanez, A., 19
 Estébanez Gallo, A., 53
 Esteller, M., 32
 Estiú, M.C., 60
 Estrada Capetillo, L., 48
 Fábrega, E., 24, 52
 Fábrega García, E., 53, 92
 Fabregat, J., 44
 Fabregat Prous, J., 88
 Felipo, V., 29, 47
 Fernández, A., 37, 54, 55
 Fernández, C., 63, 68
 Fernández, C.M., 61
 Fernández, I., 63, 69, 80
 Fernández, J., 5, 18, 21, 40, 42, 44, 49
 Fernández, N., 87
 Fernández, R., 46, 74, 76
 Fernández Ares, L., 33
 Fernández Bermejo, M., 61
 Fernández Carrillo, C., 3, 21, 65
 Fernández Checa, J.C., 37
 Fernández de Castro, C., 49
 Fernández Fernández, N., 59, 77, 85, 86
 Fernández Hernando, C., 26
 Fernández Moreira, D., 56
 Fernández Natal, M.I., 77
 Fernández Ruiz, V., 3
 Fernández Varo, G., 26, 27, 41
 Fernández Vázquez, I., 3, 65, 68
 Fernández Velasco, M., 25
 Fernández Velázquez, R., 49
 Fernández Yunquera, A., 89
 Ferreira, C., 84
 Ferrer Ríos, M.T., 35, 38
 Ferri Iglesias, M.J., 78, 79
 Ferrusquía, J.A., 49, 52
 Fevery, B., 68
 Figuerouela, B., 39, 73, 76
 Flaherty, J.F., 66
 Flisiak, R., 60, 66, 67
 Flores, A., 23
 Florido, M., 19
 Fombuena Rubio, B., 29
 Forner, A., 2, 7, 11, 17, 35
 Forns, X., 5, 9, 11, 62, 64, 69, 71, 91, 93
 Forns Bernhardt, X., 3
 Fortea Ormaechea, J.I., 53, 92
 Foster, G.R., 67
 Fraga, E., 24
 Fraga Rivas, E., 12, 20, 21
 Francés, D.E., 25
 Francés, R., 39, 46, 47, 48, 50, 51
 Francisco, I., 70, 82
 Franco, L., 49
 Francque, S., 63
 Frauca Remacha, E., 86
 Fresnedo, O., 29
 Fried, M., 67
 Fuentes, J., 73
 Fuentes, M., 31
 Fuertes, C., 3
 Gaeta, G.B., 60
 Gallardo Chamizo, F., 38
 Gallego, A., 82
 Gallego Durán, R., 10, 13, 29, 31, 39, 55, 57
 Gambato, M., 5, 11, 64, 71
 Gane, E.J., 62, 66
 García, A., 82
 García, E., 21
 García, I., 46, 47, 79
 García, M., 89, 92
 García, N., 14
 García, R., 47
 García Álvarez, A., 34, 73
 García Bayo, I., 87
 García Buey, L., 6
 García Cehic, D., 11
 García Cortés, M., 15, 28
 García Criado, A., 35
 García Dopico, J.A., 80, 82
 García Eliz, M., 68, 76, 91
 García Garzón, S., 66
 García Gavilán, M.C., 53
 García Gil, A., 84, 93
 García Juárez, I., 93
 García Lezana, T., 15
 García Martínez, I., 2
 García Martínez, M., 87
 García Mediavilla, M.V., 55
 García Monzón, C., 10, 25, 56
 García Muñoz, B., 15
 García Pagán, J.C., 1, 9, 23, 42, 45, 84, 86, 88, 93
 García Retortillo, M., 10, 54, 74, 76
 García Rodríguez, J.L., 33
 García Rubio, J., 58
 García Ruiz, C., 37
 García Ruiz, I., 56
