

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

JUNTA DIRECTIVA DE LA AEEH

<i>Presidente:</i>	Dr. Agustín Albillas Martínez
<i>Vicepresidenta:</i>	Dra. María Buti Ferret
<i>Secretario:</i>	Dr. Javier Crespo García
<i>Vicesecretario:</i>	Dr. Juan Carlos García-Pagán
<i>Tesorero:</i>	Dr. Germán Soriano Pastor
<i>Vocales:</i>	Dra. María Reig Monzón Dra. Rocío Aller de la Fuente Dra. Inmaculada Fernández Vázquez Dr. Manuel Romero Gómez Dr. Matías Antonio Ávila Zaragoza

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH

Dr. José Antonio Carrión Rodríguez
Dr. Alejandro Forner González
Dra. María Teresa Arias Loste
Dra. Elba Llop Herrera
Dr. Jordi Gracia Sancho
Dr. Manuel Rodríguez Perálvarez

GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

SUMARIO

Volumen 39, Especial Congreso 1, Febrero 2016

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

Comunicaciones orales

Sesión Oral 1

1

Sesión Oral 2

6

Sesión Oral 3

10

Sesión Oral 4

15

Sesión Oral 5

19

Sesión Oral 6

24

Pósters

Básica

29

Carcinoma hepatocelular

39

Complicaciones de la cirrosis

44

Enfermedad hepática por depósito de grasa

58

Enfermedades colestásicas

67

Hepatitis víricas

70

Miscelánea

91

Trasplante hepático

96

Índice de autores

102



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

Sesión Oral 1

Moderadores: Sabela Lens (Barcelona) y Eduardo Vilar Gómez (Sevilla)

LA REEXPRESIÓN DEL IGF2 FETAL, PRIMER ONCOGÉNICO EPIGENÉTICO COMO DIANA TERAPÉUTICA EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

I. Martínez-Quetglas^a, R. Pinyol^a, D. Dauch^b, S. Torrecilla^a, V. Tovar^a, A. Moeini^a, C. Alsinet^a, S. Bonilla^a, A. Portela^c, L. Rodríguez-Caruncho^d, M. Solé^d, A. Villanueva^{e,f}, M. Esteller^c, L. Zender^b y J.M. Llovet^{a,f,g}

^aLiver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC), Liver Unit, IDIBAPS-Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, CIBERehd. ^bDivision of Translational Gastrointestinal Oncology, Department of Internal Medicine I, University of Tuebingen. ^cCancer Epigenetics and Biology Programme, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL). ^dHospital Clínic Barcelona. ^eDivision of Hematology and Medical Oncology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ^fLiver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ^gInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA).

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es un problema de salud pública grave, con más de 800.000 casos estimados para 2015. La mayoría de los pacientes se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad, cuando la única terapia eficaz es el inhibidor multiquinasa sorafenib. La identificación de nuevas dianas terapéuticas es una necesidad médica prioritaria. A pesar de la relevancia de la vía de señalización de IGF en CHC se desconoce el oncogén determinante, y por tanto la diana terapéutica. Puesto que IGF2 está sobreexpresado en el CHC, los objetivos de este estudio fueron 1) Definir el mecanismo responsable de la sobreexpresión, 2) Evaluar el potencial oncogénico de IGF2 in vitro e in vivo, y 3) Determinar la eficacia antitumoral del bloqueo de los ligandos de IGF.

Métodos: Analizamos los mecanismos de sobreexpresión de IGF2 en 228 CHCs humanos mediante el análisis genómico (mRNA y miRNA), mutaciones, alteración en el número de copias y metilación de las moléculas clave de la vía. El transcriptoma de las muestras

con sobreexpresión de IGF2 se analizó con Gene Set Enrichment Analysis and Ingenuity Pathway Analysis. Se generaron líneas celulares de CHC estables con sobreexpresión ectópica o silenciamiento de IGF2. Así mismo, se generaron dos modelos de ratón genéticamente modificados (GEMM) con sobreexpresión de IGF2 en el hígado para explorar su oncogenicidad. El potencial terapéutico de BI836845, un anticuerpo monoclonal contra los ligandos IGF (IGF1/2-mAb), y su combinación con sorafenib fueron evaluados in vitro e in vivo en un modelo xenograft de CHC.

Resultados: El 15% de los pacientes con CHC sobreexpresaron IGF2 (> 20 veces), y esta alteración fue debida a cambios epigenéticos que provocan la reactivación de sus promotores fetales. Concretamente, estos pacientes presentaron tumores con un patrón aberrante de metilación (66%), o con una desregulación de miRNA implicados en la sobreexpresión de IGF2 (miR-216b, miR-483-5p miR-let7-d; 31%). Los tumores con sobreexpresión de IGF2 están enriquecidos por firmas genéticas de células progenitoras y con fenotipo agresivo ($p < 0,0001$). En modelos transgénicos de IGF2 se evidenció aceleración en el crecimiento del CHC y reducción en la supervivencia ($p = 0,02$). El bloqueo de IGF2 mediante el IGF1/2-mAb redujo la viabilidad y la proliferación in vitro ($p < 0,05$) e inhibió la activación de la vía, sin alterar el metabolismo de la insulina. En el modelo xenograft, el IGF1/2-mAb retrasó el crecimiento tumoral e incrementó la supervivencia, comparado con los grupos placebo y sorafenib ($p < 0,0001$), mediante un mecanismo antiproliferativo y antiangiogénico.

Conclusiones: IGF2 es el primer oncogén epigenético (epidriver) validado en CHC. Los tumores con sobreexpresión de IGF2 responden a terapias moleculares selectivas (IGF1/2-mAbs), dando la base racional para iniciar ensayos clínicos en pacientes seleccionados.

TRATAMIENTO SIN INTERFERÓN DEL VIRUS C EN PACIENTES CON CIRROSIS AVANZADA: ¿ESTÁ SIEMPRE JUSTIFICADO? ANÁLISIS DEL REGISTRO HEPA-C

C. Fernández Carrillo^a, S. Lens^b, E. Llop^a, J.M. Pascasio^c, I. Fernández^d, C. Baliellas^e, J. Crespo^f, M. Buti^g, L. Castells^g, M. Romero^h, C. Ponsⁱ, J.M. Moreno^j, A. Albillós^k, C. Fernández^l, M. Prieto^m, M. Fernándezⁿ, J. García-Samaniego^o, J.A. Carrión^o, M. de la Mata^p, E. Badia^q, J. Salmerón^r, J.I. Herreros^s, M. Salcedo^t, J.J. Moreno^u, J. Turnes^s, R. Granados^w, D. Ledro^x y J.L. Calleja^a

^aHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Servicio de Digestivo, Hepatología, IDIPHIM, Madrid. ^bHospital Clínic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, IBIS, CIBERehd, Sevilla. ^dHospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid. ^eHospital Universitari de Bellvitge, Servicio de Digestivo, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ^fHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^gHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^hHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ⁱHospital General Universitario de Castellón, Castellón. ^jComplejo Hospitalario Universitario de Albacete, Servicio de Aparato Digestivo. ^kHospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBEREHD, Madrid. ^lHospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid. ^mHospital Universitario de La Fe, Valencia. ⁿHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^oHospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ^pHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^qHospital Universitario Reina Sofía, Unidad de Gestión Clínica de Aparato digestivo, Córdoba. ^rHospital Universitario de Burgos, Servicio de Aparato Digestivo-Hepatología, Burgos. ^sHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^tClinica Universitaria de Navarra, Unidad de Hepatología, CIBERehd, IdiSNA, Pamplona. ^uHospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM. Unidad de Hepatología, Madrid. ^vHospital General de Segovia, Segovia. ^wComplejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra. ^xHospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. ^yServidigest, Barcelona.

Introducción: Los antivirales de acción directa (AAD) han supuesto una reciente revolución en el tratamiento de la infección por virus C (VHC). La alta respuesta virológica sostenida (RVS), pocos efectos adversos y tiempos cortos, han extendido el tratamiento a poblaciones especiales. En el último año ha habido debate sobre el riesgo/beneficio de tratar a pacientes con hepatopatía avanzada o descompensada. Aún se desconoce qué factores pueden seleccionar a los candidatos óptimos para mejorar la historia natural de su hepatopatía crónica sin comprometer su seguridad, objetivos de este estudio.

Métodos: Hepa-C es un registro nacional colaborativo y monitoreado de pacientes con VHC, dirigido por la AEEH/CIBERehd. Se seleccionaron 564 pacientes con cirrosis por biopsia, Fibroscan y/o clínica.

Resultados: Se incluyeron 393/564 (70%) pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A) y 171/564 (30%) pacientes con Child-Pugh (CPT) B/C. Los regímenes de tratamiento fueron: SIM+SOF: 292/564 (52%), SOF+DCV: 133/564 (24%), SOF/LED: 70/564 (12%), OBV/PTV/r+/-DSV: 28/564 (5%), SIM+DCV: 12/564 (2%), todos con o sin Ribavirina (R), y SOF+R: 28/564 (5%). Los porcentajes globales de RVS, recidiva y efectos adversos (EA) grado 3-4 fueron 88% por intención de tratar (IT), 10% y 27% respectivamente. Hubo menos RVS, más recidivas y más EA grado 3-4 en los pacientes con mayor CPT basal (81% vs 95% IT, $p < 0,001$; 21% vs 5%, $p < 0,001$; 61% vs 12%, $p < 0,001$). Hubo más exitus durante el tratamiento y 12 semanas posteriores en los pacientes con CPT y MELD basales avanzados (12 vs 6; $p = 0,003$ y $p < 0,001$). El análisis de regresión logística mostró que el MELD se asociaba independientemente con mortalidad (OR: 1,35; IC: 1,168-1,551; $p < 0,001$). El MELD basal predijo bien la mortalidad en dicho período (AUROC 0,82). Un MELD > 17 (17/323 pacientes con MELD basal disponible) identificó a un grupo de pacientes con 39% de exitus vs 1,5% ($p < 0,001$). Sin embargo, los pacientes con mayores CPT y MELD basales tenían más margen de mejora: hubo más mejoría de función hepática postratamiento (medida por MELD) en los pacientes CPT B/C que en los CPT A. Estos resultados se mantenían al excluir del análisis los regímenes con SIM. A este respecto, el análisis de regresión logística mostró que el valor de Fibroscan y MELD basales se asociaban de manera independiente con dicha mejoría, aunque

su influencia fue muy discreta (OR: 1,05; IC: 1,01-1,1; $p = 0,01$ | OR: 0,72; IC: 0,56-0,92; $p = 0,01$).

Conclusiones: Los pacientes con hepatopatía avanzada tienen más probabilidad de morir durante el tratamiento con AAD o 12 semanas después, más EA y peor respuesta virológica. Por contra, la gran mayoría de supervivientes tiene una mejoría de la función hepática postratamiento mayor que los compensados. Un MELD > 17 podría identificar al subgrupo con más riesgo de mortalidad y el Fibroscan podría ayudar a predecir el grado de mejoría de función hepática. Se está aumentando la muestra para confirmarlo.

MÉTODO ESTANDARIZADO PARA HOMOGENEIZAR EL DIAGNÓSTICO DE RECHAZO CELULAR AGUDO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Rodríguez-Perálvarez^a, G. Crespo^b, A. Rubín^c, L. de Luca^d, S. Benlloch^c, S. Marín^a, J. Colmenero^b, E. Tsochatzis^d, M. Berenguer^c, M. Navasa^b y M. de la Mata^a

^aHospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Córdoba.

^bHospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Unidad de Trasplante Hepático, Barcelona. ^cHospital La Fe, CIBERehd, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Valencia. ^dRoyal Free Hospital, The Royal Free Sheyla Sherlock Liver Transplant Center, RU.

Objetivos: La ausencia de consenso para definir sospecha clínica de rechazo introduce heterogeneidad en la práctica clínica y aumenta el riesgo de sesgo en ensayos clínicos. El objetivo del presente estudio fue diseñar y validar un método capaz de estratificar a los pacientes en función del riesgo de rechazo agudo histológico moderado-grave.

Métodos: Estudio multicéntrico en el que se incluyeron 491 pacientes con trasplante hepático. La cohorte de entrenamiento consistió en 142 pacientes con biopsia hepática según indicación clínica, que habían sido transplantados entre 2008 y 2014 en tres centros nacionales de referencia. La cohorte de validación externa incluyó 349 pacientes con biopsias por protocolo en el día +7, que habían recibido un trasplante hepático en un centro británico entre los años 2000 y 2007. Se cribaron potenciales predictores de rechazo celular agudo moderado-grave entre variables clínicas y analíticas rutinarias mediante regresión logística múltiple. Los puntos de corte de las variables continuas se obtuvieron mediante curvas ROC.

Resultados: La tasa de rechazo agudo histológico moderado-grave fue de 33,8% en la cohorte de entrenamiento y de 46,7% en la cohorte de validación. El tiempo mediano desde el trasplante hasta la biopsia hepática fue de 33 días (IQR 13-161) en la cohorte de entrenamiento, y de 7 días (IQR 5-8) en la cohorte de validación. Los predictores independientes (factores de riesgo) de rechazo agudo moderado-grave en la cohorte de entrenamiento fueron: bilirrubina > 4 mg/dL (OR = 5,83; $p < 0,001$), aumento de bilirrubina en los 4 días previos a la biopsia (OR = 4,57; $p = 0,003$), y recuento de eosinófilos > 0,1 × 10⁹/L (OR = 3,81; $p = 0,004$). En la cohorte de validación, el número de factores de riesgo predijo de forma independiente la presencia de rechazo agudo histológico moderado-grave (OR = 1,67; $p = 0,001$) tras controlar por edad, MELD pretrasplante, hepatitis C y niveles de tacrolimus. El número de factores de riesgo se correlacionó con la tasa de rechazo agudo moderado-grave tanto en la cohorte de entrenamiento (0 factores riesgo = 0%; 1 factor riesgo = 19,1%; 2 factores riesgo = 42,6%; 3 factores riesgo = 78,3%; $p < 0,001$), como en la cohorte de validación (0 factores riesgo = 11,1%; 1 factor riesgo = 31,9%; 2 factores riesgo = 50%; 3 factores riesgo = 56,5%; $p < 0,001$).

Conclusiones: La bilirrubina elevada (> 4 mg/dL), el aumento de bilirrubina en días previos y la eosinofilia (> 0,1 × 10⁹/L) son factores que traducen alto riesgo de rechazo celular agudo moderado-

grave tras el trasplante hepático. Los pacientes con 2 o más de estos factores deberían ser sometidos a biopsia hepática, mientras que pacientes con 0 o 1 factores de riesgo pueden permanecer bajo control rutinario.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE LA PRIMERA DESCOMPENSACIÓN EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA E HIPERTENSIÓN PORTAL CON VARICES ESOFÁGICAS EN PROFILAXIS PRIMARIA CON β -BLOQUEANTES

E. Alvarado-Tapias^a, A. Ardevol Rivalta^b, O. Pavel^a, M. Martínez^a, M. Poca^b, M. Concepción^a, X. Torras^b, C. Guarner^b y C. Villanueva^b

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

^bHospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: El manejo de los pacientes cirróticos compensados debe centrarse en la prevención de las descompensaciones. Aquellos con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) y varices tienen mayor riesgo de descompensación. La respuesta hemodinámica conduce a una reducción significativa en el riesgo de hemorragia por varices. Factores como la falta de respuesta hemodinámica, obesidad, consumo de alcohol se han asociado con un mayor riesgo de descompensación. No se han aclarado los factores determinantes de la descompensación en pacientes con HPCS y varices. El objetivo ha sido evaluar en pacientes cirróticos compensados con varices en profilaxis primaria con β -bloqueantes, los principales factores que determinaban la aparición de descompensaciones de la cirrosis.

Métodos: Fueron incluidos consecutivamente cirróticos con varices de riesgo remitidos para profilaxis primaria. Se efectuó estudio hemodinámico, la presión portal se estimó a través del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) antes y después de la administración EV de propranolol (0,15 mg/kg). Se instauró tratamiento profiláctico con nadolol. En los cirróticos compensados, se evaluaron los parámetros que pueden influir en el desarrollo de la primera descompensación: respuesta aguda hemodinámica, obesidad, síndrome metabólico y función hepática.

Resultados: 315 pacientes fueron incluidos. El alcohol y el VHC fueron las etiologías más frecuentes (32%, 43% respectivamente) y Child-Pugh clase A (57%)/B(33%)/C (9,5%). Cirróticos compensados 161 (51%) y descompensados 154 (49%). Entre los compensados, la descompensación ocurrió en 86 (53%) en un seguimiento de 52 ± 39 meses: ascitis 75 (47%), PBE 22 (14%), SHR 11 (7%), encefalopatía 37 (23%), hemorragia variceal 26 (16%), hepatocarcinoma 29 (18%) y exitus 40 (25%). La probabilidad de supervivencia durante el seguimiento fue mayor en los compensados frente a los descompensados (HR = 1,98 (IC95%: 1,31-3,01) p: 0,001). En los compensados con el análisis de regresión de Cox, la respuesta hemodinámica aguda (HR: 2,22 (IC95%: 1,3-3,8) y el Child Pugh (HR = 1,5 (IC95%: 1,03-2,17) fueron los parámetros que predijeron independientemente el desarrollo de descompensación; la obesidad, síndrome metabólico y MELD no lo hicieron. La respuesta hemodinámica aguda (HR = 2,65 (IC95%: 1,27-5,54) y el desarrollo de descompensaciones (HR = 2,19 (IC95%: 1,53-3,16) predijeron de manera independiente la mortalidad en el grupo de cirrótico compensados.

Conclusiones: En pacientes cirróticos compensados y varices de riesgo en profilaxis primaria con β -bloqueantes, la respuesta hemodinámica aguda y el Child-Pugh fueron predictores de descompensación. Mientras que la respuesta hemodinámica aguda y descompensación durante el seguimiento, fueron predictores independientes de mortalidad. Estos resultados sugieren que los tratamientos dirigidos a mejorar la respuesta hemodinámica, pueden emplearse para evitar descompensaciones y mejorar supervivencia en estos pacientes.

BARRERA GENÉTICA Y PREVALENCIA DE VARIANTES ASOCIADAS A RESISTENCIAS EN VIDA REAL DE DIFERENTES COMBINACIONES DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C

A.B. Pérez^a, N. Chueca^a, M. Álvarez^a, J.C. Alados^b, A. Rivero^c, F. Vera^d, M. Delgado^e, A. Fernández^f, J. Salmerón^g, M. Jiménez^h, M.J. Blancoⁱ, J. Flores^j, M. Diago^k, M. García-Deltoro^l, M. Estévez^m, F. Téllezⁿ y F. García^a

^aServicio de Microbiología, CHUG, Hospital San Cecilio, Instituto de Investigación IBS, Granada. ^bServicio de Microbiología, Hospital de Jerez de la Frontera. ^cServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Reina Sofía, Córdoba. ^dServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Santa Lucía, Cartagena.

^eServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Regional Carlos Haya, Málaga. ^fServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Comarcal de Melilla. ^gUGC Digestivo, HUSC, Granada. ^hUGC Digestivo, Hospital Regional Carlos Haya, Málaga. ⁱUGC Enfermedades Digestivas, Hospital de Jerez de la Frontera.

^jServicio de Aparato Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ^kServicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Valencia. ^lUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General de Valencia. ^mServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería. ⁿServicio de Medicina Interna, Hospital de la Línea, Cádiz.

Introducción: Las guías de práctica clínica de la AASLD incluyen ya la determinación de variantes asociadas a resistencia (RAVs), en aquellos pacientes con cirrosis o con necesidades urgentes de re-tratamiento, tras haber fracasado a un régimen con AADs. En nuestro estudio presentamos los datos de resistencias "en vida real" de los fracasos a combinaciones de AADs en España.