 García Samaniego, J., 6, 21, 63, 65, 70, 82
 García Samaniego Rey, J., 68
 García Unzueta, M., 52
 García Valdecasas, J.C., 48
 García Valdecasas, M., 10, 29, 55, 57, 65
 García Vela, A., 83
 Gazzola, A., 11, 34
 Gea, F., 10, 61
 Gely, C., 50, 82
 Genescá, J., 9, 15, 40
 Genescà Ferrer, J., 45
 George, J., 66
 Gerbes, A., 5, 21
 Ghys, A., 68
 Gich, I., 42, 50
 Gifré, L., 59
 Gil, A.I., 70, 82
 Gil, F., 10
 Gil, S., 37
 Gil Fariña, I., 31
 Gil Gómez, A., 29, 55, 57, 65
 Gila, A., 58
 Gila Bohórquez, A., 35, 38
 Giménez, D., 74, 76
 Giménez, P., 46, 47, 48, 50
 Giménez Garzó, C., 47
 Gimeno, L., 77, 83
 Giner Durán, R., 47
 Ginès, P., 4, 5, 21, 23, 25, 41, 42, 44, 48
 Ginès Gibert, P., 40
 Girbau, A., 50
 Gómez, A., 37
 Gómez, M.A., 24
 Gómez, R., 73
 Gómez, S., 57, 58
 Gómez Bravo, M.A., 35, 38
 Gómez Escolar, L., 31
 Gómez Fernández, C., 87
 Gómez Hernando, C., 83
 Gómez Hurtado, I., 46
 Gómez Hurtado Cubillana, I., 47
 Gómez Moreno, A.Z., 83
 Gómez Pastrana, B., 8
 Gómez Rodríguez, R., 83
 Gómez Santos, B., 29
 González, C., 71
 González, G., 57, 58
 González, J.M., 57, 58
 González, M., 31
 González, M.E., 44
 González, O., 47, 80
 González, P., 11, 64
 González Aseguinolaza, G., 31, 32
 González Bárcenas, M.L., 53
 González Carmona, M.A., 33
 González Cosano, V., 12
 González de la Presa, B., 26
 González Diéguez, L., 14, 18, 36, 46, 52
 González Diéguez, M.L., 2, 9, 49, 76
 González Gallego, J., 27, 37, 55
 González García, M., 68
 González Jiménez, A., 15
 González Moreno, L., 6
 González Navajas, J.M., 39, 46, 47, 48, 50
 González Pretorius, A., 66
 González San Martín, F., 38
 González Sánchez, E., 38
 Gottardi, A. de, 86
 Gracia Sancho, J., 41, 42, 88
 Grandal, M., 70, 75
 Grande, L., 54
 Grange, J.D., 63
 Graupera, I., 21, 40, 42, 43, 44
 Gregori, J., 11, 17, 64, 71
 Guafabens, N., 59
 Guardiola Arévalo, A., 83
 Guarner, C., 28, 42, 43, 50, 82
 Guerrero Misas, M., 12
 Guixé Muntet, S., 88

- Gurel, S., 66
 Gustot, T., 5
 Gutiérrez, M.L., 10
 Hallal, H., 15, 28
 Hedskog, C., 5
 Hernández, J.E., 64
 Hernández Álvarez, N., 68
 Hernández Bartolomé, A., 6
 Hernández Gea, V., 1, 23, 42, 45
 Hernández Guerra, M., 63, 68, 80, 82
 Hernández Luyando, L., 36
 Hernández Rabaza, V., 29
 Herráez, E., 38
 Herrera, I., 22, 37
 Herrero, I., 90
 Herrero, J.I., 3
 Herrero, J.I., 24, 34, 90, 92
 Hevia, S., 46
 Hezode, C., 63
 Hierro Llanillo, L., 86
 Higuera, M., 14, 32
 Hijona, E., 30
 Hillebrand, R.M., 33
 Hinojosa Guadix, J., 53
 Hocine, T., 66
 Homs, M., 17, 71, 78, 81
 Hontangas, V., 76
 Hontangas Pla, V., 91
 Hoon Ahn, S., 60
 Horban, A., 62
 Horsmans, Y., 67
 Horta, D., 8
 Hoshida, Y., 6
 Hoyas, E., 76
 Huelin, P., 42, 43
 Huelin Álvarez, P., 40
 Ibáñez, G., 50
 Ibáñez García, M., 49
 Ibáñez Sanz, G., 8
 Iglesia, P. de la, 37
 Iglesias, A., 33
 Illa, X., 41
 Iñarrairaegui, M., 3, 34, 37, 90
 Iñarrairaegui Bastarrica, M., 85
 Irurzun, J., 37
 Iruzubieta, P., 19, 52, 73
 Iruzubieta Coz, P., 53, 92
 Izaola, O., 57, 58
 Jacobson, I.M., 67
 Jalan, R., 5, 21
 Janssen, H.L., 66
 Jara Vega, P., 86
 Jessner, W., 63
 Jiménez, C., 24
 Jiménez, F., 60
 Jiménez, M., 87
 Jiménez, P., 84
 Jiménez, S., 60
 Jiménez, W., 4, 21, 26, 27, 40, 41, 44
 Jiménez Agüero, R., 30
 Jiménez Palacios, M., 59, 77, 85, 86
 Jiménez Pérez, M., 15
 Jiménez Ruiz, S., 19
 Joao, D., 87
 Joao Matías, D., 59, 77, 85, 86
 Jorge, M.A. de, 46, 49, 59
 Jorquera, F., 63, 79, 87
 Jorquera Plaza, F., 77, 85, 86
 Jou, A., 75
 Jover, R., 20, 55
 Juan, M., 71
 Juanola, O., 48
 Júarez, C., 28, 43
 Jurado, A., 77
 Jurado, E., 13
 Jurado García, J., 20
 Kaita, K.D., 66
 Kalmeijer, R., 62, 67, 67
 Karpman, G., 79
 Kittrinos, K.M., 66
 Kotzev, I.A., 66
 Ladero, J.M., 6
 Laguno, M., 64
 Laleman, W., 5
 Laplaza, M., 86
 Larrubia, J.R., 66
 LaRusso, N.F., 30
 Las Heras, B., 77, 83
 Lasa, M., 34
 Lathouwers, E., 68
 Lawitz, E., 62
 Lázaro, A., 66
 Legaz, I., 77
 Legaz Pérez, I., 83
 Lemasson, M., 65
 Lens, S., 52, 63, 64, 71, 91
 Lens García, S., 21, 65, 68
 Lenz, O., 62, 63, 67, 68
 León, J., 58
 León, P., 19
 Lik Yuen Chan, H., 60
 Linares, P., 79, 87
 Linares Torres, P., 59, 77, 85, 86
 Lladó, L., 24
 Lladó Garriga, L., 88
 Llamoza, C., 77
 Llarch, N., 2, 11
 Lledín, M.D., 86
 Llerena, S., 14, 19, 52, 73
 Llop, E., 16, 23, 65
 Llovet, J.M., 6, 14, 32
 Lo Iacono, O., 56
 Lomeña, F., 7
 Londoño, M.C., 3, 5, 9, 64, 71
 López, C., 14
 López, J., 10, 32, 80
 López, J.J., 75
 López, P., 24
 López, R., 89
 López, S., 70, 75
 López, T., 77
 López Álvarez, M.R., 83
 López Cillero, P., 20
 López Hoyos, M., 19
 López Nevot, M.A., 28
 López Núñez, C., 63, 78, 79
 López Oliva, J.M., 22
 López Rodríguez, R., 6
 López Sanjurjo, C., 42
 López Useros, A., 19
 Lorente, S., 37, 84
 Lorente Pérez, S., 93
 Lorenzo, S., 79
 Louvrie Freire, R., 78
 Louvriex, R., 61
 Lozano, B., 46, 47
 Lozano, E., 60
 Lozano, F., 57
 Lozano, J.J., 1, 23