Métodos: Para la determinación de las RAVs hemos utilizado secuenciación poblacional con primers específicos de genotipo para las regiones NS5a (codones 1-99; RAVs en 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 y 93) y NS3 (codones 1-181; RAVs en 36, 43, 55, 56, 80, 122, 155, 156, 168 y 170). La región NS5b (codones 240-550; RAVs 282, 289, 316, 321, 368, 395, 411, 414, 444, 445, 448 y 451) se utilizó también para re-genotipado con primers pangénotípicos. En los casos en los que fue posible, para analizar la emergencia de variantes de resistencia (TEVs) se estudió también la muestra basal antes de iniciar la combinación de AADs.

Resultados: Entre agosto y noviembre de 2015 se analizaron 26 pacientes con fracaso a combinaciones de AADs. El 88,5% eran varones, con una mediana de edad de 53 años (IQR 50-61), y una mediana de CV basal de VHC de 6,96 logs (IQR 5,92-6,57). 7 pacientes fueron inicialmente genotipados como VHC-1a, 12 como VHC-1b, 4 como VHC-3a y 3 VHC-4d. Catorce pacientes habían fracasado a pautas basadas en sofosbuvir y simeprevir, y 12 a diferentes combinaciones basadas en sofosbuvir y un inhibidor de NS5a (daclatasvir o ledipasvir). No se encontraron mutaciones de resistencia asociadas a sofosbuvir en ningún caso. Ocho de los 14 pacientes (57%) con fracaso a combinaciones que incluyeron SMV presentaron RAVs (S122T, n = 1; D168V, n = 4; V36D+D168V, n = 1; Q80K+R155K, n = 1; Q80K+A156S, n = 1). En el caso de los pacientes que fracasaron a combinaciones basadas en NS5a, 10 de 12 pacientes (83%) presentaron RAVs en el momento del fracaso (Q30H, n = 2; Q30K, n = 1; Q30R, n = 1; L31M+Y93H, n = 1; L31V+Y93H, n = 2; Y93H, n = 2; T28+Q30R, n = 1). Dos pacientes genotipados inicialmente como VHC-1b fueron reclasificados como VHC-1a en NS5b, NS5a y NS3. En un paciente VHC-1a en NS3 y NS5a en la muestra basal, se detectó un VHC-3a en el momento de la recidiva, sospechándose una reinfección.

Conclusiones: Presentamos los primeros resultados en "vida real" de barrera genética y de prevalencia de variantes asociadas a resistencia en pacientes que fracasan a AADs en España. Se confirma la elevada barrera genética a la resistencia de sofosbuvir, y la

elevada prevalencia de resistencias en pacientes que fallan a combinaciones que incluyen inhibidores de NS5a. Los estudios de secuenciación han permitido además detectar errores en el genotípido basal y demostrar casos de recidivas asociadas a reinfecciones.

EL COMPUESTO ZP1210, AGONISTA DE UNIONES INTERCELULARES, MEJORA LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y DISMINUYE LA RESISTENCIA VASCULAR INTRAHEPÁTICA DE RATAS CIRRÓTICAS

M. Hernández-Guerra, D. Morales Arraez, J. González-Paredes, G. Hernández-Mesa, R. de la Barreda, B. Abrante y E. Quintero

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Introducción: De forma reciente se ha demostrado que las uniones intercelulares (UIC) formadas por proteínas llamadas conexinas, intervienen en la regulación del tono vascular intrahepático. Puesto que la respuesta vasodilatadora a acetilcolina (ACh) empeora tras ser preincubados con un inhibidor de estas UIC, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar si un agonista tiene capacidad de mejorar la respuesta vasodilatadora y hemodinámica hepática en la cirrosis.

Métodos: Se diseño un estudio para evaluar el efecto de un agonista de UIC (ZP1210, Zealand Pharma, Dinamarca) o vehículo (solución salina) administrado de forma aguda en dosis crecientes (10, 50, 100 y 300 nM) en ratas sanas; y en dosis única aguda (300 nM, preincubando 10 minutos) y crónica (300 nM, durante 21 días previos a experimentos, vía intraperitoneal) en ratas cirróticas por inhalación de CCL4 (12 semanas) y tras ligadura de coléodo (CBDL, 4 semanas), con medidas de: a) presión portal de perfusión y respuesta vasodilatadora hepática en el modelo de hígado aislado per-

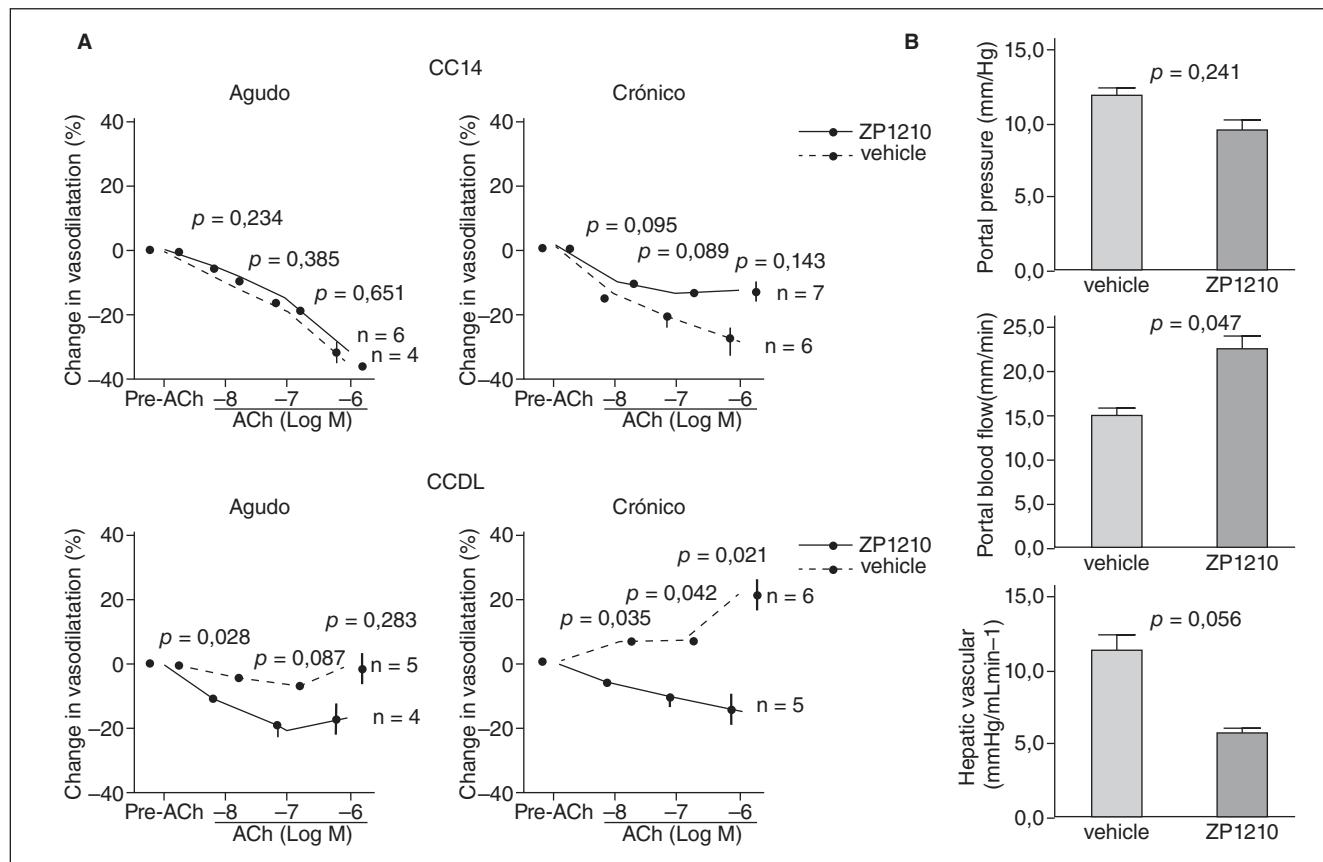
fundido precontraido con metoxamina y tras dosis crecientes de ACh, b) parámetros hemodinámicos hepáticos (presión portal, flujo venoso portal), y sistémicos (presión arterial media, frecuencia cardíaca), c) impacto en el grado de inflamación (actividad MPO) y fibrosis (histología, niveles de hidroxiprolina y a-SMA), y d) expresión de conexinas (proteínas y mRNA).

Resultados: El compuesto ZP1210 no modificó con respecto a vehículo en ratas controles la presión portal de perfusión ni la respuesta vasodilatadora a ACh. Sin embargo, en las ratas cirróticas la administración de ZP1210 provocó una menor presión portal de perfusión y mayor respuesta vasodilatadora, que fue más evidente tras su administración crónica y en el modelo CBDL (fig. A). Esta mejora en la disfunción endotelial se asoció a una disminución de las resistencias vasculares intrahepáticas al objetivarse un aumento en el flujo venoso portal, sin diferencias significativas en la presión portal y arterial media (fig. B). Estos cambios no se asociaron a un menor grado de fibrosis, inflamación o mayor expresión de conexinas.

Conclusiones: El compuesto ZP1210, mejora la disfunción endotelial y disminuye las resistencias vasculares intrahepáticas de ratas cirróticas al mejorar la comunicación intercelular.

IMPACTO DE LOS ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS EN LA INCIDENCIA DE HCC EN PACIENTES CAUCÁSICOS CON HEPATITIS CRÓNICA B: ANÁLISIS DE LA BASE CIBERHEP

D. Tabernero^{a,b}, M. Riveiro-Barciela^c, J.L. Calleja^d, J.M. Sánchez-Tapias^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, E. Suárezⁿ, F. Gea^o, M. Rivero^o, D. Aceró^p, M. Fernández-Bermejo^q, D. Moreno^q, P. Sánchez-Pobres^s, B. de Cuenca^t, J.J. Moreno^u, M. Buti^{a,c} y Grupo colaborativo de la base de datos CIBERHEP CIBERhd-AEEH



^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bHospital Universitario Vall d'Hebron, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Barcelona. ^cHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^dHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^eHospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ^fHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^gHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^hHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁱHospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. ^jHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^kHospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid. ^lHospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^mHospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid. ⁿHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^oHospital Universitario La Paz, Madrid. ^pHospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid. ^rHospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. ^qHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^sHospital Universitario de Móstoles, Madrid. ^tHospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. ^uHospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid. ^vHospital General de Segovia, Segovia.

Introducción: Diversos estudios clínicos han demostrado que el tratamiento antiviral oral con análogos de nucleós(t)idos (NUCs) previene la progresión de la fibrosis y riesgo de descompensación hepática. Sin embargo, el riesgo de hepatocarcinoma (HCC) persiste, sobre todo en los estudios realizados en pacientes asiáticos. El objetivo es analizar los casos de HCC en pacientes tratados con NUCs y compararlos con los casos predichos mediante la puntuación PAGE-B.

Métodos: Análisis de la base de datos multicéntrica española CIBERHEP, que incluye 618 pacientes caucásicos con hepatitis crónica B tratados con NUCs, sin diagnóstico previo de HCC y seguimiento mínimo de 6 meses. La puntuación PAGE-B se calculó según el sexo, edad y plaquetas.

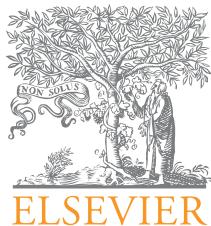
Resultados: Al inicio del tratamiento con NUCs, la edad media era 49 ± 13 años, 18% HBeAg positivo, 199 (32%) cirróticos y 73%

Estimación de casos de HCC según la puntuación PAGE-B

Tiempo (meses)	Casos acumulados de HCC		
	Pacientes en seguimiento	Predichos	Observados
11	560	6	1
29	388	10	2
50	218	15	3
54	165	16	5
72	42	17	6
81	17	17	7

varones. 67% recibían tenofovir y 33% entecavir. Tras un seguimiento medio de 39 meses, se detectaron 7 casos de HCC (tabla). Todos eran varones, edad media 52 ± 9 años, 86% cirróticos, 43% HBeAg positivo, ADN VHB basal $3,5 \pm 2,3$ logUI/mL, e indetectable en todos los casos con determinación de ADN VHB al diagnóstico del HCC. La puntuación basal de PAGE-B fue 13 ± 5 , y el riesgo acumulado de desarrollar HCC a los 5 años del 6%, lo que supondría 37 casos a los 5 años de seguimiento completo. 40 pacientes presentaban PAGE-B > 21 (riesgo de HCC a 5 años del 20%), 160 pacientes > 18 (riesgo del 9,6%), y 172 pacientes > 16 (riesgo del 6%). En la tabla se muestran los casos observados y la estimación de HCC de acuerdo al PAGE-B y al número de pacientes en seguimiento en ese momento.

Conclusiones: Basados en la estimación de riesgo de HCC del PAGE-B, el tratamiento con NUCs en pacientes caucásicos reduce, pero no elimina el riesgo de HCC. Estos datos sugieren que los pacientes con supresión de la replicación viral requieren mantenimiento del cribado del HCC a pesar de tratamiento de larga evolución con NUCs.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

Sesión Oral 2

Moderadores: Mar Riveiro (Barcelona) y Ramón Bartolí (Barcelona)

RESULTADOS DE EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE SOFOSBUVIR Y SIMEPREVIR, CON O SIN RIBAVIRINA, EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA GENOTIPO 1 Y 4 EN ESPAÑA

Z. Mariño^a, J.M. Pascasio^b, G. Sánchez-Antolín^c, C. Ballellas^d, M. Prieto^e, J.M. Moreno^f, J.A. Carrión^g, I. Fernández^h, A. Gómezⁱ, J.L. Montero^j, M.A. Castro^k, S. Pascual^l, J. Cabezas^m, A.C. Arencibiaⁿ, J.L. Calleja^o, J.J. Sánchez-Ruano^o, L. Castells^p, A. Albillas^q, M. Romero^r, J. García-Samaniego^s, I. Narváez^t, T. Serrano^u, A. Giráldez^b, X. Xiol^d, V. Hortangas^e, V. Cuervasⁿ, J. Crespo^m y X. Forns^a

^aHospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona. ^bHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^cHospital Río Hortega, Valladolid. ^dHospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona. ^eHospital Universitario de La Fe, Valencia. ^fHospital de Albacete. ^gHospital del Mar, Barcelona. ^hHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁱHospital Universitario de Donostia. ^jHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^kHospital Universitario de A Coruña. ^lHospital General, Alicante. ^mHospital Marqués de Valdecilla, Santander. ⁿHospital Nuestra Señora de la Candelaria, Canarias. ^oHospital Puerta de Hierro, Madrid. ^pHospital de Toledo. ^qHospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^rHospital Ramón y Cajal, Madrid. ^sHospital Virgen de Valme, Sevilla. ^tHospital Carlos III, Madrid. ^uHospital Infanta Cristina, Badajoz. ^oHospital Clínico Universitario, Zaragoza.

Introducción: La combinación de sofosbuvir (SOF), un inhibidor de polimerasa, y simeprevir (SMV), un inhibidor de proteasa (IP), ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes compensados infectados por VHC genotipos (G) 1 o 4. No se dispone de información sobre la eficacia de esta combinación en práctica clínica real en pacientes con cirrosis hepática (CH) tratados en España.

Objetivos: Estudio multicéntrico para evaluar la eficacia del tratamiento con SOF/SMV (\pm RBV) en pacientes cirróticos tratados en práctica clínica real en España.

Métodos: Recogida de datos retrospectiva de pacientes cirróticos infectados con G 1 o 4 que recibieron este régimen en diferentes centros hospitalarios de España.

Resultados: Se analizaron 622 pacientes cirróticos. La CH fue definida por criterios clínicos, histológicos, ecográficos y/o elastográficos. La mayoría de pacientes eran varones (62%) y la mediana de edad fue 59 (23-80) años. Los pacientes estaban infectados por G1a (20%), 1b (67%) o 4 (10%). La mediana de elastografía hepática fue de 21,8 KPa (4,4-78); el MELD fue de 8 (5-26) y la mayoría de los pacientes (73,5%) eran Child-Pugh A al inicio del tratamiento. El 58,5% eran no respondedores a terapia previa, de los cuales 63 (17%) habían recibido triple terapia con IP. La ALT basal fue de 69 (5-513) y el ARN-VHC de 6.06log10 (1,28-8,29). La mayoría de los pacientes realizaron tratamiento durante 12 semanas (78%) y en el 62% se añadió ribavirina (RBV). Catorce pacientes continúan en tratamiento en el momento del análisis, en 8 pacientes se produjo suspensión precoz (1 reacción alérgica, 1 suicidio, 1 progresión tumoral de hepatocarcinoma, 2 descompensaciones hepáticas, 3 desconocido). Al final del tratamiento (FT) todos los pacientes reportados tenían ARN-VHC indetectable. En los pacientes con seguimiento post-FT, la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) tras 4 y 12 semanas fue 95,5% (485/505) y 88,5% (415/469) respectivamente. La tasa de RVS fue similar en pacientes tratados con o sin RBV. Se registraron 54 (8,7%) fracasos virológicos.

Conclusiones: La combinación de SOF/SMV con o sin RBV se ha demostrado muy eficaz en pacientes con CH infectados con G1 y 4.

OPTIMIZACIÓN DE LA PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES TRATADOS CON SORAFENIB: UTILIDAD DE ANHIDRASA CARBÓNICA-9 Y ANGIOPOYETINA-2

M. Reig^a, L. Boix^a, F. Torres^b, J.M. López-Oliva^a, J. Rimola^c, A. Darnell^c, J. Ríos^b, A. Forner^a, A. Ribeiro^a, A. Díaz^a, N. LLarch^a, C. Ayuso^c y J. Bruix^a

^aBCLC Group, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^bMedical Statistics core facility, IDIBAPS, Hospital Clínic, Biostatistics Unit, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. ^cBCLC Group, Servicio de Radiología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

Introducción: El patrón de progresión radiológica y los efectos dermatológicos tempranos son predictores de evolución en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) tratados con sorafenib. Sin embargo, no se dispone de biomarcadores pronósticos en esta población. La anhidrasa carbónica IX (AC9) es un regulador crucial del pH celular y de la invasividad neoplásica, pero no ha sido evaluado en pacientes con carcinoma hepatocelular.

Objetivos: Evaluar si la incorporación de AC9 y otros biomarcadores plasmáticos permite desarrollar un score pronóstico de supervivencia en pacientes tratados con sorafenib y de esta forma mejorar la predicción de supervivencia basada en los factores pronósticos ya establecidos.

Métodos: Incluimos prospectivamente pacientes con CHC, sin encefalopatía y sin ascitis clínica al momento de iniciar sorafenib, con tensión arterial controlada y sin enfermedad cardiovascular activa. Se realizó un seguimiento clínico y analítico cada 4 semanas, control radiológico basal, a semana 4 y posteriormente cada 8 semanas. Se determinó ANGPT2, VEGF, CA9, HGF, ligando de C-kit y AFP basal, al mes 1 y 3. El tratamiento se mantuvo hasta progresión sintomática, inclusión en estudio de segunda línea o intolerancia. Se realizaron dos tipos de análisis para definir la capacidad pronóstica. El primero incluyó solamente variables basales, el segundo variables basales y eventos evolutivos a lo largo del tratamiento (modelo Cox tiempo-dependiente).

Resultados: Entre junio de 2008 y julio de 2010, incluimos 89 pacientes con CHC, sin encefalopatía y sin ascitis clínica (54% VHC, 82% PS0, 92% Child-Pugh A y 48% BCLC-B). La mediana de duración de tratamiento, seguimiento y supervivencia global fue 6,7 (0,2-52,8); 10,6 (0,4-69,6) y 10,9 (IC95%; 9,4-12,5) meses; respectivamente. El PS basal y la presencia de metástasis son los factores pronósticos que mejor predicen la supervivencia a 60 días (AUC de 0,806). Sin embargo, al incorporar parámetros evolutivos el score pronóstico con mejor AUC para predecir supervivencia a 6,12 y 18 meses en esta población está determinado por: BCLC, PS y valor de ANGPT2 basal, el patrón de progresión, los niveles de CA9 y ANGPT2 al mes 1, así como el desarrollo de efectos dermatológicos al mes 1 (AUC de supervivencia a 6, 12 y 18 meses son (0,969), 12 (0,979) y 18 (0,932); respectivamente).