 Lucena, M.I., 15, 28
 Lué, A., 37, 93
 Luna, A., 83
 Ma, X., 60
 Macías, I.R., 60
 Madejón, A., 6, 70, 82
 Maeso Díaz, R., 41
 Maira, T. di, 89
 Maldonado, R., 57
 Mallolas, J., 64
 Mancebo Mata, A., 49
 Mangas Losada, A., 47
 Manns, M., 67
 Manzano, M.L., 10, 61
 Manzardo, C., 17, 90
 Marcellin, P., 60, 63, 66, 67
 Marcos, A., 56
 Marfà, S., 27
 Margall, N., 82
 Marín, J.G., 60
 Marín, J.J., 29
 Marín, J.J.G., 30, 38
 Marín Gómez, L.M., 35, 38
 Mariño, Z., 64, 71
 Mariño Méndez, Z., 79
 Marrone, G., 41
 Marsal, J., 54
 Martell, M., 40
 Martí, J., 24
 Martín, A.B., 19
 Martín, F., 13
 Martín, L., 10, 14
 Martín Algíbez, A., 6
 Martín Carbonero, L., 70
 Martín Sanz, P., 25
 Martínez, B., 39, 50
 Martínez, J., 23
 Martínez, L., 37
 Martínez, M., 43
 Martínez Cerezo, F.J., 54
 Martínez Chantar, M.L., 1
 Martínez Crespo, E., 84, 93
 Martínez Ferreras, A., 55
 Martínez Flórez, S., 55
 Martínez Millán, S., 77
 Martínez Palli, G., 23
 Martínez Pérez, Y., 1
 Martínez Quetglas, I., 32
 Martínez Rebollar, M., 64
 Martínez Urbistondo, D., 90
 Martins, E.B., 60
 Marzioni, M., 30
 Masip, M., 82
 Masnou, H., 45
 Masyuk, T.V., 30
 Mata, M. de la, 90, 1
 Mata García, M. de la, 12, 20
 Mauriz, J.L., 37
 Mayoral, R., 25
 Mazzaferro, V., 32
 McHutchison, J.G., 60, 66
 Medina Cáliz, I., 15, 28
 Mehal, W.Z., 2
 Mehta, R., 60
 Mejide, H., 70, 75
 Mena, A., 70, 75
 Mena, E., 74
 Mendela, N., 54
 Méndez, M., 3
 Mendoza, J., 6
 Menéndez, S., 16, 73
 Mesa, A., 36
 Mesonero, F., 9
 Mestre, D., 33
 Meyer, S. de , 68
 Miguel, A., 29
 Millán, R., 10, 55
 Millán Segovia, L., 45
 Minguela, A., 83
 Miñambres, E., 92
 Miñana, J.M., 8
 Miquel, J., 66
 Miquel, R., 59, 93
 Miquilena Colina, M.E., 56
 Miras, M., 77
 Miras López, M., 83
 Mirelis, B., 43
 Miró, J.M., 17, 90
 Moeini, A., 6, 14
 Moirón, M., 60
 Molina, E., 73
 Molina Arriero, G., 59
 Monegal, A., 59
 Monte, M.J., 30, 60
 Montero, J.L., 3, 65
 Montero Álvarez, J.L., 12, 20
 Monteserín, L., 87
 Monteserín Ron, L., 59, 77, 85, 86
 Montoliu, C., 20, 29, 47
 Morales, B., 27
 Morales Arráez, D., 80
 Morales Arráez, D.E., 82
 Morales Ibáñez, O., 23
 Morales Ruiz, M., 21, 26, 27, 40, 44
 Morano, L.E., 10
 Moratalla, A., 39, 47, 48
 Moreau, R., 5, 21
 Moreira, R., 40, 42, 44
 Moreira, V., 61
 Moreno, A., 90
 Moreno, C., 63
 Moreno, D., 61
 Moreno, I., 10
 Moreno, J.J., 61, 65
 Moreno, J.M., 15
 Moreno Casares, A., 28
 Moreno Cubero, E., 66
 Moreno Mejías, P., 53
 Moreno Otero, R., 6
 Moreno Palomares, J.J., 68
 Moreno Rincón, E., 12
 Morillas Cunill, R., 79
 Morillas, R., 10, 45, 63, 73
 Morillas, R.M., 75
 Motiño, O., 25
 Mountané, J., 29
 Moya Pérez, A., 48
 Moya Quiles, M.R., 77
 Muntané, J., 38, 35
 Muñoz, M., 77
 Muñoz, M.F., 57

- Muñoz Bartolo, G., 86
 Muñoz de Rueda, P., 6, 19, 58
 Muñoz Gámez, J.A., 19, 58
 Muñoz García Borruel, M., 20
 Muñoz Garrido, P., 30
 Muñoz López, D., 83
 Muñoz Núñez, M., 12
 Muñoz Yagüe, T., 56
- Nault, J.C., 84
 Navarro, J.M., 15, 51
 Navarro Jarabo, J.M., 53
 Navarro Noguera, E., 83
 Navarro Villarán, E., 35, 38
 Navarro Zornoza, M., 41
 Navasa, M., 4, 11, 91, 93
 Navascués, C.A., 14, 18, 46,
 49, 52, 76
 Negro, F., 65
 Neri, L., 34
 Nevens, F., 21
 Nieto, J.C., 28, 43
 Nieto, L., 17, 71, 74
 Nogales Muñoz, A., 35, 38
 Nuevo, O.K., 18, 49
 Núñez, S., 37
 Núñez García, M., 29
- Oblitas, E., 82
 Olasolo Ausió, S., 87
 Olcoz, J.L., 55, 79, 87
 Olcoz Goñi, J.L., 59, 77, 85, 86
 Ordóñez, R., 37
 Oriá, M., 15
 Oró, D., 26, 27, 41
 Ortega Alonso, A., 15
 Ortiz de Urbina, J., 24
 Osorio, I.R., 70, 75
 Otero, E., 24
 Ouwerkerk Mahadevan, S., 62,
 63, 67
 Ouyang, X., 2
 Oyagüez, I., 61
- Pacheco, D., 35, 38
 Padillo, F.J., 29, 35, 38
 Pagès, N., 82
 Palacio Galán, M.A., 49
 Palazón, J.M., 22, 31, 37, 46,
 50
 Papatheodoridis, G.V., 60
 Pardo, A., 10
 Pardo, F., 90
 Pareja, M.J., 10, 13, 55
 Parellada Esquius, N., 87
 Parés, A., 7, 52, 59
 Pascasio, J.M., 9, 61, 63, 73
 Pascasio Acevedo, J.M., 3, 21,
 35, 38, 65, 68
 Pascual, S., 22, 46, 50
 Pascual Bartolomé, S., 37
 Pastor Ramírez, H., 10, 55
 Paulson, M.S., 5
 Pauta, M., 26
 Pavel, O., 8, 43
 Pavesi, M., 5, 21
 Pavón Castillero, E.J., 19, 58
 Pedreira, J.D., 70, 75
 Pedro Botet, J., 76
 Peeters, M., 62, 63, 67, 68
 Peiró, A., 31
- Peix, J., 6, 14, 32
 Peláez, G., 15
 Pera, G., 4
 Peralta, C., 41, 88
 Pereira, L., 23, 25
 Pereira Arenas, S., 35, 38
 Perelló, C., 16
 Pérez, F., 80
 Pérez, M.J., 38
 Pérez, R., 14, 46, 52
 Pérez Álvarez, R., 36
 Pérez Cameo, C., 42
 Pérez del Campo, D., 78
 Pérez del Pulgar, S., 5, 11, 64,
 71
 Pérez Medrano, I., 12
 Pérez Valderas, M.D., 89
 Peris, P., 59
 Perna, C., 66
 Pernas, B., 70, 75
 Perreault, P., 84
 Perugorria, M.J., 30
 Petersen, J., 60, 66
 Pinyol, R., 32
 Pipa Muñiz, M., 36, 49
 Piqueras, B., 61
 Piris, M.A., 14
 Pisonero Vaquero, S., 55
 Planas, R., 4, 15, 45, 75
 Plessier, A., 84, 86
 Poca, M., 28, 42, 50