Conclusiones: Los niveles basales de ANGPT2, AC9 y ANGPT2 al mes 1, así como los factores pronósticos previamente conocidos (BCLC, PS, patrón de progresión y efectos dermatológicos tempranos) predicen la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular. Este score constituye una herramienta útil para la práctica clínica al ofrecer una mejor predicción pronóstica durante tratamiento. Su validación en series independientes facilitará la decisión de considerar la inclusión en ensayos de segunda línea de aquellos pacientes en los que el mal pronóstico aconseje intentar una opción alternativa con potencial mayor eficacia.

LA AUSENCIA DE MCJ/DNAJC15 PROTEGE DEL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR ACETAMINOFÉN

L. Barbier-Torres^a, P. Iruzubieta^b, D. Taibo^a, T. Cardoso^a, N. Navasa^c, D. Fernández-Ramos^a, M. Varela-Rey^a, V. Gutiérrez de Juan^a, P. Fernández-Tussy^a, I. Zubietea^a, M.I. Hernández-Álvarez^d, M.J. Monte^e, I. Medina^a, R. Andrade^f, J. Crespo^b, J.J. García Marín^e, A. Zorzano^d, J.M. Mato^a, J. Anguita^a, M. Rincón^g y M.L. Martínez-Chantar^a

^aCIC bioGUNE, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERRehd). Derio, Vizcaya.

^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^cCIC bioGUNE, Unidad de Proteómica, Derio, Vizcaya. ^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona),

^eCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas. ^fHepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, CIBERRehd, Universidad de Salamanca. ^gServicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^gDepartment of Medicine, University of Vermont College of Medicine, Burlington.

Introducción: MCJ (methylation-controlled J-protein), es una proteína localizada en la membrana interna mitocondrial que parece actuar como regulador negativo de la cadena respiratoria. La pérdida de MCJ conduce a un aumento en el potencial de membrana mitocondrial y producción de ATP. Por lo tanto, esta alteración en su expresión puede resultar en un metabolismo “rápido” que mitigue el daño hepático por tóxicos.

Objetivos: Estudiar el efecto que tiene la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) por MCJ en el daño hepático secundario a acetaminofén.

Métodos: Mediante inmunohistoquímica se analizaron los niveles de MCJ en biopsias hepáticas de pacientes con diferentes grados de daño hepático inducido por drogas (DILI). Ratones WT y MCJ-KO fueron sometidos a inyección de acetaminofén, y para los estudios in vitro se aislaron hepatocitos primarios. El daño hepático fue evaluado por histopatología, niveles de transaminasas y la técnica del TUNEL. La expresión de proteínas y genes fue medida por Western blot y qPCR respectivamente. Mediante citometría de flujo se analizó la cantidad de ROS y la polarización de la membrana mitocondrial. Se midieron los niveles de ATP mediante luminiscencia, y valoramos el funcionamiento de la CRM y la actividad de diversos complejos utilizando Seahorse Bioscience y Oroboros®.

Resultados: Los niveles de MCJ en muestras humanas de DILI están aumentados conforme al grado de afectación hepática. Tras dosis tóxicas de acetaminofén en ratones WT y MCJ-KO observamos menores niveles de transaminasas y menor necrosis e inflamación a nivel hepático en éstos últimos. En estudios in vivo e in vitro encontramos una menor activación de JNK y mayor producción de ATP en ratones MCJ-KO. Además, en hepatocitos MCJ-KO existe una menor cantidad de ROS y despolarización de membrana mitocondrial. Tan-ta en condiciones basales como tras acetaminofén, los hepatocitos MCJ-KO presentan una CRM más funcional; y observamos una inhibición del complejo II de la CRM en hepatocitos WT tras acetaminofén no visible en hepatocitos MCJ-KO.

Conclusiones: La pérdida de MCJ protege a los hepatocitos frente a la formación de ROS, la activación de JNK, la despolarización de la membrana mitocondrial, la inhibición del complejo II y la deplección de ATP consecuencia de la toxicidad por acetaminofén, lo que conduce a una menor muerte hepatocitaria. Nuestros resultados identifican a MCJ como una potencial diana terapéutica en el daño hepático inducido por acetaminofén.

PROPUESTA DE UNA NUEVA CLASIFICACIÓN DE AGUTE KIDNEY INJURY (AKI) EN LA CIRROSIS: SUBDIVISIÓN DEL ESTADIO AKI 1 EN FUNCIÓN DE LA CREATININA SÉRICA AL DIAGNÓSTICO

P. Huelin^a, S. Piano^b, E. Sola^c, M.L. Stanco^b, C. Solé^c, E. Pose^c, S. Fasolato^b, N. Fabrelas^d, C. Elia^c, R. Moreira^e, X. Ariza^c, I. Graupera^a, G. de Prada^d, J. Fernández^c, P. Angel^b y P. Ginès^c

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERRehd, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bUnidad de Hepatología, University of Padova, Italia. ^cUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERRehd, Barcelona. ^dHospital Clínic Barcelona. ^eHospital Clínic, IDIBAPS, CIBERRehd, Barcelona.

Introducción: Los criterios AKI en la cirrosis (ICA-AKI) clasifican los pacientes en 3 estadios según los cambios en la creatinina. Estudios recientes sugieren que los pacientes con AKI-1 constituyen una población heterogénea respecto a su evolución.

Objetivos: Evaluar si la creatinina al diagnóstico tiene valor predictivo en la evolución de los pacientes con AKI-1. Objetivo primario: mortalidad a 90 días; objetivos secundarios: progresión y resolución del AKI y relación con la presencia de acute-on-chronic liver failure (ACLF).

Métodos: Estudio prospectivo de 1155 pacientes ingresados por complicaciones de la cirrosis en dos hospitales universitarios. Los pacientes se dividieron en dos grupos: 1/Grupo de estudio: 608 pacientes y 2/Grupo de validación: 547 pacientes. El diagnóstico de AKI se realizó con criterios ICA-AKI, pero los pacientes con AKI-1 se clasificaron en 2 subgrupos según la creatinina al diagnóstico (1A: < 1,5 mg/dL o 1B: = 1,5 mg/dL).

Resultados: Las dos series eran comparables respecto a las características basales. En el grupo de estudio 262 pacientes (43%) presentaron AKI (85 AKI-1A y 119 AKI-1B). En los pacientes con AKI-1B la resolución del AKI fue inferior (50% vs 75%), la progresión de AKI superior (38% vs 13%) y la necesidad de diálisis superior (9% vs 0%) en comparación con los pacientes con AKI-1A ($p < 0,001$). Por otro lado, los pacientes con AKI-1B tuvieron una incidencia de ACLF y una mortalidad más alta en comparación con los pacientes con AKI-1A (75 vs 22% y 57% vs 29%, respectivamente, $p < 0,001$). Todos estos resultados fueron confirmados en el grupo de validación. Finalmente, en un análisis multivariado en las dos series, el estadio AKI-1B o superior fue un factor predictivo independiente de mortalidad (HR 2,63, $p < 0,001$).

Conclusiones: Estos resultados demuestran que la utilización del valor de creatinina en el momento del diagnóstico de AKI-1 identifica dos subgrupos de pacientes con riesgo distinto respecto de la evolución de la función renal, presencia de ACLF y mortalidad.

EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL DEL TRATAMIENTO CON SIMEPREVIR Y SOFOSBUVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS GENOTIPO 1

G. Sánchez Antolín^a, M. Testillano^b, M. García-Eliz^c, I. Fernández^d, A. García^d, X. Xiol^e, M.C. Londono^f, L. Castells^g, J.M. Sousa Martín^h, M.L. González Diéguezⁱ, A. Otero Ferreiro^j, M. Romero^k, A. Guiberteau Sánchez^l, J.A. Pons Miñano^m, J.I. Herrero Santosⁿ, S. Pascual Bartolomé^o, M. de la Mata García^o, A. Arencibia^o, E. Fábrega García^o, S. Lorente^r, E. Molina^s, J.R. Fernández^t y V. Cuervas Mons^u

^aUnidad de Hepatología, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^bServicio de Digestivo, Unidad de Hígado y Trasplante, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya. ^cHospital Universitario La Fe, Valencia. ^dUnidad de Trasplantes Abdominales, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^eServicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. ^fServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^gServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona. ^hHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, IBIS, CIBERehd, Sevilla. ⁱHospital Central de Asturias. ^jUnidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario de A Coruña. ^kUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^lServicio de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Cristina, Badajoz. ^mUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ⁿUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, CIBERehd, IdiSNA, Pamplona. ^oUnidad Hepática, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario, Alicante. ^pDepartamento de Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba. ^qServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Candelaria, Tenerife. ^rServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de

Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^sUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Digestivo Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^tServicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ^uServicio de Digestivo, Unidad Hígado y Trasplante hepático, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya. ^vServicio de Medicina Interna, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

Introducción: Se sabe desde hace años que la hepatitis C posttrasplante hepático evoluciona con más rapidez que en pacientes inmunocompetentes y condiciona una mortalidad mayor que en pacientes trasplantados VHC negativos. Los antivirales de acción directa han aumentado significativamente la eficacia y seguridad del tratamiento postrasplante. simeprevir (SIM) y sofosbuvir (SOF) es una combinación eficaz en pacientes genotipo 1 y aunque aún no están publicados ensayos clínicos en esta población, existen datos en vida real que muestran la eficacia y seguridad de esta combinación en estos pacientes.

Objetivos: Conocer la eficacia y seguridad en vida real de la combinación SIM+SOF ± RBV en un grupo de pacientes trasplantados hepáticos genotipo 1 en 22 centros de trasplante de nuestro país.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo, en el que se incluyeron 232 pacientes trasplantados hepáticos genotipo 1 tratados con SIM+SOF ± RBV. Se valoraron datos de eficacia y seguridad y la mortalidad postratamiento.

Resultados: El 73,7 fueron varones, y la edad media de 61,49 ± 8,93. El 63,1% fueron lle 28B CT y el 19,2% TT. El 15,02% genotipo 1a. El 59,05 habían sido pretratados, la mayor parte con doble terapia con interferón, pero el 10,8% con triple terapia con IP y el 4,3% con SOFOS+RBV. El 51,14% habían sido respondedores nulos y el 16,9 respondedores lentos. El 53,8% eran pacientes con fibrosis 4 y de ellos el 30% tenía cirrosis descompensada. La fibrosis se diagnosticó en el 26,45% por biopsia hepática, en un 6,7% por datos clínicos y en el 56,5% se hizo con FibroScan. El MELD medio fue de 8,86 ± 2,87 con un rango de 6-24. En el 60,34% de los pacientes se asoció RBV al tratamiento y la duración en la mayoría de los pacientes fue de 12 semanas (86,63%). La respuesta viral en semana 4 fue del 97,28% y en semana 12 del 93,75%. Sólo se suspendió el tratamiento en un paciente por deterioro de la función hepática y renal. La mortalidad postratamiento fue del 1,3% y en ningún caso relacionada con él.

Conclusiones: El tratamiento de los pacientes VHC genotipo 1 postrasplante hepático, con la combinación simeprevir y sofosbuvir en vida real, es una opción muy eficaz y segura. No hubo mortalidad relacionada con los fármacos, y la mortalidad global postratamiento fue muy baja.

LA ENTEROPATÍA HIPERTENSIVA NO SE ASOCIA CON LA GRAVEDAD DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

J. Gómez Camarero^{a,b}, P. Menchén Fernández-Pacheco^a, O. Nogales Rincón^a, A. Huerta Madrigal^a, C. González-Asanza^{a,c}, L. Ibáñez Samaniego^{a,d}, D. Rincón Rodríguez^{a,c}, M. Puerto Cantero^{c,d} y R. Bañares Cañizares^{a,c,e}

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^bServicio de Aparato Digestivo-Hepatología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos. ^cCIBERehd.

^dInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. ^eFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Introducción: La cirrosis se asocia con alteraciones en el intestino delgado conocidas como enteropatía hipertensiva (EHT). Sin embargo su prevalencia, relevancia clínica y fisiopatología son desconocidas. Aunque múltiples estudios sugieren relación entre la

presencia de hipertensión portal (HTP) y EHT, el papel de la HTP no ha sido aclarado. Los objetivos de este estudio fueron: 1) caracterizar morfológica y epidemiológicamente la EHT en cirróticos candidatos a trasplante hepático (TH), 2) estudiar la relación entre la presencia de EHT y otras manifestaciones de la cirrosis y 3) determinar la asociación de EHT con las alteraciones hemodinámicas esplácnicas y sistémicas típicas de la cirrosis, y con la presencia de inflamación.

Métodos: Estudio prospectivo, descriptivo y transversal. Treinta pacientes con cirrosis e HTP candidatos a TH recibieron un estudio con cápsula endoscópica (CE), que fue revisado independientemente por 3 endoscopistas expertos sin información sobre otras variables. Además se realizó un estudio hemodinámico hepático y sistémico y se determinaron mediadores vasoactivos y citoquinas proinflamatorias.

Resultados: El 80% de los pacientes fueron varones con una edad media de 53,5 (7,3) años. La etiología más frecuente de la cirrosis fue el alcohol (60%). Veintitrés pacientes presentaban cirrosis descompensada (91% ascitis). En el año previo, el 26% de los pacientes había tenido algún episodio de infección bacteriana (PBE 75%) y el 56,7% presentó anemia. Veinte (66,7%) pacientes presentaron EHT. Las lesiones más frecuentes fueron: puntos rojos (40%), angiodisplasias (30%), lesiones inflamatorias (26,7%) y varices intestinales (10%). Ningún paciente presentó sangrado activo. La concordancia entre observadores fue pobre ($\kappa = 0,4$). No hubo complicaciones relacionadas con el estudio con CE. No se hallaron diferencias en la gravedad de la enfermedad hepática en pacientes con y sin EHT (MELD 12,7 (4,6) vs 14,2 (3,9); $p = 0,39$); tampoco en la frecuencia de ascitis previa (65% vs 80%; $p = 0,68$) o de infecciones. El valor de hemoglobina fue similar, aunque la ferritina fue significativamente menor en los pacientes con EHT (117 (9-1212) vs 303,5 (29-2.447); $p = 0,04$). Los pacientes con EHT presentaron menos frecuentemente varices esofágicas (55% vs 90%; $p = 0,10$). No hubo diferencias en la gravedad de la HTP (GPVH: 17,6 (6,7) vs 19,5 (3,4) mmHg; $p = 0,31$), si bien se apreció una tendencia a un menor grado de circulación hiperdinámica en los pacientes con EHT (PAM 92,1 (12) vs 86,3 (3,7) mmHg; $p = 0,06$, RVS 1.014 (306) vs 815 (245) dyn. cm. sg⁻⁵; $p = 0,10$). Los niveles de citoquinas proinflamatorias y mediadores vasoactivos no fueron diferentes.

Conclusiones: La EHT es una entidad prevalente en cirróticos candidatos a trasplante, aunque su importancia clínica parece limitada. La falta de asociación con los parámetros hemodinámicos típicos del síndrome de HTP sugiere la influencia de otros factores, posiblemente locales, en la génesis de la EHT.

EXPRESIÓN DE LA VÍA MTOR EN PACIENTES TRASPLANTADOS POR HEPATOCARCINOMA: INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL TUMOR

M. Guerrero Misas^a, M. Rodríguez-Perálvarez^a, G. Ferrín^a, L. Barrera^b, M. Sánchez Frías^c, D. Ayllón^d, F. Serrano Ruiz^a, J. Briceño^d, M.A. Gómez Bravo^b, J.L. Montero^a y M. de la Mata^a

^aHospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Córdoba.

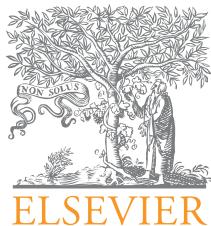
^bUnidad de Trasplante Hepático, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^cDepartamento de Anatomía Patológica; ^dDepartamento de Cirugía General y Trasplante, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Objetivos: La inmunosupresión basada en inhibidores de mTOR ofrece ventajas teóricas para los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, pero su uso suele restringirse de forma empírica a pacientes con datos histológicos de mal pronóstico. El objetivo fue determinar si la expresión de la vía mTOR varía en función de las características histológicas del hepatocarcinoma.

Métodos: Estudio prospectivo sobre 46 pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatocarcinoma entre junio 2012 y octubre 2015. La expresión de la vía mTOR en tejido tumoral y peritumoral se estudió a través del "PathScan Intracellular Signaling Array Kit" (Cell Signaling) a partir de proteínas extraídas de tejido parafinado mediante el "QProteome FFPE Tissue Kit" (Qiagen). Se midieron las formas fosforiladas (activas) de los componentes de la vía mTOR en intensidad de señal por unidad de superficie (l/mm^2).

Resultados: Se incluyeron 46 pacientes (edad media $56,9 \pm 6,1$, 13% mujeres). La enfermedad hepática basal predominante fue hepatitis C (65,2%). Se aplicó tratamiento locorregional en lista de espera en 31 pacientes (67,4%). En el hígado explantado, 11 pacientes sobrepasaron los criterios de Milán (23,9%). P-mTOR se encontró sobreexpresada en tejido peritumoral comparado con tejido tumoral: $1,02 \pm 0,2 l/mm^2$ vs $0,87 \pm 0,2 l/mm^2$; ? actividad 13,8%; $p < 0,001$). Los activadores de p-mTOR se sobreexpresaron en tejido peritumoral (? actividad p-Akt 13,7%, $p = 0,015$; ? actividad p-AMPK α 23,5%, $p < 0,001$), al igual que las moléculas efectoras encargadas de promover el crecimiento y la supervivencia celulares (? actividad p-P70S6K 19,8%, $p < 0,001$; ? actividad p-S6RP 23,3%, $p < 0,001$). La realización de tratamiento locorregional previo disminuyó la expresión de p-mTOR en el tejido tumoral ($p = 0,007$), pero no en el tejido peritumoral ($p = 0,38$). Los pacientes con hepatocarcinoma fuera de los criterios de Milán presentaron sobreexpresión de p-mTOR tanto a nivel tumoral como peritumoral (? actividad 14,1% en ambos; $p = 0,043$ y $p = 0,015$ respectivamente). En pacientes con hepatocarcinoma multinodular, la expresión de p-mTOR fue mucho más intensa a nivel tumoral ($0,97 \pm 0,2 l/mm^2$ vs $0,79 \pm 0,2 l/mm^2$; $p = 0,008$) y peritumoral ($1,15 \pm 0,2 l/mm^2$ vs $0,92 \pm 0,2 l/mm^2$; $p = 0,001$), pero no hubo relación con el tamaño del nódulo principal ni con el tamaño tumoral total ($p = 0,67$ y $p = 0,54$ respectivamente). La expresión de p-mTOR no se vio modificada por la presencia de microinvasión vascular (tumor $p = 0,09$; peritumor $p = 0,92$) ni por el grado de diferenciación tumoral (tumor $p = 0,48$; peritumor $p = 0,99$).

Conclusiones: La sobreexpresión de la vía mTOR es más intensa en el tejido peritumoral, al ser ésta la zona de expansión del tumor. A falta de estudios clínicos al respecto, los pacientes con hepatocarcinoma multinodular serían candidatos a beneficiarse de inhibidores de mTOR tras el trasplante hepático. El tamaño y diferenciación tumorales, así como la presencia de microinvasión vascular no deberían influir en la toma de decisiones.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

Sesión Oral 3

Moderadores: Adolfo Gallego (Barcelona) y Gloria Sánchez Antolín (Valladolid)

IMPACTO DE LA MEDICIÓN OBJETIVA DE COMORBILIDADES EN EL BENEFICIO DE LA TERAPIA ANTIVIRAL LIBRE DE INTERFERÓN EN HEPATITIS C

J. Ampuero^{a,b}, C. Jimeno^c, N. Palomo^d, R. Quiles^e, A. Ortega^f, G. Ontanilla^a, P. Cordero^g, J.M. Rosales^h, M. Hernándezⁱ, F.J. Serrano^j, M. Bonacci^k, M. Maraver^l, L. Grande^c, X. Forns^k, M. de la Mata^a, J.L. Calleja^a, J.M. Navarro^h, I. Carmona^g, J.M. Pascasio^a, R. Andrade^f, J. Salmerón^e, M. Buti^m, J. Crespoⁿ y M. Romero Gómez^ñ

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^bInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). ^cHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^dHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^eHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^fHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^gHospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ^hAgencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella. ⁱHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^jHospital Universitario Reina Sofía, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Córdoba. ^kHospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona. ^lHospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^mHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna, Barcelona. ⁿHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^ñHospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud.

Objetivos: Analizar el impacto de la comorbilidad en el beneficio de pacientes con Hepatitis C (VHC) durante el primer año de tratamiento con antivirales de acción directa (DAA).

Métodos: Estudio multicéntrico nacional, incluyendo 599 pacientes con VHC (cirrosis 78%; genotipo 1 82%) al iniciar tratamiento con DAA. Evaluación de comorbilidad: a) Índice Charlson abreviado (ICa); b) Índice CirCom (específico para cirrosis). Eventos adversos (EA) recogidos desde el inicio de tratamiento: a) hospitalización (> 24 h); b) observación (< 24 h); c) urgencias.

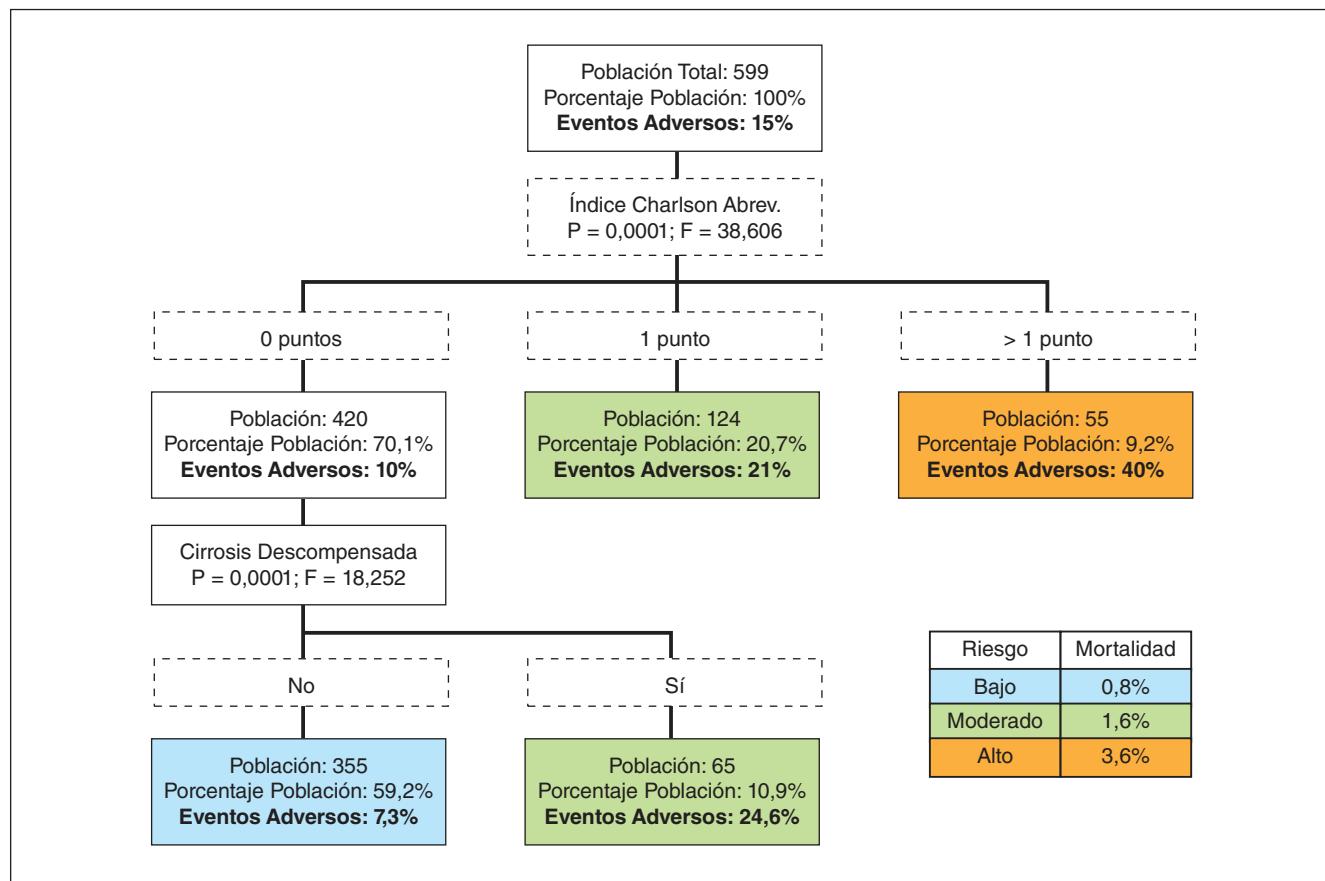
Resultados: El 15% (90/599) de los pacientes presentaron EA (8 exitus), requiriendo ingreso 37,8% (34/90), observación 13,3% (12/90) y urgencias 48,9% (44/90). ICa ($0,9 \pm 1,1$ vs $0,4 \pm 0,8$; $p = 0,0001$) y CirCom ($0,7 \pm 0,9$ vs $0,3 \pm 0,7$; $p = 0,0001$) fueron más altos en pacientes con EA. Los pacientes con ICa = 1 (26,4% (47/178) vs 10,2% (43/420) (logRank 23,18; $p = 0,0001$); 26,8% (41/153) vs 11,5% (36/314) en cirróticos) y Circom = 1 (29,8% (36/121) vs 11,8% (41/346) (logRank 20,01; $p = 0,0001$)) tuvieron un riesgo mayor. Edad (60 \pm 11 vs 57 \pm 10 años; $p = 0,014$), albúmina ($3,8 \pm 0,5$ vs $4 \pm 0,5$ mg/dl; $p = 0,004$), MELD ($9,1 \pm 2,6$ vs $8,3 \pm 2,4$; $p = 0,024$) y la descompensación previa al tratamiento (29,5% (33/112) vs 11,9% (58/487) (logRank 17,86; $p = 0,0001$)) se asociaron también con la presencia de EA. Ajustando por edad y MELD, el ICa [HR 2,69 (IC95% 1,64-4,40); $p = 0,0001$] albúmina [HR 0,62 (IC95% 0,40-0,96); $p = 0,032$] y cirrosis descompensada [HR 1,76 (IC95% 1,04-2,99); $p = 0,035$] se asociaron de manera independiente a la aparición de EA. Mediante data mining, desarrollamos un algoritmo de predicción para identificar diferentes grupos de riesgo (v. figura en pág. siguiente).

Conclusiones: Los pacientes con VHC con mayor comorbilidad basal tienen más riesgo de sufrir eventos adversos durante los primeros meses de tratamiento antiviral. El índice de Charlson permite identificar, de manera rápida y objetiva, el beneficio global del tratamiento para el VHC, más allá de la erradicación del virus.

GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 (GDF15), UN MARCADOR DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL, CORRELACIONA CON LA GRAVEDAD Y PREDICE LA MORTALIDAD A CORTO PLAZO DE PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA

J. Altamirano^{a,b}, D. Rodrigo-Torres^a, M. Coll^a, S. Affò^a, O. Morales-Ibáñez^a, J. Michelena^a, D. Blaya^a, M. Llopis^a, C. Millán^a, I. Graupera^a, L. Perea^a, B. Aguilar^a, R. Bataller^c, P. Ginès^d, P. Sancho-Bru^a y J. Caballeria^d

^aInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^bVall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona. ^cDivision of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Division of Biochemistry, Department of Nutrition, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, EEUU. ^dUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.



Introducción y objetivos: La hepatitis alcohólica (HA) es una entidad clínica grave caracterizada por una marcada reacción inflamatoria que en formas graves conlleva una alta mortalidad a corto plazo. El endotelio vascular desempeña un papel esencial en la modulación del tono vascular y en los procesos inflamatorios. La disfunción endotelial (DE) es un evento clave y de aparición temprana asociado a mal pronóstico en muchas patologías, como la cirrosis hepática. Se han identificado diversos marcadores subrogados de DE. Sin embargo, existe poca información acerca del papel de estos marcadores en la HA. Los objetivos de este estudio fueron: 1) identificar marcadores de DE asociados a la HA y 2) evaluar la capacidad pronostica de estos marcadores en una cohorte de pacientes con una HA histológicamente confirmada.

Métodos: La identificación de marcadores de DE asociados con HA así como la evaluación de su potencial valor pronóstico se realizó en varios niveles: 1) se determinó la expresión génica, por microarray y PCR cuantitativa, de marcadores típicos de disfunción endotelial en hígados sanos ($n = 6$) y de pacientes con HA ($n = 16$), 2) se analizaron los niveles plasmáticos de los marcadores, previamente identificados en el hígado, de pacientes con HA ($n = 67$), cirrosis alcohólica compensada ($n = 15$), alcohólicos sin hepatopatía ($n = 15$) y controles normales ($n = 10$) y finalmente 3) se realizaron análisis univariados y multivariados para evaluar el valor pronóstico de los marcadores de DE en la cohorte de HA.

Resultados: La expresión hepática de GDF-15, vWF y WFA2 se encontró significativamente aumentada ($p < 0,05$, en todos los casos) y la expresión de ADAMTS13 disminuida ($p = 0,01$) en el grupo de HA comparado con el de hígado sano. A nivel plasmático, el grupo de HA presentó niveles aumentados de GDF-15, vWF, vWFA2, VCAM-1, E-selectina e ICAM-1 en el análisis inter-grupos. De los marcadores identificados, GDF-15 y VCAM-1 mostraron una correlación positiva entre sus niveles plasmáticos y los índices clínicos de

gravedad de HA (MELD y mDF). Además, GDF-15 ($p = 0,02$), pero no VCAM-1 ($p = 0,08$), fue identificado como predictor independiente de mortalidad a corto plazo (90 días) al ajustar por índices de gravedad. Finalmente, los niveles de GDF-15 se correlacionaron de manera positiva con el modelo de Lille ($r = 0,53$, $p = 0,003$), mostrando los pacientes no respondedores a corticoides niveles más altos de GDF-15 que los respondedores ($p < 0,001$).

Conclusiones: El presente estudio identifica la presencia de un perfil de marcadores de disfunción endotelial asociados a la HA. De los marcadores identificados, el GDF-15 podría ser un potencial biomarcador de supervivencia a corto plazo y de respuesta al tratamiento con corticoides en pacientes con HA. De todos modos, estudios de validación son necesarios para confirmar estos resultados.

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (AAD) LIBRE DE IFN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AVANZADA EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

J. Cabezas^a, M.C. Londoño^b, S. Llerena^a, R. Muñoz^c, C. Baliellas^d, M. Buti^e, J.M. Pascasio^f, F. Sáez-Royuela^g, J. García-Samaniego^h, J. de la Vegaⁱ, P. Sánchez-Pobreⁱ, C. Álvarez-Navascués^k, J.A. Carrión^l, F. Gea^m, R.M. Morillasⁿ, M. Fernández-Bermejo^o, A. Castro^o, M. Rivero^p, J.R. Fernández^q, M. Berenguer^r, J.J. Moreno^s, D. Rincón^t, J.L. Calleja^u, J. Crespo^a y Registro Hepa-C

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^bHospital Clínic, Barcelona. ^cHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

^aHospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
^bHospital Vall d'Hebron-CIBERehd, Barcelona. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^dHospital Universitario de Burgos. ^eHospital Universitario La Paz. ^fHospital Universitario San Agustín, Alcalá de Henares. ^gHospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. ^hHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁱHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^jHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^kHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^lHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^mHospital Universitario A Coruña, A Coruña. ⁿHospital Sureste, Almería. ^oHospital Universitario Cruces, Bilbao. ^pHospital La Fe, Valencia. ^qHospital General de Segovia, Segovia. ^rHospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^sHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Introducción y objetivos: La hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (HCC) en pacientes con estadios 4-5 de la enfermedad renal crónica (ERC) aumenta el riesgo de muerte. Sin embargo, los pacientes con hepatitis C y ERC se han considerado clásicamente como difíciles de tratar y la información acerca de la eficacia y seguridad de los regímenes terapéuticos libres de IFN es escasa. El objetivo es analizar la efectividad y la seguridad de la terapia libre de IFN en un amplio número de pacientes con HCC y ERC en práctica clínica real en España.

Métodos: Estudio observacional, ambispectivo, multicéntrico, que incluye 143 pacientes del registro HepaC de la AEEH; de estos, 100 pacientes tienen datos de ERC avanzada: 45 sujetos estadio 3b (Cl cret 30-44 ml/min), 18 enfermos estadio 4 (Cl cret 15-30 ml/min) y 37 pacientes estadio 5 (Cl cret < 15 ml/min, con/sin hemodiálisis). Se incluyeron todos los pacientes cuyo inicio del tratamiento se produjo antes de octubre del 2015. Se analizaron variables demográficas, clínicas, virológicas, tipo tratamiento previo, tipo de régimen antiviral libre de IFN y función renal.

Resultados: Los pacientes con ERC eran mayoritariamente hombres (74%) con edad media de 57,6 años. De los 100 pacientes, solo 33 (33%) se habían sometido a un tratamiento antiviral previo, frente a los 760 (61,3%) pacientes sin ERC ($p < 0,001$). Distribución por genotipos: G1 (86%); G3 (5%); G4 (9%). La distribución de la fibrosis fue la siguiente: F0-F1: 22/F2-F3: 28; F4: 50. Los pacientes con ERC fueron tratados con SOF + SIM + RBV (8), SOF + LDV + RBV (16), SOF + DCV + RBV (16), SIM + DCV + RBV (48), 3D Abvvie + RBV (9), SOF + RBV (3). La RVS4 (35/39 con ERC; 89,7%) y la RVS12 (42/47; 89,3%) fueron similares a la de los pacientes sin ERC (405/449; 90,2%). La RVS12 en función del tipo de tratamiento fue: SOF + SIM + RBV (7/8; 87,5%), SOF + LDV + RBV (2/2; 100%), SOF + DCV + RBV (16/16; 100%), SIM + DCV + RBV (14/17; 82,3%), 3D Abvvie (1/1; 100%) SOF + RBV (2/3). La RVS fue inferior en pacientes con cirrosis (19/22, 86,3%) que en el resto (18/18; 100%; $p = 0,024$). El grado de IR no influyó en la posibilidad de obtener una RVS. Del mismo modo, la RVS fue independiente de la CV, genotipo, duración de la terapia y utilización o no de RBV. No se produjeron problemas de seguridad significativos. El tratamiento se suspendió en dos pacientes por deterioro de la función renal.

Conclusiones: Este estudio multicéntrico en práctica clínica real demuestra la extraordinaria efectividad y seguridad de la combinación de diferentes regímenes con agentes antivirales directos libres de IFN en pacientes con HCC y ERC. Los resultados definitivos se expondrán durante el congreso de la AEEH.

EL TRATAMIENTO CON NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE CERIO (CEO2NPs) AUMENTA LA REGENERACIÓN HEPÁTICA TRAS HEPATECTOMÍA PARCIAL (PHX) EN RATAS

A. Arce-Cerezo^a, J. Ribera^a, M. Pauta^a, D. Oró^a, G. Casals^a, G. Fernández-Varo^a, T. Yudina^b, V. Puntes^b, M. Morales-Ruiz^a y W. Jiménez^{a,c}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínico de Barcelona. ^bInstituto Catalán de Nanotecnología (ICN).

^cDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona.

Introducción: Varios estudios han demostrado que el estrés oxidativo afecta a la regeneración hepática en ratones. Por tanto, el ensayo de nuevos fármacos anti-oxidantes para mejorar la regeneración del hígado es de interés clínico. Recientemente, se ha prestado una atención considerable a las CeO2NPs como tratamiento para las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Este interés se basa en las propiedades miméticas polienzimáticas de las CeO2NPs que las convierten en un eliminador efectivo de especies reactivas de oxígeno. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue investigar el efecto del tratamiento con CeO2NPs en la regeneración hepática tras una PHx.

Métodos: Las CeO2NPs (4 nm), se sintetizaron por precipitación de sal de cerio e hidróxido de tetrametilamonio. Ratas Wistar macho se dividieron en dos grupos. En el primero, las ratas fueron tratadas con CeO2NPs (0,1 mg/kg) por vía intravenosa dos veces por semana durante dos semanas. El segundo, recibió vehículo como tratamiento control. La PHx se realizó en ambos grupos experimentales y las ratas se sacrificaron a diferentes tiempos para su posterior análisis.

Resultados: Las ratas fueron sacrificadas a día 6 tras la PHx y la relación "peso remanente del hígado/peso total corporal" se calculó para obtener el índice de regeneración hepática. Las ratas tratadas con CeO2NPs mostraron un aumento significativo del 11% en la regeneración hepática en comparación con las ratas tratadas con vehículo ($p < 0,05$; $n = 12$ por grupo). Además, el tratamiento con CeO2NPs disminuyó los niveles en sangre de transaminasas y LDH 3 horas después de la PHx ($n = 8$). Para investigar más a fondo los beneficios de las CeO2NPs en la regeneración hepática, se estudió la expresión in vivo del marcador de proliferación celular Ki67 y se evaluaron in vitro las propiedades anti-apoptóticas del tratamiento con CeO2NPs en células HepG2. Las ratas tratadas con CeO2NPs mostraron un aumento significativo del número de células positivas para Ki67 en el hígado remanente después de la PHx, en comparación con las ratas tratadas con vehículo ($44,6 \pm 4,5$ vs $38,59 \pm 6,7\%$ de células positivas, respectivamente; $p < 0,05$; $n = 13$). In vitro, el tratamiento CeO2NPs disminuyó significativamente el porcentaje de células HepG2 que entraron en apoptosis después de 48 horas de privación de suero ($1,62 \pm 0,1$ vs $1,24 \pm 0,1\%$ de células totales cuantificadas mediante yoduro de propidio y cito-metría de flujo; $p < 0,05$; $n = 4$).

Conclusiones: El tratamiento con CeO2NPs mejora la regeneración del hígado y disminuye el daño hepático temprano en ratas tras una PHx. Además, las CeO2NPs protegen contra la apoptosis inducida por privación de suero en células HepG2. Este último resultado sugiere que las propiedades anti-apoptóticas de las CeO2NPs también pueden contribuir a acelerar la tasa de regeneración del hígado después de una PHx.

IMPACTO DE 4 SNPS IDENTIFICADOS EN ESTUDIOS GWAS EN LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES EGHNA

R. Gallego Durán^a, J. Ampuero Herrojo^a, J.A. del Campo Castillo^b, H. Pastor Ramírez^c, E. Vilar Gómez^a, A. Gil Gómez^c, M.T. Arias Loste^d, M.J. Pareja Megías^e, J. Abad Guerra^f, M.C. Rico Gutiérrez^c, M. García-Valdecasas^c, I. Moreno^g, J.L. Calleja^f, R. Andrade^g, J. Crespo^d, C. García-Monzón^h y M. Romero Gómez^a

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), UGC Enfermedades Digestivas, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, CIBERehd, Sevilla. ^bHospital Universitario Virgen de

Valme, Sevilla. ^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), UGC Enfermedades Digestivas, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla. ^bHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^dHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^eHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^fHospital Universitario Santa Cristina, Madrid.

Introducción: Debido a la considerable variación interindividual existente en el desarrollo y progresión de EGHNA, en los últimos años se han realizado varios estudios GWAS para determinar la influencia genética en esta patología.

Objetivos: Estudiar la influencia de varios polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en la severidad histológica de EGHNA en una cohorte de pacientes españoles.