 Poch, E., 42
 Pons, J.A., 92
 Pons i Delgado, M., 45
 Poordad, F., 67
 Porrero, J.L., 56
 Portela, A., 32
 Portu, A., 30
 Pose, E., 42
 Poveda, E., 70, 75
 Poyato González, A., 12, 20
 Pozo Maroto, E. del, 56
 Prada, G. de, 40
 Prieto, J., 3, 30, 31, 34
 Prieto, M., 10, 15, 73, 76, 89,
 91, 92
 Prieto Castillo, M., 3, 65, 91
 Prieto Domínguez, N., 37
 Primo, J., 15
 Profitós, J., 8
 Prosper, F., 3
 Puchades, L., 89
 Puente, A., 52, 73
 Puente Sánchez, A., 53, 92
 Puig Kröger, A., 48
 Puigvehí, M., 54, 74, 76
 Puntes, V., 26, 27
- Quer, J., 11, 17, 64, 71
 Quetglas, I.M., 6, 14
 Quiles, R., 19
 Quintero, E., 68, 80, 82
 Quiroga, J., 3, 90
 Quirós, E., 56
- Rafalsky, V., 67
 Rafecas, A., 17
 Raga, A., 54
 Ramírez Ibarra, K.G., 45
 Ramos, B., 56
 Ramos, D., 19
- Ramos, J.M., 47, 51
 Ramos Prol, A., 92
 Ramos Rubio, E., 88
 Ranchall, I., 10, 65
 Ranchall Illescas, I., 77
 Raskopf, E., 33
 Raurell, I., 40
 Rautou, P.E., 84
 Real, Y., 6
 Rehim, M.A., 84
 Reichenbach, V., 26
 Reig, A., 7, 52
 Reig, M., 2, 7, 11, 34, 35
 Reimundo, P., 17
 Resino García, S., 73
 Reverter, E., 23
 Reverter Segura, E., 1
 Revilla, J. de la, 16
 Revilla Negro, J. de la, 68
 Revollo, B., 75
 Reyes Campos, N., 59
 Rhodes, A.C., 22
 Riaño, M., 19
 Ribas, J., 44
 Ribera, J., 27
 Rico, M.C., 10, 55
 Rimola, A., 17, 90
 Rimola, J., 7, 11, 34, 35
 Rincón, D., 21, 89
 Ríos, A., 24, 49
 Ríos, M.A., 43
 Rivas, L., 60
 Rivas Rivas, M., 77
 Rivas Ruiz, F., 53
 Riveiro Barciela, M., 17, 61,
 74, 78, 81
 Rivero, M., 61
 Rizzetto, M., 67
 Robles Díaz, M., 15, 28
 Robles Frías, A., 13
 Roca, R., 31
 Rodrigo, J.M., 24
 Rodrigo, L., 6
 Rodrigo Torres, D., 23, 25
 Rodríguez, E., 48
 Rodríguez, J., 77
 Rodríguez, L., 4
 Rodríguez, M., 2, 9, 10, 14, 18,
 36, 46, 49, 52, 73, 76
 Rodríguez, S., 40
 Rodríguez Algarra, F., 61, 71
 Rodríguez Bravo, T., 60
 Rodríguez Caruncho, L., 14
 Rodríguez de Cía, J., 56
 Rodríguez de Lope, C., 7, 14
 Rodríguez Fraile, M., 85
 Rodríguez Frías, F., 17, 71, 74,
 78
 Rodríguez García, M., 49
 Rodríguez Hernández, A., 35,
 38
 Rodríguez Martín, L., 59, 77,
 85, 86, 87
 Rodríguez Medina, B., 90, 92
 Rodríguez Menéndez, J.E., 36
 Rodríguez Muñoz, Y., 6
 Rodríguez Pascual, M., 87
 Rodríguez Peláez, M., 49
 Rodríguez Perálvarez, M., 12,
 20, 92
 Rodríguez Ramos, C., 77
- Rodríguez Rodríguez, J., 85
 Rodríguez Romero, M., 29
 Rodríguez Vita, J., 26, 27
 Roger, M., 39, 51
 Rojas, A., 29, 31, 55, 57, 65