Métodos: Estudio transversal y multicéntrico en el que se incluyeron 225 pacientes biopsiados por sospecha clínica de EGHNA. Tras búsqueda bibliográfica, fueron seleccionados cuatro SNPs procedentes de genes candidatos detectados mediante estudios GWAS (rs738409 de PNPLA3, rs58542926 de TM6SF2, rs2645424 de FDFT1 y rs838145 de IZUMO1) con potencial relevancia clínica en EGHNA. Se recogieron datos clínicos, analíticos y epidemiológicos y fueron genotipados estos SNPs por discriminación alélica usando sonda Taqman (Applied Biosystems, Spain). La valoración histológica fue realizada utilizando la escala Kleiner, evaluando inflamación lobular, balonización y grado de esteatosis. Finalmente, el análisis estadístico fue realizado usando el software SPSS 22.0.

Resultados: Se realizó el análisis univariado en función de la presencia de esteatohepatitis y fibrosis significativa (F2-F4). Aquellas variables estadísticamente significativas en el estudio univariado fueron analizadas mediante regresión logística binaria. Las variables independientes predictoras de esteatohepatitis fueron el sexo masculino [OR 3,02 (IC95% 1,02-6,79); p = 0,006]; la presencia de diabetes mellitus [OR 5,70 (IC95% 2,14-15,21); p = 0,001], y ser portador del genotipo GG del gen IZUMO1 [OR 2,62 (IC95% 1,02-6,76; p = 0,046] así como del genotipo GG de PNPLA3 [OR 4,16 (IC95% 1,68-10,28); p = 0,002]. El área bajo la curva (AUROC) obtenida para la predicción de NASH fue de 0,79 [IC95% 0,71-0,86]. Asimismo, la edad [OR 1,07 (IC95% 1,03-1,11); p = 0,001], ALT [OR 1,02 (IC95% 1,01-1,03); p = 0,006], insulina [OR 1,10 (IC95% 1,04-1,17); p = 0,001] y la presencia de genotipo GG de IZUMO1 [OR 3,10 (IC95% 1,07-8,94); p = 0,037] se asociaron de manera independiente al desarrollo de fibrosis significativa. El AUROC obtenida para la predicción de fibrosis significativa con este modelo fue 0,88 [IC95% 0,83-0,94].

Conclusiones: La influencia de ambas variantes genéticas, localizadas en los genes IZUMO1 y PNPLA3 se relacionan muy estrechamente con la severidad de EGHNA, pudiendo ser utilizada en un futuro como una herramienta efectiva para el cribado y detección de pacientes con grados más avanzados de la enfermedad.

DESARROLLO DE UNA NUEVA MOLÉCULA HEPATOPROTECTORA BASADA EN EL FIBROBLAST GROWTH FACTOR 19 (FGF19)

G. Álvarez Sola^a, I. Uriarte Díaz-Varela^b, M. Ujué Latasa Sada^c, M. Elizalde Arbillal^a, R. Urtasun Alonso^c, C.M. Rodríguez Ortigosa^{b,c}, J. Prieto Valtueña^a, M. García Fernández de Barrena^{b,c}, P. Berraondo López^d, C. Berasain Lasarte^{b,c} y M. Ávila Zaragozá^{b,c}

^aHepatología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona. ^bCIBERehd. ^cHepatología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Universidad de Navarra, Pamplona. ^dInmunología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: El hígado posee una gran capacidad regeneradora tras una lesión aguda o la resección parcial. No obstante algunas condiciones patológicas como la esteatosis no alcohólica comprometen esta capacidad. La esteatosis hepática suele asociarse a colestasis derivada de la lipotoxicidad. Una fuente importante de moléculas hepatoprotectoras puede encontrarse en los propios mecanismos que regulan la regeneración hepática. El factor de crecimiento de los fibroblastos 15 (en roedores)/19 (en humanos) (FGF15/19) se induce en el íleon por acción de las sales biliares liberándose a la circulación portal. En el hígado el FGF15/19 reprime la síntesis de ácidos biliares y regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Previamente hemos mostrado como FGF15/19 previene la sobrecarga hepática de sales biliares en la regeneración siendo un importante factor pro-regenerativo. Estudios previos han mostrado que la colestasis y la esteatosis generan endoplasmic reticulum stress (ERS) y comprometen la regeneración hepática.

Objetivos: Desarrollar una nueva molécula hepatoprotectora químérica basada en la fusión del FGF19 y la apolipoproteína A-I (FibApo), modificación que confiere mayor hepatotropismo y vida media de la proteína.

Métodos: Se emplearon líneas celulares parenquimales y del epitelio biliar tratadas con ácido palmítico (modelo de lipotoxicidad), modelos de EHNA en ratón (dieta alta en grasa-HFD-, 12 semanas, y ratones db/db), modelo de daño colestásico (a-naftilisotiocianato-ANIT) y un modelo de hepatectomía extensa (HP 85%). También empleamos ratones WT y FGF15KO. El FGF19 y el FibApo se administraron desde vectores virales adenoasociados (AAVs) o como proteínas recombinantes (vía s.c.).

Resultados: FGF19 y FibApo mostraron efectos citoprotectores frente a la lipotoxicidad inducida por ácido palmítico in vitro. Ambos factores atenuaron la expresión de genes de la unfolded protein response en respuesta al ERS inducido por este ácido. In vivo FGF19 y FibApo protegieron en el modelo de colestasis (ANIT), reduciendo la intensidad de la respuesta hepática de ERS. Por otra parte los ratones FGF15KO alimentados con HFD desarrollaron mayor grado de esteatosis que los WT, y mostraron una exacerbada respuesta hepática de ERS. Demostramos que la expresión del FGF15 se induce en el íleon de ratones WT tratados con tunicamicina, un activador de la respuesta ERS. Esta respuesta a la tunicamicina es mucho mayor en el íleon y el hígado de ratones FGF15KO. El FGF19 y FibApo redujeron la esteatosis hepática en ratones db/db. Ratones db/db infectados con AAVs que expresaban FGF19 o FibApo mostraron mayor supervivencia tras una HP 85% que ratones infectados con AAV control. En los experimentos in vivo el FibApo mostró mayor eficacia que el FGF19.

Conclusiones: El FGF19 demuestra una clara capacidad hepatoprotectora en diferentes modelos de daño agudo clínicamente relevantes. Esta actividad es mejorada por el FibApo.

EXPERIENCIA EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL CON LA COMBINACIÓN OMBITASVIR/PARITAPREVIR* R/DASABUVIR

D. Rincón^a, I. Fernández^b, M.L. García-Buey^c, F. Gea^d, C. Fernández^e, A. Olveira^f, M. Salcedo^a, A. Ahumada^a, M.D. Pérez Valderas^a, G. Clemente^a, R. Muñoz^b, M. Manzano^b, Y. Real^c, L. González^c, A. Marinero^c, E. Tavío^d, B. Mateos^d, S. Alonso^e, M.L. Gutiérrez^e, P. Castillo^f y R. Bañares^a

^aHospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid. ^bHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^cHospital Universitario de La Princesa, Madrid. ^dHospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Madrid. ^eHospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^fHospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: Los estudios de registro han demostrado una eficacia de la combinación ombitasvir/paritaprevir* r/dasabuvir (3D)

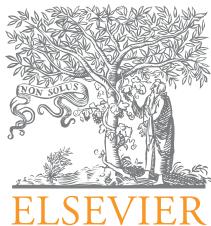
superior al 90%, pero existen muy escasos datos en práctica clínica real.

Objetivos y métodos: Estudiar los datos epidemiológicos, de seguridad y eficacia de la pauta 3D en seis hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM). Para ello, se ha realizado un análisis estadístico descriptivo a partir de los datos obtenidos del Registro de Hepatitis C de la CAM, en dichos hospitales.

Resultados: Se han incluido 823 pacientes monoinfectados, que comenzaron tratamiento antes del 30/10/2015. El 56,5% de los pacientes eran hombres. La mediana de edad fue de 59 años (18-83). La distribución por genotipos fue: 1a, 17,4%; 1b, 77%; 4, 5,6%. El 70% presentaba carga viral > 800.000 UI/mL. De 244 enfermos con determinación de IL28B, el 76% presentaba genotipo no-CC. Un 46,9% había recibido previamente tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina (respuesta nula en el 58% de los casos). El 55,3% de los pacientes (n = 455) presentaba cirrosis diagnosticada mediante biopsia, una combinación de criterios clínicos, biológicos y ultrasongráficos, o fibroelastografía (ET) superior a 12,5 KPa. El 27,2% presentaba fibrosis avanzada (ET entre 9,5 y 12,5 KPa), el 19,7% fibrosis intermedia (ET entre 7,5 y 9,5 KPa) y el 5,4%, ausencia de lesión hepática relevante. El 15,4% de los pacientes cirróticos (n = 60) había sufrido previamente algún episodio de descompensación, aunque

todos estaban compensados cuando comenzaron el tratamiento, y un 5,6% (n = 22) presentaba carcinoma hepatocelular. La mediana del índice MELD era de 7 puntos (6-15). El 42,9% de los enfermos fue tratado con el esquema 3D, y el 51,5% con el esquema 3D+ribavirina. Los pacientes con genotipo 4 recibieron ombitasvir/paritaprevir+r (2D)+ribavirina. La duración del tratamiento fue de 12 semanas en el 84,8% de los casos, y de 24 semanas en el resto. A fecha 30/10/2015, 594 pacientes habían finalizado el tratamiento, todos ellos con carga viral indetectable. De ellos, 13 presentaron efectos adversos relevantes (1,5%): 4 casos de hiperbilirrubinemia grado 3 (0,5%); 1 caso de hipertransaminasemia grado 3 (0,1%); 3 casos de exantema generalizado (0,4%); y 5 casos de descompensación de la cirrosis (0,6%). Un paciente con descompensación de novo falleció (0,1%). El tratamiento hubo de suspenderse precozmente en 8 casos (0,9%), 2 de los cuales obtuvieron RVS. De los 125 pacientes que han alcanzado la semana 12 postratamiento, 123 obtuvieron RVS (98,4%), entre ellos 84/86 pacientes con cirrosis (97,7%). Teniendo en cuenta los 6 pacientes con interrupción precoz no curados, la probabilidad de RVS por intención de tratar fue del 94%.

Conclusiones: El presente estudio confirma, en práctica clínica real, los datos de seguridad y eficacia de los ensayos de registro del régimen 3D



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

Sesión Oral 4

Moderadoras: Mercedes Robles (Málaga) y Mayte García (Pamplona)

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL, DISFUNCIÓN MACROFÁGICA Y FACTORES DE RIESGO VASCULAR EMERGENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC. CARACTERIZACIÓN Y POTENCIAL REVERSIBILIDAD CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS

S. Llerena^a, C. Perelló^b, M. Hernández^b, M.J. García^a, D. Ramos^c, A. Estébanez^a, A. Cuadrado^a, J. Cabezas^a, M. López-Hoyos^d, J.L. Calleja^b y J. Crespo^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^bHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^cInstituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^dServicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Introducción: El VHC puede inducir complicaciones metabólicas como la resistencia a la insulina, la DM o la esteatosis hepática. Estos efectos per se incrementan el riesgo vascular (RV). Además, el VHC es capaz de inducir manifestaciones vasculares precoces (disfunción endotelial y ateroesclerosis subclínica) independientemente de los factores mencionados con anterioridad.

Objetivos: 1. Estudiar la presencia de disfunción endotelial mediante la determinación de biomarcadores de activación endotelial y de activación macrofágica en pacientes con HCC y su potencial reversibilidad con AAD. 2. Evaluar los factores de riesgo vascular emergentes y las alteraciones cualitativas de las lipoproteínas en pacientes con HCC y su potencial reversibilidad con AAD.

Métodos: Estudio observacional de seguimiento prospectivo sobre una población de 40 pacientes con HCC que obtuvieron RVS12 tras tratamiento con agentes antivirales directos (20 tratados con sofosbuvir/ledipasvir y 20 sometidos al régimen 3D Abvie) en la que se realizaron: 1) Evaluación de la disfunción endotelial mediante (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, ICAM-1, VCAM-1,

E-selectina, P-selectina, MCP-1, angiopoyetina-2, sTWEAK y ADMA); 2) Estudio de la activación macrofágica (Gal-3BP, sCD163 y sCD14); 3) Estudio de factores de riesgo clásicos y emergentes: hcPCR, homocisteína, Lp(a), pentraxina 3, SAA, LDL-oxidado, PON1, PCSK9 y factor de von Willebrand (VWF) y 4) Alteraciones cualitativas de las lipoproteínas.

Resultados: La mediana de edad fue de 56 años; predominio masculino (70%) y genotipo 1b en 26 casos (67,5%), media IMC (25,95). Tras el tratamiento, se produjo un descenso muy significativo de los biomarcadores de disfunción endotelial (valores pretratamiento vs RVS12) (ADAMs 1.735,4 vs 1.310,4, $p < 0,001$ /GDF 15 1.853,3 vs 1.329,4, $p < 0,001$ /P-Selectina 170,4 vs 110,9; $p = 0,041$ /sVCAM-1 1.581,3 vs 1.380,8, $p = 0,024$) y de disfunción macrofágica (CD14 729,8 vs 602,4, $p = 0,038$ /LGALS3BP 127,6 vs 70,1, $p < 0,001$). Del mismo modo, los factores de riesgo vascular emergentes como hsPCR, homocisteína y Lp(a) mostraron una disminución significativa tras el tratamiento. Por último, se evidenció una mejoría en la alteración cualitativa de las lipoproteínas que fueron más significativas en el componente fosfolipídico ($p: 0,001$), la Apo B ($p: 0,003$), la masa LDL ($p: 0,007$) y el número de partículas de las LDL, el colesterol total de las HDL ($p: 0,01$) y las proteínas de las HDL ($p: 0,04$).

Conclusiones: El tratamiento de la HCC con agentes antivirales directos es capaz de revertir la disfunción endotelial, la disfunción macrofágica inducida por el VHC, algunos factores de riesgo vascular y algunas alteraciones cualitativas de las lipoproteínas. Este efecto es independiente del tipo de AADs utilizados. En el futuro se deben correlacionar la mejora de estas alteraciones con la disminución del riesgo de ateromatosis subclínica y, finalmente, con la disminución de eventos vasculares.

EL DESARROLLO DE ASCITIS CONDICIONA LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA (CHC) TRATADOS CON DEB-TACE

M. Pipa-Muñiz^a, M. Varela^b, C.A. Navascués^b, M.L. González-Díéguez^b, V. Cadahía^b, S. Sanmartino^c, A. Mesa^c, J.E. Rodríguez^c, R. Menéndez de Llano^c y M. Rodríguez^b

^aSección de Aparato Digestivo, Hospital de Cabueñas, Gijón, Asturias. ^bUnidad de Hepatología; ^cServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La supervivencia de los pacientes con CHC en estadio intermedio es heterogénea (mediana 16-48 meses) y está influenciada por las características basales y la eficacia de la quimoembolización (TACE). Se ha descrito que la ascitis es un marcador de mal pronóstico en pacientes BCLC-B (Cabibbo G. Hepatology 2010;51:1274-1283).

Objetivos: Determinar el impacto de las complicaciones en la supervivencia de pacientes compensados tratados con TACE con partículas cargadas (DEB-TACE).

Métodos: Cohorte monocéntrica prospectiva de pacientes consecutivos sometidos a DEB-TACE en nuestro centro, excluidos los tratados en lista de espera de trasplante. La DEB-TACE se realizó a la carta siguiendo el criterio del grupo de trabajo multidisciplinar. Se analizaron las características basales, las complicaciones radiológicas y clínicas de cada procedimiento y la supervivencia hasta muerte/fín de seguimiento censurado a 29-oct-15.

Resultados: Desde 15-oct-08 hasta 7-oct-15 se han realizado 378 DEB-TACE en 216 pacientes cirróticos (83% hombres, 43% alcohol, 36% virus C, 93% Child A; 42% BCLC 0-A; 58% BCLC-B). Diámetro mediano del tumor principal 35 mm. El 71% tuvo respuesta objetiva a 1ºDEB-TACE (criterios mRECIST: 26% completa, 45% parcial). Un 12% (n = 26) presentó alguna complicación clínica: 12 descompensaciones de la cirrosis, 5 abscesos, 4 colecistitis. La tasa de ascitis postTACE clínica (n = 5) o radiológica (n = 10) fue del 6,9%. Al final del seguimiento habían fallecido 120 pacientes (45%). La mediana de supervivencia global fue de 28 meses (IC95% 24,752-31,248). En el análisis multivariado las variables basales que se asociaron de forma independiente con la supervivencia fueron el estadio BCLC (p 0,047; HR 0,645 (IC95% 0,418-0,995)); el valor basal de AFP (p 0,001; HR 0,378 (IC95% 0,210-0,679)) y la función hepática estimada mediante el Child-Pugh (A5 vs resto) (p = 0,009; HR 0,569 (IC95% 0,373-0,869)). Entre las complicaciones, la única que se asocia a peor supervivencia es la ascitis postTACE (p 0,01; HR 0,42 (IC95% 0,217-0,813)), que es independiente del uso o no de diuréticos previos (p = 0,559), Child (p = 0,169), MELD (p = 0,1), estadio BCLC (p = 0,781), tamaño tumoral (p = 0,755), valor de AFP (p = 0,888), nº de nódulos (p = 0,797) y localización uni/bilobar (p = 0,157) basales. La ascitis postTACE aparece en los primeros días post-procedimiento (mediana 33 días, IC95% 28-38) y es independiente de la duración/intensidad del síndrome postembolización y del estadio tumoral (el 42% está en respuesta tumoral objetiva en el momento de presentar ascitis). La mediana de supervivencia desde la aparición de la ascitis postTACE es de 12 meses (IC95% 6,919-17,081).

Conclusiones: En nuestra serie de cirróticos compensados el desarrollo de ascitis postDEB-TACE es poco frecuente, pero condiciona de manera relevante la supervivencia. Es preciso refinar los criterios para predecir qué pacientes van a descompensarse a fin de optimizar/cambiar el tratamiento.

EL GEN LIPOCALINA-2 Y SU PROTEÍNA NGAL SON UN BIOMARCADOR DEL SÍNDROME DE “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” (ACLF)

I. Graupera^a, M. Coll^b, M. Llopis^b, X. Ariza^a, E. Solà^a, P. Huelin^a, C. Solé^a, E. Pose^a, C. Millán^b, R. Moreira^a, G. de Prada^a, D. Blaya^b, D. Rodrigo-Torres^b, L. Perea^b, B. Aguilar^b, P. Sancho-Brú^b y P. Ginès^a

^aHospital Clinic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Introducción: El gen de la lipocalina-2 (LCN2) se halla sobreexpresado en los hepatocitos en modelos experimentales de daño hepático y su proteína, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), está aumentada en el plasma y la orina en pacientes con cirrosis. La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) es un síndrome que ocurre en la cirrosis caracterizado por fallo multior-

gánico y elevada mortalidad. No se han identificado biomarcadores de ACLF.

Objetivos: Investigar si existe sobreexpresión hepática del gen LCN2 en el síndrome de ACLF y si el NGAL puede ser un biomarcador en este escenario.

Métodos: Población: 1. Dos modelos experimentales de ACLF (inhalación de CCL4 y ligadura del conducto biliar con posterior inyección de LPS). 2. Pacientes con enfermedad hepática en diferentes estadios (n = 46) y sanos (n = 6). Análisis: determinación de la expresión del gen LCN2 por PCR cuantitativa en hígado, corazón, pulmón y riñón en los modelos experimentales y en hígado en los pacientes. Determinación de los niveles de NGAL en plasma y orina en los pacientes.

Resultados: El gen LCN2 está sobreexpresado en los diferentes órganos de los dos modelos experimentales de ACLF, siendo la expresión más intensa a nivel hepático. En pacientes, la expresión hepática de LCN2 aumenta significativamente con la progresión de la enfermedad y es muy marcada en pacientes con ACLF (fc: 63 ± 35 vs 3,8 ± 5; p < 0,001, pacientes con ACLF vs no-ACLF). La expresión génica de LCN2 se correlaciona con el MELD score (r = 0,68; p < 0,001), la Interleucina-6 (r = 0,65; p < 0,001) y con los niveles plasmáticos y urinarios de NGAL (r = 0,52 y r = 0,34, respectivamente; p < 0,05).

Conclusiones: El gen LCN2 se encuentra sobreexpresado en el hígado tanto en modelos experimentales como en los pacientes con ACLF. La expresión de LCN2 correlaciona con la gravedad de la insuficiencia hepática, con la inflamación sistémica y con los niveles plasmáticos y urinarios de NGAL. Estos resultados sugieren que el NGAL puede ser un buen biomarcador de ACLF.

EL INFLAMASOMA AIM2 PROMUEVE EL DESARROLLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN RATONES

B. Lozano-Ruiz^{a,b}, V. Bachiller^a, C. Martínez-Cardona^{a,c}, F. Algaba^a, I. Gómez-Hurtado^a, A. Moratalla^{a,b}, P. Giménez^a, J. Such^a, P. Zapater^{a,c}, R. Francés^{a,d} y J.M. González-Navajas^{a,b}

^aCIBERehd, Hospital General Universitario de Alicante. ^bFISABIO, Hospital General Universitario de Alicante. ^cDepartamento de Farmacología, Universidad Miguel Hernández, Elche.

^dDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante.

Introducción: En respuesta a diferentes estímulos, varios receptores de la familia de NLRs (p. ej. NLRP3) y Absent in Melanoma 2 (AIM2) forman inflamasomas que inducen la activación de la enzima caspasa-1 y la maduración de las citocinas inflamatorias IL-1 β e IL-18. Nuestra hipótesis postula que la activación continuada del inflamasoma en el hígado genera un entorno inflamatorio que promueve el desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC).

Objetivos: (1) Investigar la función del inflamasoma en la fase de iniciación y promoción de HCC. (2) Explorar el efecto de inhibir IL-1 β en el daño inducido por DEN. (3) Evaluar la expresión del inflamasoma en pacientes con HCC.

Métodos: Estudiamos la formación de HCC en ratones C57BL6 (WT) y ratones deficientes en caspasa-1 (Casp1 $^{-/-}$), NLRP3 (Nlrp3 $^{-/-}$), y AIM2 (Aim2 $^{-/-}$), tratados con DEN y sacrificados a los 9 meses. Para estudiar la iniciación del tumor los animales fueron tratados con DEN y sacrificados a las 48h. Para estudiar la fase de promoción utilizamos una inyección de DEN seguida de tres dosis de CCl4, sacrificando a los animales 48h después de la última dosis. La inhibición de IL-1 β se realizó con Anakinra, un antagonista del receptor de IL-1 (IL-1R). Por último, analizamos PBMCs de pacientes con HCC (n = 18) y pacientes con cirrosis sin HCC (n = 20) conservados en el biobanco del HGUA.

Resultados: El 100% de los ratones WT desarrolló tumores 9 meses después de la administración de DEN, mientras que la inciden-

cia de tumor fue muy inferior en ratones Casp1^{-/-} (21,5%) y Aim2^{-/-} (41,1%), pero no Nlrp3^{-/-} (80%). Los ratones Aim2^{-/-} y Casp1^{-/-} también mostraron una reducción muy significativa en el número y tamaño de los tumores, ALT en suero, y marcadores de inflamación (IL-1 β , TNFa) y fibrosis (aSMA) en tejido hepático. Tan-
to en la fase de iniciación como de promoción de HCC, los ratones Aim2^{-/-} y Casp1^{-/-} mostraron una reducción significativa en el daño hepático (ALT en suero y análisis histológico), y en la expresión de citocinas inflamatorias (IL-1 β , TNFa, IL-6, CCL2) y marcadores de proliferación (PCNA) y apoptosis (BAX) en hígado. Además, el bloqueo de IL-1R con Anakinra redujo el daño hepático y la expresión de los marcadores de inflamación, apoptosis y proliferación celular en los ratones WT tratados con DEN y DEN+CCl4. El tratamiento con DEN+CCl4 también aumentó la expresión de las proteínas principales del inflamasoma AIM2 (AIM2 y ASC) en ratones WT. Por último, los PBMCs de pacientes con HCC presentaron una mayor expresión de AIM2, IL-1 β e IL-18 en comparación con PBMCs de pacientes con cirrosis pero sin HCC. La expresión de otros receptores (NLRP1, NLRP3, NLRC4) no varió en estos pacientes.

Conclusiones: Estos datos indican que AIM2 participa en el desarrollo de HCC en ratones aumentando la respuesta de daño hepático-inflamación-regeneración durante las fases de iniciación y promoción del tumor. El nivel de expresión en pacientes sugiere que AIM2 también puede jugar un papel importante en HCC en humanos.

MEJORA EN LA FUNCIÓN HEPATOCITARIA MEDIANTE UN BIORREACTOR MICROFLUÍDICO AVANZADO CON APLICACIONES CLÍNICAS Y FARMACÉUTICAS

M. Ortega-Ribera^{a,b,c}, X. Illa^b, M. Navarro^{a,b}, C. Peralta^d, R. Villa^b y J. Gracia-Sancho^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS, Hospital Clínic, CIBER-EHD, Barcelona. ^bCentro Nacional de Microelectrónica, CSIC, CIBER-BBN. ^cUniversidad de Barcelona, Facultad de Medicina Campus Clínic, Barcelona. ^dIDIBAPS & CIBER-EHD.

Introducción: El desarrollo de un dispositivo liver-on-a-chip para el apoyo de la función hepática en pacientes con fallo agudo y para el desarrollo in vitro de nuevos fármacos representa un reto. Hipotetizamos que un bioreactor microfluídico que recrea la arquitectura y biodinámica únicas del sinusoide hepático en el cual puedan co-cultivarse hepatocitos con células endoteliales sinusoidales (LSEC) recapitularía el metabolismo hepático mejor que métodos convencionales.

Métodos: Cultivos primarios de hepatocitos y LSEC de rata y humanos fueron cultivados en un bioreactor recientemente desarrollado por nuestro equipo. Las LSEC fueron cultivadas en una membrana porosa con continua y homogénea estimulación biomecánica, localizada sobre el cultivo de hepatocitos. Después de 48-72h de co-cultivo se caracterizó el fenotipo de los hepatocitos mediante síntesis de albúmina y urea, actividad del citocromo CYP4503A4 y expresión del factor de transcripción HNF4a y transportadores Oct1 y Abcc3 y fueron comparados con el co-cultivo en el bioreactor en condiciones estáticas y en transwells convencionales, y con monocultivo de hepatocitos.

Resultados: Los hepatocitos co-cultivados con estimulación dinámica dentro en bioreactor presentaron un mejor fenotipo respecto a los cultivados en soportes convencionales: mantuvieron la forma poligonal, mostraron mayor capacidad de síntesis (albúmina: 67-veces vs transwell; 108 vs monocultivo; Urea: 79-veces vs transwell; 108 vs monocultivo), mayor actividad de CYP4503A4 (28-veces vs transwell; 17 vs monocultivo), aumento en la expresión de HNF4a (17-veces vs transwell; 12 vs monocultivo) y Oct1 (40-veces vs transwell; 12 vs monocultivo), y expresión reducida de Abcc3 (-96% vs transwell; -98% vs monocultivo). Todos p < 0,05. Esta me-

jora no fue observada en ausencia de estimulación biomecánica o ausencia de LSEC. Los resultados obtenidos en células murinas fueron confirmados también en células humanas.

Conclusiones: El bioreactor propuesto mantiene y mejora significativamente la función hepatocitaria in vitro respecto lo métodos convencionales, reforzando la importancia del sinusoide hepático en el desarrollo de tecnología para el soporte hepático y el descubrimiento de nuevos fármacos.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR IBUPROFENO, DICLOFENACO Y NIMESULIDA

M.E. Zoubek^a, P. Díaz-Jiménez^b, A. González-Jiménez^b, I. Medina-Cáliz^b, M.R. Cabello^b, M. Robles-Díaz^b, A. Ortega-Alonso^b, M. García-Cortés^b, B. García-Muñoz^b, G. Peláez^c, M. Romero-Gómez^d, E. Montané^e, H. Hallal^f, J.A. Sanabria-Cabrera^b, M. Slim^b, R. Sanjuán-Jiménez^b, M.I. Lucena^b y R.J. Andrade^b

^aRWTH Aachen University Hospital, Alemania. ^bIBIMA, Hospital Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga.

^cHospital Torrecárdenas, Almería. ^dUCM Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Sevilla. ^eHospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^fHospital Morales Meseguer, Murcia.

Objetivos: Los fármacos antinflamatorios no esteroideos (AINES) son la segunda clase terapéutica más frecuentemente relacionada con hepatotoxicidad (DILI). El objetivo de este estudio fue determinar las diferencias existentes en el fenotipo clínico y evolución entre los casos debidos a AINES más representados en el Registro Español de Hepatotoxicidad.

Métodos: Se analizaron los datos demográficos y clínico-bioquímicos de daño hepático inducido por ibuprofeno, diclofenaco y nimesulida incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad. Se descartaron causas alternativas de daño hepático. Se incluyeron los casos con causalidad probable y definida, asignada por la escala de CIOMS.

Resultados: 77 de los 871 (8,8%) casos incluidos en el Registro Español de hepatotoxicidad fueron atribuidos a AINES. De estos 21 (27%) fueron atribuidos a ibuprofeno, 17 (22%) diclofenaco y 9 (12%) nimesulida (retirada del mercado en 2002), 13 (32%) por diversos oxicams, 2 (3%) por coxibs y 15 (20%) por otros compuestos. El sexo femenino fue predominante en nimesulida (99%) e ibuprofeno (33%) mientras que el sexo masculino fue más frecuente con diclofenaco (67%) ($p = 0,0291$). La presencia de autoanticuerpos positivos fue más elevada en los casos por diclofenaco (27%) frente al 17% en los casos atribuidos tanto a ibuprofeno como a nimesulida, mientras las manifestaciones de hipersensibilidad fueron más frecuentes en los casos por nimesulida (56%), seguido de ibuprofeno (47%) y diclofenaco (26%). La mediana de duración del tratamiento fue de 41 días para nimesulida frente a 17 días para ibuprofeno y diclofenaco, así como el tiempo de aparición de los síntomas (44 días nimesulida vs 25/24 días ibuprofeno y diclofenaco). El daño hepatocelular fue el predominante representado el 93% de los casos de diclofenaco, 77% de nimesulida y un 52% de ibuprofeno ($p = 0,0624$). Nimesulida exhibió el fenotipo más grave ($p = 0,0305$), con 2 casos (22%) de fallo hepático fulminante (FHF), y un caso grave (11%), mientras que diclofenaco no presentó ningún caso de FHF o grave. Es de interés destacar que ibuprofeno presentó 2 casos (10%) de FHF. Los niveles promedios de bilirrubina total fueron significativamente más elevados con nimesulida ($p = 0,0142$) (15,7xLSN (1,1-28) vs 6,7xLSN (0,4-20) ibuprofeno vs 4,8xLSN (0,4-25) diclofenaco)

Conclusiones: La hepatotoxicidad por AINES muestra un predominio de determinados agentes destacando la inesperada prevalen-

cia relativa de ibuprofeno y se presenta con fenotipos diferentes en expresión clínica y severidad dependiendo del agente responsable, siendo nimesulida el que exhibe un perfil de toxicidad más grave.

Financiación: AEMPS. Fondo de Investigación Sanitaria (PI12-00620, AC-0073-2013). Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). CIBERehd-ISCIII.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO COMPARATIVO ENTRE SOF+DCV+/-RBV VS SOF+LDV+RBV EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS C (VHC) GENOTIPO 3 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

S. Alonso López^a, I. Fernández Vázquez^b, D. Rincón Rodríguez^c, Y. Real^d, F. Gea^e, A. Olveira^f, B. Polo^g, J.L. Calleja^h, M.J. Devesaⁱ, R. Muñoz^b, A. Ahumada^c, A. Marinero^d, B. Mateos^e, M. Romero^f, J.C. Porres^g, J. de la Revilla^h, F. Cuencaⁱ, M.L. Gutiérrez García^a, M. Manzano^b, L. Pérez Valderas^c, L. González Moreno^d, A. Albillos^e, J. García Samaniego^f, S. Izquierdoⁱ, M. Salcedo Plaza^c, M.L. García Buey^d, P. Castillo^f y C. Fernández Rodríguez^a

^aHospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^bHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^cHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^dHospital Universitario La Princesa, Madrid. ^eHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^fHospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid.

^gHospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ^hHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ⁱHospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

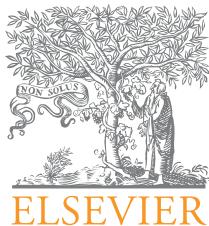
Introducción: Los pacientes con cirrosis por VHC genotipo 3 presentan tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) subóptimas al tratamiento con agentes antivirales directos (AAD). El tratamiento durante 24 semanas con la combinación de sofosbuvir (SOF) y daclatasvir (DCV) o ledipasvir (LDV) asociado a ribavirina (RBV) puede aumentar la tasa de RVS. No existen datos de eficacia de la combinación con ledipasvir durante 24 semanas ni comparativos de ambas pautas en esta población.

Objetivos: Comparar la RVS12 entre SOF+DCV+/-RBV 12 o 24 semanas y SOF+LDV+RBV durante 24 semanas.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional de una cohorte de pacientes cirróticos genotipo 3 tratados en práctica real en 9 hospitales de la Comunidad de Madrid, tratados con SOF en combinación con DCV o LDV más RBV. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico o histológico de cirrosis o elastografía de transición > 12,5 Kpa, > 18 años, naïve o previamente tratados y se excluyeron pacientes coinfetados con VHB o VIH.

Resultados: Se han incluido 162 pacientes (130H; 32M), edad media 55,4 años (8,5 DE), previamente tratados con peginterferón más RBV un 46%. La mediana de MELD score fue 8 puntos (DE 3,8) y la carga viral basal fue $1,4 \times 10^6$ (DE $8,1 \times 10^6$). La proporción de pacientes con escala de MELD > 10 puntos, plaquetas < 75.000 y albúmina sérica < 3,5 fue de 22%, 21% y 20%, respectivamente. La distribución de los pacientes por CPT A/B/C fue 130/28/4. La rigidez hepática medida mediante elastografía de transición fue > 21,1 Kpa en un 43% de los pacientes. Noventa y nueve pacientes se trataron con DCV y sesenta y tres con LDV. El 91% recibió RBV y un 88% tratamiento durante 24 semanas. Los pacientes tratados con DCV presentaron MELD score > 10 y albumina < 3,5 g/dl en mayor proporción que los tratados con LDV. Se dispone de datos de RNA-VHC en semana 4 de tratamiento en 93/130 pacientes y el 71% tuvieron RNA VHC indetectable (RV4) sin diferencias entre el tipo de inhibidor N5A (71% DCV vs 73% LDV) tras ajustar por función hepática. Hasta la fecha, sólo dos pacientes suspendieron precozmente el tratamiento por falta de adherencia y un paciente grado C CPT falleció durante el tratamiento. De los 78 pacientes que completaron el tratamiento, todos excepto 1 (98,7%) alcanzaron respuesta al final de tratamiento (RFT). De los 18 pacientes que completaron el seguimiento, 15/17 con DCV, y 1/1 con LDV obtuvieron RVS12 (89%).

Conclusiones: El tratamiento con SOF y DCV o LDV durante 24 semanas en pacientes con cirrosis y genotipo 3 alcanza tasas cercanas al 90%. A pesar de que DCV se ha asociado con mayor potencia antiviral in vitro frente al genotipo 3 comparado con LDV, no hay diferencias significativas entre ambas combinaciones intratratamiento (RV4). Los resultados de RVS12 se aportarán tras completar el período de seguimiento.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

Sesión Oral 5

Moderadoras: María Luisa Manzano (Madrid) y María Teresa Arias Loste (Santander)

ASOCIACIÓN DE EFECTOS DERMATOLÓGICOS TEMPRANOS Y RESPUESTA RADIOLÓGICA COMPLETA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON SORAFENIB

A. Díaz-González^a, J. Rimola^b, M. Reig^a, A. Darnell^b, M. Varela^c, F. Pons^d, M. Hernández-Guerra^e, M. Delgado^f, J.F. Castroagudín^g, A. Matilla^h, B. Sangroⁱ, C. Rodríguez de Lope^j, M. Sala^k, C. González^l, C. Huertas^m, B. Mínguezⁿ, C. Ayuso^b y J. Bruix^a

^aBCLC Group, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^bBCLC Group, Servicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^cUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

^dServicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^eUnidad de Hepatología, Hospital Universitario de las Islas Canarias, Canarias. ^fServicio de Digestivo, Hospital Universitario de La Coruña, La Coruña. ^gLiver Unit, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

^hServicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁱDepartamento de Medicina, Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona. ^jServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^kUnidad Hepatología, CIBERehd, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^lServicio de Digestivo, Sección de Hepatología Hospital General Universitario de Valencia. ^mServicio de Digestivo, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona.

ⁿServicio de Medicina Interna, Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: Sorafenib aumenta la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) debido a un enlentecimien-

to en la progresión tumoral. No obstante, se han descrito pacientes con respuesta completa (RC) aunque se desconoce su incidencia real en la práctica clínica. Existen casos aislados de respuesta completa en la literatura.

Objetivos: Establecer la incidencia de RC en una serie extensa de pacientes con CHC tratados con sorafenib, y determinar si esta observación se asocia a alguna característica basal o evolutiva de los pacientes.

Métodos: Se contactaron 17 centros españoles de referencia en los que se tratan pacientes con CHC. Trece de ellos aceptaron participar y en 10 se habían observado pacientes con RC. Se registraron retrospectivamente las características basales, la presencia de efectos adversos dermatológicos tempranos (AED60) y los motivos por el que se suspendió el tratamiento en todos los pacientes con RC. Se realizó revisión radiológica central para validar diagnóstico y confirmación independiente de RC y se registró la evolución del valor de alfa-feto-proteína (AFP) en 4 puntos (pre-sorafenib, primer control radiológico tras iniciar sorafenib, en el momento en el que se documentó la RC y al menos un mes posterior registrar la RC).

Resultados: Entre Nov/2007 y Mar/2014 se habían tratado 1119 pacientes entre los 13 centros. En 20 pacientes se había descrito RC pero la revisión radiológica confirmó esta circunstancia en 12 (tasa de RC = 1,07%). En estos 12 pacientes [58% VHC+, 83% Child-Pugh A, PS-0 92% y BCLC-C 83%] la mediana de seguimiento, duración de tratamiento y la media de supervivencia fueron 58, 28 y 75 meses, respectivamente. Once pacientes iniciaron tratamiento con 800 mg/día y 1 con mitad de dosis. Todos menos 1 de estos pacientes habían presentado EAD60 y la RC se asoció a una normalización de la AFP en 7 de los pacientes que iniciaron sorafenib con valores de AFP por encima 10 ng/dl (10/12 pacientes). En 6 pacientes se suspendió el tratamiento (3 por complicaciones vasculares, 2 por decisión del paciente y 1 por disfunción hepática).

Conclusiones: El tratamiento con sorafenib logra una respuesta completa en el 1% de los pacientes con CHC. Esta evolución se acompaña de normalización de AFP y se asocia al desarrollo de efectos dermatológicos tempranos. Esta asociación apoya la importancia de los fenómenos inmunes/inflamatorios en los mecanismos de actividad de sorafenib e indica que su actividad no se limita meramente a su efecto antiangiogénico y antiproliferativo.

INFLUENCIA DE LA ABSTINENCIA ALCOHÓLICA EN LA HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS ALCOHÓLICA COMPENSADA

O.K. Nuevo Siguario, C.A. Navascués, C. Fernández de Castro, L. González-Diéz, V. Cadahía Rodrigo, M. Varela Calvo, M. de Jorge Turrón, C. Rodríguez Escaja y M. Rodríguez García

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

Introducción: A pesar de su elevada prevalencia, la historia natural de la cirrosis alcohólica compensada y la influencia que sobre ella tiene la abstinencia no son bien conocidas.

Objetivos: Conocer la influencia de la abstinencia alcohólica en el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal (HTP) en pacientes con cirrosis alcohólica compensada.