 Rojas, L., 10, 29, 55, 57, 65, 69
 Román, E., 28, 42, 50
 Román, E.M., 15
 Romero, C., 28
 Romero, C., 42
 Romero, M., 21, 39, 70, 82, 89
 Romero, M.R., 30, 38
 Romero, S., 74
 Romero Giménez, J., 15
 Romero Gómez, M., 1, 10, 13,
 15, 20, 28, 29, 31, 39, 55, 57,
 63, 65, 68, 69, 77
 Romero Gutiérrez, M., 83
 Rosa, G. de la, 62, 67, 37
 Rosales Zabal, J.M., 53
 Rosenberg, A.R., 65
 Rota, R., 44, 50
 Rota Roca, R., 88
 Rotellar Sastre, F., 85
 Rotllan, N., 26
 Rubín, A., 89, 92
 Rubín Suárez, A., 91
 Rueda, M., 61
 Ruiz, A., 17
 Ruiz, L., 58
 Ruiz Cabello, F., 28
 Ruiz Extremera, A., 19, 58
 Ruiz Gaspà, S., 59
 Ruiz Mayoral, A., 44
 Ruiz Sauri, A., 29
- Sacristán, B., 63
 Sáez, A., 56
 Sáez, E., 30
 Sáez Royuela, F., 63, 79
 Sahún, P., 54
 Sala, M., 45
 Salas, D., 32
 Salcedo, M., 90
 Salcedo, M.M., 89
 Salcedo Plaza, M., 3
 Salgado, G., 83
 Saliba, F., 5, 21
 Salido, E., 32
 Salmerón, J., 6, 19, 58
 Samuel, D., 63
 San Juan, F., 89
 San Miguel, B., 27
 San Segundo, D., 19
 Sanabria, J., 15
 Sánchez, E., 28, 43
 Sánchez, F., 37
 Sánchez, J., 48, 54
 Sánchez, J.J., 63
 Sánchez, M., 70, 82
 Sánchez Antolín, G., 63
 Sánchez Cabezudo, C., 56
 Sánchez Cabús, S., 48
 Sánchez Campos, S., 55
 Sánchez Cantos, A., 53
 Sánchez Fueyo, A., 93
 Sánchez Pobre, P., 61
 Sánchez Simón, R., 83
 Sánchez Tapias, J.M., 61, 64,
 71
 Sánchez Vicente, L., 38

- Sancho, F.J., 43
 Sancho, P., 21
 Sancho Bru, P., 23, 25, 43
 Sandalinas, S., 26
 Sangro, B., 3, 34, 37, 90
 Sangro Gómez Acebo, B., 85
 Sanmartín, R., 75
 Sanmartino, S., 36
 Santa Cruz, C., 19
 Santiago, E., 34
 Santoro, N., 2
 Santos Laso, A., 30
 Sanz, Y., 48
 Sanz Cameno, P., 6
 Sanz de Villalobos, E., 66
 Sarmento Castro, R., 67
 Sarrazin, C., 68
 Sarvide, S., 30
 Satorres, C., 90, 92
 Sauleda, S., 81
 Schlag, M., 67, 68
 Schmidt Wolf, I., 33
 Schouten, J., 86
 Seijo, S., 1, 86
 Serra, M.A., 20, 47, 63
 Serrablo, A., 84
 Serrablo Requejo, A., 35, 38
 Serrano, C., 65
 Serrano, M., 92
 Serrano, M.A., 38
 Serrano, M.T., 37
 Serrano, T., 24, 84, 90, 92
 Serrano Aulló, M.T., 93
 Serrano Díaz Canedo, J., 35, 38
 Sesé, P., 7, 52
 Shlomchik, M.J., 2
 Shukla, U., 63
 Sia, D., 6
 Sibert, A., 84
 Silva Junior, G., 45
 Simón, M., 20
 Simón, M.A., 10, 73
 Simón Talero Horga, M., 45
 Sinha, R., 67
 Smith, N., 72
 Solà, E., 5, 21, 25, 40, 42, 44, 48
 Solà, R., 54, 74, 76
 Solanas Villacampa, E., 84
 Soldevila Langa, L., 75
 Solé, C., 40, 42