Métodos: 165 pacientes con cirrosis alcohólica sin complicaciones previas de la HTP ni carcinoma hepatocelular (CHC) fueron incluidos consecutivamente y seguidos prospectivamente durante $56,7 \pm 55,8$ meses, con controles clínicos, analíticos y ecográficos semestrales. La mayoría varones (84%), 80% Child A y 65% con varices esofágicas. La profilaxis de complicaciones se realizó según las pautas recomendadas. La abstinencia fue definida como la ausencia de cualquier consumo de alcohol a partir de la inclusión y se estableció en base a las entrevistas con los pacientes y familiares. El seguimiento fue censurado en caso de desarrollar una complicación de la HTP, CHC, muerte o pérdida.

Resultados: Durante el seguimiento, 83 (50%) pacientes se mantuvieron abstinentes y 51 (31%) desarrollaron complicaciones de la HTP. La probabilidad acumulativa de desarrollo de complicaciones a 5, 10 y 15 años en pacientes abstinentes y no abstinentes fue del 23%, 26% y 26% vs 34%, 54% y 76% respectivamente ($p = 0,03$). El sexo ($p = 0,5$), la presencia de diabetes ($p = 0,9$) o de varices esofágicas ($p = 0,5$) y el IMC ($p = 0,4$) no se asociaron en el análisis univariado con el riesgo de desarrollar complicaciones. Por el contrario, la ingesta activa de alcohol ($p = 0,001$), el estadio B de Child ($p = 0,002$) y un recuento de plaquetas < 95.000 ($p > 0,001$), todos ellos en la inclusión, se asociaron con un mayor riesgo. En el análisis multivariado, únicamente el recuento de plaquetas < 95.000 se asoció independientemente con el riesgo de desarrollar complicaciones (OR 5,569 IC95% 3,046-10,183; $p < 0,001$). La abstinencia etílica no modificó el riesgo de desarrollar complicaciones en el subgrupo de pacientes con plaquetas < 95.000 ($n = 62$; probabilidad a 5 años: 58,2% en abstinentes y 60,7% en no abstinentes; $p = 0,99$), mientras que lo redujo en pacientes con plaquetas > 95.000 ($n = 103$; probabilidad a 5, 10 y 15 años: 10,3%, 14,3% y 14,3% en abstinentes y 17,3%, 33,5% y 65,8% en no abstinentes, respectivamente; $p = 0,03$).

Conclusiones: La probabilidad de desarrollar complicaciones de la HTP en pacientes con cirrosis alcohólica compensada se correlaciona con el recuento inicial de plaquetas, independientemente de la abstinencia. No obstante, la abstinencia reduce el riesgo en pacientes con recuento de plaquetas $> 95.000/mm^3$, lo que pone de manifiesto la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces.

IDENTIFICACIÓN DEL PERFIL DE EXPRESIÓN DE LA REACCIÓN DUCTULAR EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA MEDIANTE UN ESTUDIO TRANSCRIPTÓMICO

B. Aguilar^a, D. Rodrigo-Torres^a, M. Coll^a, D. Blaya^a, L. Perea^a, M. Llopis^a, C. Millán^a, I. Graupera^b, J. Caballeria^b, P. Ginés^b y P. Sancho-Bru^a

^aInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^bUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Ciber de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona.

Introducción: Muchas enfermedades hepáticas crónicas se caracterizan por presentar diferentes grados de reacción ductular (RD), formada, en su mayoría, por células progenitoras hepáticas (CPH) en proliferación. La hepatitis alcohólica (HA) se caracteriza por una marcada RD, y su expansión se correlaciona con peor pronóstico de la enfermedad. No obstante, el papel que desempeñan las CPH en la regeneración hepática es controvertido. El objetivo de este estudio es determinar el perfil de expresión génica de la RD en la HA y describir las vías funcionales implicadas en su expansión.

Métodos: Las células de la RD KRT7+ fueron aisladas de hígados de pacientes con HA a través de microdissección por láser. El RNA extraído de estas células fue secuenciado y mediante análisis transcriptómico se identificaron los genes sobreexpresados en las células KRT7+ en comparación con las células KRT7-. El estudio funcional se realizó a través de Ingenuity Pathway Analysis. Los resultados obtenidos en el análisis transcriptómico se validaron mediante PCR cuantitativa (qPCR) e inmunohistoquímica (IHQ). El perfil de expresión génica de las células de la RD fue comparado con CPH aisladas de dos modelos experimentales en ratón.

Resultados: El análisis transcriptómico reveló 2.345 genes significativamente sobreexpresados en las células KRT7+, mientras que 2.656 genes estaban infraexpresados. Entre los genes sobreexpresados destacaban marcadores descritos en CPH como HNF1β, KRT7, EpCAM y PROM1. Los resultados fueron confirmados por qPCR, al observar una mayor expresión génica de KRT7, EpCAM y PROM1 en pacientes con HA respecto a hígados sanos, así como por IHQ, a través del marcaje por HNF1β, KRT7 y EpCAM de las células de la RD. En el estudio funcional se observó que los genes sobreexpresados en la población KRT7+ están implicados en la unión celular (genes de las familias de claudinas e integrinas) en la adhesión y diapedesis de granulocitos, así como en la extravasación de leucocitos. Con el fin de encontrar un modelo animal reproducible de la RD en HA, se comparó su perfil de expresión génica con el obtenido previamente de CPH aisladas de ratones tratados con dieta DDC, donde no se ha observado contribución de las CPH a la regeneración hepática, y con dieta CDE, en la que sí se ha visto una contribución mínima de estas células a generar nuevos hepatocitos. Las células de la RD en la HA presentaron una mayor similitud de genes sobreexpresados con las CPH del modelo DDC.

Conclusiones: Por primera vez se ha realizado un análisis transcriptómico de la RD en la HA. Esta RD se caracteriza por la expresión de marcadores de CPH y genes involucrados en vías relacionadas con el reclutamiento de células inflamatorias. Sin embargo, su perfil sugiere una baja contribución de las CPH a la regeneración hepática. El modelo DDC puede ser de utilidad para entender los mecanismos de regulación de la RD y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a promover la regeneración hepática.

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR, CON/SIN RIBAVIRINA, EN PACIENTES MONOINFECTADOS CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

J. Cabezas^a, F. Gea^b, S. Llerena^a, J.M. Pascasio^c, J. Llaneras^d, M.A. Serra^e, M. Prieto^f, M. Diago^g, C. Fernández-Rodríguez^h, J.L. Callejaⁱ, I. Fernández^j, F. Jorquerá^k, M.C. Londoño^l, J.J. Sánchez Ruano^m, M. Romero^o, R.J. Andradeⁿ, R.M. Morillas^o, J. de la Vega^p, F. Sáez-Royuela^q, J. García-Samaniego^r, J.R. Salcines^s, J.A. Carrión^t, G. Sánchez-Antolín^u, C. López Núñez^v, J.J. Moreno^w, C. Ballesta^x, C. Álvarez Navascués^y, M. Fernández Bermejo^z, J.R. Fernández^l, J. Crespo^a y Registro Hepa-C

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^bHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío,

Sevilla. ^aHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^bHospital Universitario Clínico, Valencia. ^cHospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^dHospital Universitario General, Valencia. ^eHospital Fundación Alcorcón, Madrid. ^fHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^gHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^hComplejo Asistencial Universitario León, León. ⁱHospital Clínic Barcelona. ^jHospital Universitario de Toledo. ^kHospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ^lHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^mHospital Universitario Germans Trias i Pujol, Ciberhèd, Badalona. ⁿHospital Universitario San Agustín, Avilés. ^oHospital Universitario de Burgos, Burgos. ^pHospital Universitario La Paz, Madrid. ^qHospital de Laredo, Cantabria. ^rHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^sHospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^tHospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. ^uHospital General de Segovia, Segovia. ^vHospital de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona. ^wHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^xHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^yHospital Universitario Cruces, Bilbao.

Objetivos: Analizar la efectividad y la seguridad de la combinación de sofosbuvir y ledipasvir en pacientes con una hepatitis crónica por VHC en práctica clínica real.

Métodos: Estudio observacional, ambispectivo, multicéntrico (28 hospitales), que incluye 1.374 pacientes tratados con la combinación sofosbuvir/ledipasvir cuyo inicio del tratamiento se produjo antes de octubre del 2015. Únicamente se incluyeron enfermos infectados por los genotipos 1 y 4. Criterios de exclusión: genotipo 3, coinfestados por VIH, hepatocarcinoma y/o pacientes sometidos a trasplante hepático. Se analizaron variables demográficas, clínicas, virológicas, tipo tratamiento previo, duración del tratamiento y uso concomitante de ribavirina (RBV).

Resultados: Se incluyeron un total de 1.374 pacientes (58,4% varones), con carga viral basal 2.814.110 UI/ml, infectados por genotipo 1 o 4 (385 G1a, 881 G1b, 46 G1 con subtipo indeterminado, 82 G4); la mayoría de pacientes con cirrosis (100 F0-F1; 482 F2-F3; 792 F4), tratados con sofosbuvir y ledipasvir sin RBV (55,5%) o con RBV (44,5%) durante 8 (3,9%), 12 (79,3%) o 24 semanas (16,8%). En 703 casos (51,2%), los pacientes habían recibido tratamiento previo, incluyendo fracasos a triple terapia basada en inhibidores de la proteasa de primera generación (20%). Se produjo una RVS12 en 130 de los 139 pacientes analizables (93,5%) siendo discretamente más baja en los pacientes cirróticos (65/72; 90,2%). Se obtuvo una RVS4 en 377 de los 397 pacientes analizables (94,9%). La RVS4 fue independiente del sexo, grado de fibrosis y tipo de tratamiento previo, incluidos aquellos pacientes tratados con anterioridad con un IP. El único factor predictivo de RVS4 fue el genotipo, siendo inferior la RVS4 en pacientes infectados por el G1a (110/120, 91,6% vs 267/277, 96,3%; p: 0,03). El 2,9% de los pacientes presentaron efectos adversos graves (n = 40) y en 27 pacientes se suspendió el tratamiento (1,9%). En la mayoría de los casos, no se estableció una relación entre la suspensión del tratamiento con un efecto adverso inducido por la medicación.

Conclusiones: Este estudio multicéntrico en práctica real demuestra la extraordinaria efectividad y seguridad de la combinación de sofosbuvir y ledipasvir en pacientes con HCC infectados por el G1 o 4, independientemente del grado de fibrosis o del fracaso a un tratamiento previo.

RESULTADOS DE LA TERAPIA ANTIVIRAL LIBRE DE INTERFERÓN EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS POR VIRUS C TRATADOS EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO. IMPACTO EN LA EXCLUSIÓN DE LA LISTA POR MEJORÍA Y EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE

J.M. Pascasio Acevedo^a, C. Vinaixa Aunes^b, M.T. Ferrer Ríos^c, J. Colmenero^d, A. Rubin Suárez^b, L. Castells Fusté^e,

M.L. Manzano Alonso^f, S. Lorente Pérez^g, M. Testillano Tarrero^h, F.X. Xiol Quinglesⁱ, E. Molina Pérez^j, L. González-Diéguez^k, E. Otón Nieto^l, S. Pascual Bartolomé^m, B. Santos^e, J.I. Herrero Santosⁿ, M. Salcedo Plaza^o, J.L. Montero^o, G. Sánchez Antolín^p, I. Narváez-Rodríguez^q, F. Nogueras^s, A. Giráldez Gallego^c, C. Fernández Carrillo^s, X. Forns^d, M. Prieto Castillo^b y M.C. Londoño^d

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, IBIS, CIBERehd, Sevilla. ^bHospital Universitario y Politécnico La Fe, Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, CIBERehd, Valencia. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, IBIS, CIBERehd, Sevilla. ^dHospital Clínic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^eHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^fHospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid. ^gHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático, Zaragoza. ^hHospital Universitario de Cruces, Servicio de Digestivo-Unidad de Hepatología, Vizcaya. ⁱHospital Universitario de Bellvitge, Servicio de Aparato Digestivo, Barcelona. ^jComplejo Hospitalario Universitario de Santiago, Unidad de Trasplante Abdominal, Santiago de Compostela. ^kHospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo. ^lServicio de Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria, Tenerife. ^mHospital General Universitario, Unidad Hepática, CIBERehd, Alicante. ⁿClinica Universitaria de Navarra, Unidad de Hepatología, CIBERehd, IdiSNA, Pamplona. ^oHospital General Universitario Gregorio Marañón, Unidad de Trasplante Hepático, CIBERehd, Madrid. ^pHospital Universitario Reina Sofía, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Córdoba. ^qHospital Universitario Río Ortega, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Valladolid. ^rHospital Universitario Infanta Cristina, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid. ^sHospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Aparato Digestivo, Granada. ^tHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Servicio de Digestivo, Hepatología, IDIPHM, Madrid.

Introducción: La reinfección del injerto por el virus C (VHC) tras el trasplante hepático (TH) es prácticamente universal. El tratamiento de los pacientes cirróticos en lista de TH con interferón (IFN) y ribavirina (RBV) ha tenido baja aplicabilidad y eficacia muy limitada. Existe poca información acerca de la eficacia y del posible beneficio de la terapia libre de IFN en esta población.

Objetivos y métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo, realizado mediante la recogida de datos de 18 hospitales españoles. Los objetivos del estudio fueron: 1) analizar la eficacia del tratamiento con diferentes combinaciones de antivirales de acción directa (AADs), libres de IFN pacientes cirróticos por VHC tratados en lista de TH; 2) valorar la tasa de reinfección del injerto tras el TH; 3) evaluar el impacto en cuanto a exclusión de la lista por mejoría. No se incluyeron los pacientes que continuaron el tratamiento antiviral tras el TH.

Resultados: 235 pacientes (220 en lista de primer TH y 15 para retrasplante), 79% hombres, de 56 (28-70) años, 76% genotipo (G) 1 (49% 1b), 15% G3 y 9% G4. El 47% eran no respondedores (NR) a interferón pegilado (IFN-PEG)+RBV y el 12% a combinaciones que incluían un AAD. La indicación de TH fue hepatocarcinoma (HCC) en 109 (46%), la clase de Child-Pugh fue A (35%)/B(42%)/C(15%) y el MELD de 13 (6-31). El 69% habían presentado descompensación. Los tratamientos aplicados fueron: SOF+RBV 45 (19%), SOF+Daclatasvir (DCV) ± RBV 111 (47%; 22% con RBV), SOF+Simeprevir (SMV) ± RBV 44 (29%; 10% con RBV), SOF-Ledipasvir (LDV) ± RBV 30 (13%, 10% con RBV), Combo 3D ± RBV 4 (2%) y 2D+RBV 1 (0,4%). La respuesta virológica (RV) global fue: 157/226 (70%, S4), 173/201 (86%, S8), RVFinal 218/222 (98%), RVS4 173/201 (96%) y RVS12 140/177 (79%). La combinación de 2 AADs ± RBV mostró RV del 100% en S8, RVFinal

99% (219/221), RVS4 89% (143/161) y RVS12 83% (113/136), con una tasa de recaídas del 9% (14/149). Estos resultados fueron claramente inferiores con SOF+RBV (RVS12 27/41 -66%) con una tasa de recaídas del 32%. De 98 pacientes que llegaron al TH, 92 (94%) tuvieron carga VHC (-) (66/67 -99% de los tratados con 2 AADs) y de ellos tuvieron RVS4, 73/79 (93%) (50/54 -93% con 2 AADs) y RVS12, 54/61 (88%) (33/36 -92% con 2 AADs), con tasas de recaídas del 23% (7/30) con SOF+RBV y del 1% (2/54) con 2 ADDs. De los 220 pacientes en lista para primer TH, 21/220 (10%) de la cohorte global y 21/106 (20%) de los pacientes sin HCC fueron excluidos de la lista de TH por mejoría. Hubo 6 fallecimientos durante el tratamiento (2 no relacionadas con la enfermedad hepática) y 2 tras el TH.

Conclusiones: La combinación de 2 AADs mostró alta eficacia en los pacientes con cirrosis en lista de TH (RVS12 92%). Casi el 100% de los pacientes llegaron al TH con carga VHC (-) y de ellos sólo el 1% presentaron recidiva del VHC post-TH. El 10% de los pacientes en lista para primer TH (20% de los pacientes sin HCC) pudieron ser retirados de la lista de TH por mejoría. Se presentarán resultados actualizados en el Congreso.

VALIDACIÓN DE MÉTODOS NO INVASIVOS PARA LA DETECCIÓN DE FIBROSIS AVANZADA EN PACIENTES EGHNA EN ESPAÑA

R. Gallego Durán^a, R. Aller de la Fuente^b, H. Pastor Ramírez^c, C. García-Monzón^d, J. Bañales^e, M.T. Arias Loste^f, E. Vilar Gómez^a, V. Aguilar Urbano^g, M. García Torres^h, J.L. Callejaⁱ, J.L. Olcoz^j, J. Salmerón^k, M. Prieto^l, J. García-Samaniego^m, M. Diagoⁿ, J. Ampuero Herrojo^a, M. Fernández Bermejo^o, J. Gómez Camarero^o, R. Andrade^p, P. Estévez^q, C. Fernández^r, L. Grande^s, J.M. Moreno Planas^t, M. Maraver^u, A. Albillas^v y M. Romero Gómez^a

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), UGC Enfermedades Digestivas, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, CIBERehd, Sevilla. ^bHospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ^cInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), UGC Enfermedades Digestivas Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla. ^dHospital Universitario Santa Cristina, Madrid. ^eHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^fHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^gHospital Costa del Sol, Marbella, Málaga. ^hHospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. ⁱHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^jHospital de León, León. ^kHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^lHospital Universitario La Fe, Unidad de Hepatología, Valencia. ^mHospital Universitario La Paz, Madrid. ⁿHospital General Universitario de Valencia, Valencia. ^oHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^pHospital Universitario de Burgos, Burgos. ^rHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^qComplejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo. ^tHospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^sHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^uComplejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. ^vHospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^vHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Objetivos: Comparar la utilidad de varios métodos no invasivos (NAFLD Fibrosis Score y FIB-4) en la predicción de fibrosis avanzada en pacientes EGHNA en España.

Métodos: El Registro nacional HEPAmet, perteneciente a la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), es una base de datos monitorizada que incluye pacientes españoles biopsiados que cumplen al menos 2 de los 4 criterios de inclusión (esteatosis definida mediante ecografía, ALT o AST por encima del límite superior de la normalidad, HOMA-IR > 4 o presencia de características del síndrome metabólico definido según los criterios ATPIII). Se reco-

gieron características demográficas, antropométricas, analíticas, enfermedades y medicación concomitante, datos de ecografía, elastografía transitoria y anatopatológicos y se analizaron usando el software estadístico SPSSv22. La histología fue evaluada utilizando la escala de Kleiner, y se determinó la capacidad predictiva de NAFLD Fibrosis Score (NFS) y FIB-4 para la detección de fibrosis avanzada (F3-F4) empleándose el área bajo la curva (AUROC).

Resultados: Se incluyeron 693 pacientes, de los cuales el 42,6% (295/693) eran hombres, edad media de la cohorte fue 47,4±12 años. El 53% (367/693) presentaban síndrome metabólico, el 71,6% (496/693) presentaban sobrepeso u obesidad (IMC > 25 kg/m²) y el 27,3% (188/693) eran diabéticos tipo 2. Se detectó esteatohepatitis mediante biopsia hepática en el 54,8% (380/693) de los pacientes. El 11,5% (80/693) de los pacientes presentaban fibrosis avanzada. El coeficiente de correlación entre NFS y FIB-4 con respecto a la fibrosis avanzada fue 0,33 ($p = 0,000$) y 0,294 ($p = 0,000$) respectivamente. Así mismo, entre FIB-4 y NFS se obtuvo una correlación de 0,554 ($p = 0,000$). Ambos métodos alcanzaron un AUROC similar, NAFLD Fibrosis Score (AUROC: 0,75 [IC95% 0,69-0,81]) y FIB-4 (AUROC: 0,74 [IC95% 0,67-0,81]). El VPN para el punto de corte de FIB-4 = 1,45 fue 93,7% (536/572) y para NFS = -1,45 fue 95% (363/382). Sin embargo, utilizando los puntos de corte FIB-4 = 3,25 y NFS = 0,67 se obtuvieron VPP de 58,8% (10/180) y 34,6% (27/100) respectivamente.