 Solé, M., 6, 14
 Solé Martí, C., 5
 Solís Herruzo, J.A., 56
 Solís Muñoz, P., 56
 Soria, B., 31
 Soriano, G., 15, 28, 42, 43, 50
 Soriano, S., 77, 83
 Sostres, C., 84
 Soto Fernández, S., 56, 63
 Sotomayor, A., 7
 Sousa Martín, J.M., 9
 Stepanova, M., 72
 Stephens, C., 15, 28
 Strassburg, C.P., 33
 Suárez, E., 10, 61, 73, 76
 Suárez, F., 24
 Suárez Artacho, G., 35, 38
 Subramanian, M., 60, 66
 Such, J., 22, 39, 46, 47, 48, 50, 51
 Svarovskia, J., 5
 Syn, W.K., 29
 Tabak, F., 60
 Tabernero, D., 17, 61, 71, 78, 81
 Tafur, C., 57, 58
 Téllez, L., 84
 Tena, F.J., 54
 Testillano, M., 37
 Tor, J., 75
 Torralba, M., 66
 Torras, X., 82
 Torras Collell, X., 79
 Torre, M. de la, 37
 Torrecilla, S., 14
 Torregrosa, I., 29
 Torrens, M., 50
 Torres, F., 34
 Torres Nieto, M.A., 35, 38
 Torres Salinas, M., 79
 Tovar, V., 6, 14
 Trebicka, J., 5, 21, 86
 Trinh, H.N., 66
 Trottier Tellier, F., 84
 Tsai, N., 66
 Tuñón, M.J., 27
 Tural, C., 75
 Turnes, J., 65, 68
 Turon, F., 1, 23, 45, 84, 86
 Urios, A., 29, 47
 Uriz, M., 30
 Urribarri, A.D., 30
 Valdivieso, A., 17, 90
 Valiño, L., 38
 Valla, D.C., 84, 86
 Valleclillo, M.A., 79
 Valverde Romero, E.D., 77
 Van Grunsven, L.A., 23
 Vaqué, J.P., 14
 Vaquero, J., 38
 Vaquero Ayala, L., 86
 Varela, M., 2, 14, 18, 36, 46, 52
 Varela Calvo, M., 49
 Vargas, J., 56
 Vargas, V., 42, 50
 Vaz Pardal, C., 77
 Vázquez, P., 70, 75
 Vázquez Morón, S., 73
 Vega, F., 36
 Vega Bueno, A. de la, 86
 Vega Piris, L., 56
 Ventura Cots, M., 74
 Vera, A. de, 80
 Vera, A. de, 82, 68
 Vergara Gómez, M., 79
 Vidal, I., 51
 Vidal, S., 6, 28, 43
 Vidal Castiñeira, J.R., 6
 Vila, S., 41, 88
 Vila Casadesús, M., 23
 Vilar Gómez, E., 1, 39
 Vilaseca, M., 42
 Villa, R., 41
 Villamayor, L., 31
 Villanueva, A., 6
 Villanueva, C., 8, 9, 43
 Villar, S., 56
 Vinaixa, C., 3, 9, 21, 89, 92
 Vinaixa Aunés, C., 91
 Visser, H., 64
 Vogt, A., 33
 Wendon, J., 5
 Wisniewski, K., 41
 Witek, J., 67, 68
 Wyckmans, Y., 68
 Xiol, X., 44, 50
 Xiol Quingles, X., 88
 Yasells García, A., 1, 39
 Yeste, J., 41
 Yotti, R., 89
 Young Tak, W., 60
 Younossi, Z., 72
 Yudina, T., 26, 27
 Zabaleta, N., 32
 Zaballa Martín, P., 49
 Zapata García, B., 77
 Zapater, P., 22, 31, 37, 39, 46, 47, 48, 50, 51
 Zaragoza Velasco, N., 79
 Zeuzem, S., 5, 62
 Zoulim, F., 63
 Zozaya, J.M., 10, 73
 Zubiaga, A., 33
 Zucman Rossi, J., 32



**Nuestro compromiso
con la investigación
abre nuevos caminos
frente a la Hepatitis C**