Conclusiones: Ambos modelos mostraron similar eficacia diagnóstica para predecir fibrosis avanzada. En ambos métodos, la utilización de puntos de corte con baja probabilidad de fibrosis avanzada permite clasificar correctamente a los pacientes, sin embargo, el empleo de puntos de cortes con alta probabilidad de fibrosis marcada, mostró pobre eficacia diagnóstica, debido en parte a la baja prevalencia de fibrosis avanzada en nuestra cohorte.

INCIDENCIA DE RETROMBOSIS EN PACIENTES CON TROMBOSIS PORTAL NO CIRRÓTICA NO TUMORAL. ESTUDIO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL

A. Baiges^a, B. Procopet^a, G. Silva-Junior^a, E. Llop^b, A. Darnell^c, F. Turón^a, A. García-Criado^c, J.L. Calleja^b, V. Hernández-Gea^{a,d}, J. Bosch^{a,d}, J.C. García-Pagán^{a,d} y Grupo REHEVASC^e

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^cServicio de Radiología, CDI, Hospital Clínic de Barcelona. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^eRegistro Enfermedades HEpáticas VASCulares.

Introducción: De los pacientes con trombosis portal no cirrótica no tumoral (TPNCNT) en un tercio se identifica un factor trombogénico sistémico como factor etiológico, en un tercio un factor local y el tercio restante se considera idiopática. Si hay una condición protrombótica subyacente o antecedentes de trombosis previa o de isquemia intestinal grave o historia familiar de trombosis se recomienda anticoagulación indefinida (ACO) para prevenir la retrombosis. Sin embargo, los datos sobre la eficacia de esta actitud, el riesgo de retrombosis en pacientes sin ACO y su relación con la etiología subyacente son escasos.

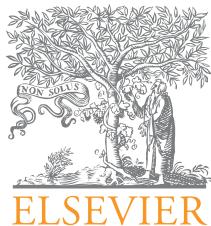
Objetivos: Para evaluar estos datos se ha realizado el presente estudio en una cohorte de pacientes con TPNCNT del registro REHEVASC seguidos prospectivamente con angiotAC o angio-RNM para evaluar retrombosis del eje esplenoportal, definida como aparición de trombosis en un segmento previamente no afectado.

Resultados: Se incluyeron 108 pacientes con TPNCNT. En 39 existía un factor trombogénico sistémico (29 neoplasias mieloproliferativas (NMP) y 10 con factor protrombótico (PROT): 7 de ellos no

recibían ACO por diversos motivos), en 35 sólo existía un factor local y 34 fueron idiopáticos. Doce de los 69 pacientes con TPNCNT local/idiopática recibían ACO por trombosis grave con isquemia intestinal ($n = 9$) o previos episodios de retrombosis ($n = 3$). Durante el seguimiento, catorce pacientes (13%) presentaron retrombosis. La probabilidad actuarial fue de 2, 6 y 12% a 1, 2 y 5 años. Ninguno de los 12 pacientes con TPNCNT idiopática/local recibien-

do ACO desarrolló retrombosis mientras que ello aconteció en 11 de 57 (19,2%) que no la recibieron. Tres pacientes con NMP (10%) y ninguno de los PROT retrombosaron.

Conclusiones: La retrombosis en pacientes con TPNCNT idiopática/local no es infrecuente. Ello hace replantear la actitud de sólo anticoagular por un período de tiempo limitado y la necesidad de identificar factores de riesgo de retrombosis en estos pacientes.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

Sesión Oral 6

Moderadores: Javier Fernández Castroagudín (Santiago de Compostela) y Diego Rincón (Madrid)

EFICACIA Y SEGURIDAD EN PRÁCTICA CLÍNICA DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL ORAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES CON HEPATITIS C: EXPERIENCIA DEL REGISTRO HEPATIC

I. Fernández^a, M.C. Londoño^b, R. Muñoz Gómez^a, J.M. Pascasio^c, C. Baliellas^d, N. Polanco^e, N. Esforzado^f, M. Prieto^g, L. Castells^h, J. Crespoⁱ, J.L. Calleja^j, F. Gea^k y X. Forns^l

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^bUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona. ^cUCG Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS, CIBEREHD, Sevilla. ^dServicio de Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. ^eServicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^fServicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona. ^gUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. ^hServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona.

ⁱServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^jServicio de Aparato Digestivo, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^kServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^lUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona.

Introducción: Aproximadamente el 5-15% de los pacientes sometidos a un trasplante renal (TR) están infectados por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección crónica por el VHC incrementa la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El desarrollo de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) para tratar la hepatitis C, con un mejor perfil de efectos adversos que el interferón, supone una oportunidad para tratar a pacientes con TR infectados por el VHC.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio fue evaluar en práctica clínica real la eficacia y seguridad de los AAD para la hepatitis C en pacientes con TR. Los objetivos secundarios fueron: (1) analizar posibles cambios del nivel en sangre de los fármacos inmunosupresores (IS), (2) evaluar la repercusión en la función renal.

Métodos: HepatiC es un registro multicéntrico de la AEEH que incluye pacientes con VHC tratados con AAD. Se han seleccionado 74 pacientes con TR e infección crónica por VHC tratados con regímenes de AAD libres de interferón. Se han analizado variables clínicas, analítica y estadio de fibrosis (biopsia hepática/fibroscan). Se han investigado datos de eficacia (respuesta virológica sostenida -RVS- semana 12 postratamiento) y tolerabilidad. Además, se ha evaluado la función renal (aclaramiento de creatinina y/o MDRD-4), niveles de fármacos inmunosupresores y modificación de la dosis.

Resultados: La edad media de los pacientes fue 54 años (27-74); 62% hombres. El 85% estaba infectado por el genotipo 1 y el resto por los genotipos 3 (7%), 4 (7%) y 5 (1%). El 13,5% tenía fibrosis F3 y el 51% F4. El 21% de los pacientes cirróticos estaban descompensados (6 pacientes CP-B y 1 CP-C). La media del MELD fue 13 (7-32). El 9% tenía ascitis en el momento del tratamiento. El 31% de los pacientes eran portadores de un trasplante hepático. Se detectó algún grado de insuficiencia renal en el 63% de pacientes. El 26% había sido tratado previamente al TR con interferón y ribavirina (R). Los tratamientos utilizados fueron: SOF/LDV ± R (n = 37), SOF/DCV ± R (n = 15), SOF/SIM ± R (n = 6), SOF/R (n = 4), SIM/DCV ± R (n = 7), COMBO 3D (n = 4), COMBO 2D (n = 1). El 39% de los pacientes recibió R. De los 74 pacientes existen datos de SVR12 en 31. A la espera de los datos completos, la RVS12 global fue del 96,7%. En cuanto a seguridad, 2 pacientes con RBV sufrieron anemia grado 3 y 7 hiperbilirrubinemia grado 3-4. Un paciente sufrió rechazo del injerto. Ningún paciente requirió interrupción precoz por EA. Fue necesario incrementar la dosis de IS en el 44,5% de pacientes y reducirla en el 11%. La función renal permaneció estable durante el tratamiento antiviral en la mayor parte de pacientes.

Conclusiones: Los primeros datos en práctica clínica real muestran que los nuevos AAD para la hepatitis C son eficaces y seguros en pacientes con TR. El incremento de la dosis del tratamiento IS fue frecuente en nuestro estudio. Se presentarán los datos completos de SVR12 en la próxima reunión de la AEEH.

EXPERIENCIA MULTICÉNTRICA CON LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR, CON O SIN RIBAVIRINA, EN EL TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA DE LA HEPATITIS C TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA

M. Prieto^a, I. Fernández^b, M.C. Londoño^c, M. Abradelo^d, J.M. Pascasio^e, F. Gea^f, D. Rincón^g, V. Cuervas-Mons^h, G. Crespo^c, J.L. Monteroⁱ, V. Hontangas^j, C. Ballesta^k, J.M. Sousa^l, M. García^f, S. Pascual^m, J.A. Ponsⁿ, L. Castellsⁿ, M. Testillano^o, M. Jiménez^p, A. Otero^q, E. Molina^r, A. González^s, F. Nogueras^t, L. González-Díéguez^u, S. Lorente^v, G. Sánchez-Antolín^w, J.I. Herrero^x y F. Casafont^y

^aHospital Universitario y Politécnico La Fe, Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, CIBERehd, Valencia. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

^cHospital Clínic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^dHospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Unidad de Trasplantes Abdominales, Madrid. ^eHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, IBIS, CIBERehd, Sevilla. ^fHospital Ramón y Cajal, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Madrid.

^gHospital General Universitario Gregorio Marañón, Unidad de Trasplante Hepático, CIBERehd, Madrid. ^hHospital Universitario Puerta de Hierro, Servicio de Medicina Interna y Unidad de Trasplante Hepático, Madrid. ⁱHospital Universitario Reina Sofía, Unidad de Hepatología, CIBERehd, Córdoba. ^jHospital Universitario y Politécnico La Fe, Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, CIBERehd, Valencia. ^kHospital Universitario de Bellvitge, Servicio de Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático, Barcelona.

^lUCG Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS, CIBERHD, Sevilla. ^mUnidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante. ⁿHospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Unidad de Hepatología, Murcia. ^oServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERHD, Barcelona. ^pHospital Universitario Cruces, Servicio de Digestivo, Unidad de Hígado y Trasplante, Vizcaya. ^qHospital Regional Universitario de Málaga, Unidad de Gestión Clínica de Digestivo, Unidad de Hepatología, Málaga. ^rHospital Universitario de A Coruña, Unidad de Trasplante Hepático, A Coruña. ^sHospital Clínico Universitario de Santiago, Unidad de Trasplante Abdominal, Santiago de Compostela. ^tHospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Servicio de Digestivo, Tenerife. ^uHospital Universitario Virgen de las Nieves, Unidad de Hepatología, UGC Digestivo, Granada. ^vHospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo. ^wHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático, Zaragoza. ^xHospital Universitario Río Hortega, Unidad de Hepatología, Unidad de Trasplante Hepático, Valladolid. ^yClinica Universitaria de Navarra, Unidad de Hepatología, CIBERehd, Pamplona. ^zServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: El régimen de ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) en asociación con ribavirina (RBV) ha conseguido una eficacia muy alta en el tratamiento de la recurrencia de la hepatitis C (HC) tras el trasplante hepático en los estudios de registro (SOLAR 1 y 2) pero no existen datos en práctica clínica real en esta población. El objetivo del presente estudio ha sido analizar las condiciones en que se está utilizando LDV/SOF en los pacientes con recidiva de la HC tras el TH en España así como valorar su eficacia en términos de respuesta virológica sostenida (RVS).

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes con recidiva de la HC que han iniciado tratamiento con LDV/SOF en 23 centros de TH de nuestro país desde el 1-4-2015 hasta el 31-10-15.

Resultados: Se han incluido 381 pacientes con las siguientes características basales: edad 62 años (31-81), varones 69%, genotipo 1 (n = 342, 90,5%; 1b - 72%)/4 (n = 24 - 6,3%)/3 (n = 12, 3%), IL28

CT/TT (75%), tratamiento previo (45%, IFN-peg + RBV 81%), coinfeción VIH (3%), recidiva colestásica grave (2%). La distribución por grado de fibrosis fue: F0-F1 (28,5%), F2 (21%), F3 (19%) y F4 (31%). En los pacientes con cirrosis, la mediana de MELD fue 9 (6-27) y 21% estaban descompensados (CPT B-C). La duración del tratamiento con LDV/SOF fue 8 (n = 1), 12 (n = 280, 73%) o 24 semanas (n = 100, 26%), siendo la pauta de 24 semanas más frecuente en pacientes con F4 que en aquellos con F0-F3 (48% vs 17%, p < 0,0001). Se utilizó RBV en 264 pacientes (69%), siendo la proporción más alta en pautas de 12 semanas que en las de 24 semanas (74,6% vs 55%, p = 0,0004). No existió asociación entre la utilización de RBV y el grado de fibrosis. La dosis inicial de RBV fue 800 mg/día (400-1800), reduciéndose en 33,5% de los pacientes e interrumpiéndose definitivamente en 6,4%. El tratamiento con LDV/SOF se interrumpió precozmente en 4 pacientes, todos por efectos adversos. El tratamiento previsto se ha completado en 61% de los pacientes. La tasa de respuesta virológica rápida fue 61%. Ha habido 4 fracasos virológicos: 2 interrupciones tempranas del tratamiento (a los 3 días y 5 meses, respectivamente), 1 ausencia de negativización de la carga viral durante el tratamiento y 1 recidiva post-tratamiento. En el análisis por intención de tratar, la tasa de RVS4 ha sido 96,5% (109/113) y la RVS12 93,4% (54/58). Ha habido dos fallecimientos, ambos en pacientes con cirrosis del injerto.

Conclusiones: Los resultados preliminares de este estudio multicéntrico sugieren que la eficacia de LDV/SOF en práctica clínica real en pacientes con recidiva de la HC tras el TH es muy alta, en la línea de lo observado en los estudios de registro, a pesar de que una proporción significativa de los pacientes no recibieron ribavirina. Se expondrán datos actualizados de RVS12 en el congreso de la AEEH.

LA PRINCIPAL CAUSA DE DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) FUERA DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO ES LA CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA NO CONOCIDA. ANÁLISIS DE 686 CASOS EN 74 CENTROS

C. Rodríguez de Lope^a, M. Reig^b, A. Matilla^c, M.T. Ferrer^d, E. Dueñas^e, B. Minguez^f, J.F. Castroagudín^g, I. Ortiz^h, S. Pascualⁱ, J.L. Lledó^j, A. Gallego^k, J.I. Arenas^l, C. Aracil^m, M. Fornéⁿ, C. Muñoz^o, F. Pons^o, M. Sala^p, M. Iñarribaegui^q, M. Martín-Llahí^r, V. Andreu^s, C. Garre^t, P. Rendón^u, J. Fuentes^v, J. Crespo^a, M. Rodríguez^w, J. Bruijx^b y M. Varela^w

^aHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^bBCLC Group, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^cHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^dHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^eHospital Universitario de Bellvitge, Servicio de Aparato Digestivo, Barcelona. ^fHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^gHospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. ^hHospital Universitario Doctor Peset, Valencia. ⁱHospital General Universitario de Alicante. ^jHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^kHospital Santa Creu i Sant Pau, Servicio de Digestivo, Barcelona. ^lHospital de Donostia, San Sebastián. ^mHospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida.

ⁿHospital Universitario Mutua de Terrassa Barcelona. ^oHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^pHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ^qHospital Universitario Germans Trias i Pujol, Ciberhd, Badalona. ^rClinica Universitaria de Navarra, Pamplona. ^sHospital Moisés Broggi, Sant Joan Despí. ^tHospital de Viladecans, Barcelona. ^uHospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ^vHospital Puerta del Mar, Cádiz. ^wHospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^xHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: En España, según los datos previos, el 53% de los casos de CHC se diagnostica fuera de los programas de cribado

[Med Clin (Barc). 2010;134:569-7]. Ello conlleva menor supervivencia porque los pacientes se diagnostican en estadio más avanzado y con menor oportunidad de tratamiento curativo. El objetivo del presente estudio es evaluar la situación actual y analizar las causas del diagnóstico del CHC fuera del cribado.

Métodos: Recogida prospectiva multicéntrica a través del Registro-HCC de la AEEH de los datos demográficos y clínicos de pacientes consecutivos con diagnóstico de tumor primario hepático.

Resultados: Entre Oct-14 y Ene-15, 74 centros registraron 686 nuevos casos de carcinoma hepatocelular. Las características de los pacientes fueron: varones 82%; edad 67 años; cirrosis 87%. Las principales etiologías fueron: alcohol 35%, VHC 30%, VHC + alcohol 15%, EHGNA 6%; Child-Pugh 6 (5-13); número de nódulos 1 (1-20); tamaño 3 cm (1-24); invasión vascular 18%; diseminación extrahepática 8%. Estadio BCLC: 0: 11%, A: 43%, B: 19%, C: 16% y D: 11%. Tratamientos iniciales: TACE (23%), ablación percutánea (22%), resección (11%), sorafenib (11%). El 10% (n = 67) se evaluó para TH. Se diagnosticaron fuera de cribado 356 pacientes (53%), 21 (6%) con hepatopatía crónica conocida sin diagnóstico de cirrosis. En 269 (76%) el diagnóstico fue casual o a la vez que la hepatopatía y en 63 (18%) con cirrosis conocida, hubo mala adherencia al seguimiento. Los pacientes diagnosticados fuera de cribado presentaban estadio BCLC más avanzado ($p < 0,001$), más invasión vascular ($p < 0,001$), más diseminación extrahepática ($p < 0,001$), mayor tamaño tumoral (53 vs 29 mm, $p < 0,001$), menos indicación de tratamientos radicales ($p < 0,001$), y menos evaluación para TH ($p = 0,039$). Eran más frecuentemente varones ($p < 0,001$), con etiología alcohólica ($p < 0,001$) y consumo activo de alcohol ($p < 0,001$). Entre los pacientes diagnosticados en cribado (n = 316), 221 eran estadio BCLC 0-A (considerado éxito de cribado) y otros 90 BCLC B, C o D (considerado fallo de cribado). El grupo de fallo del cribado presentó mayor proporción de varones ($p = 0,007$) y de consumo de alcohol ($p = 0,045$), sin diferencias en etiología, edad, IMC, Child-Pugh, MELD, raza, o centros reportando > 15 vs < 15 pacientes.

Conclusiones: La proporción de pacientes con CHC diagnosticado fuera de cribado en España no ha cambiado. La causa principal es la ausencia de diagnóstico previo de hepatopatía. Estos pacientes son principalmente varones con consumo de alcohol activo. La detección de hepatopatía en población asintomática y la mejora de la adherencia a los programas de cribado, especialmente en consumidores de alcohol, son los principales aspectos a mejorar en la detección precoz del CHC.

EL ANTICOAGULANTE ORAL DIRECTO RIVAROXABÁN REDUCE LA PRESIÓN PORTAL EN RATAS CIRRÓTICAS MEDIANTE LA DESACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS ESTRELLADAS Y REDUCCIÓN DE LA MICROTROMBOSIS HEPÁTICA

M. Vilaseca Barceló^{a,b}, C.I. López Sanjurjo^a, E. Lafoz^{a,b}, H. García-Calderó^a, O. García-Irigoyen^{c,d}, M. Ávila^{c,d}, J.C. Reverte^e, J. Bosch^{a,b}, V. Hernández-Gea^a, J. Gracia-Sancho^{a,b} y J.C. García-Pagán^{a,b}

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS, Hospital Clínic, CIBEREHD, Barcelona. ^bUniversidad de Barcelona, Facultad de Medicina Campus Clínic, Barcelona. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ^dCentro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), División de Hepatología y Terapia Génica, Universidad de Navarra, Pamplona. ^eDepartamento de Hemoterapia y Hemostasis, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción y objetivos: El aumento de la resistencia intrahepática (IHR) es el factor determinante en el desarrollo de la hipertensión portal, la principal complicación de la cirrosis. Las células hepáticas estrelladas (HSC) son las principales células que, al acti-

varse, contribuyen a aumentar la IHR debido a su capacidad contrátil y fibrogénica. La generación de trombina y de Factor Xa puede estar aumentada en pacientes con cirrosis. Estos podrían favorecer el desarrollo de microtrombosis en la microcirculación hepática y favorecer la activación de las HSC. Este estudio investiga los efectos del anticoagulante oral rivaroxabán en la hemodinámica hepática y sistémica, fibrosis y microtrombosis hepática en dos modelos de cirrosis (CCl4 y tioacetamida).

Métodos: Ratones cirróticos por CCl4 y TAA se trataron con rivaroxabán (RVXB: 20 mg/kg/día p.o.) o su vehículo durante 2 semanas. Se analizó la hemodinámica hepática y sistémica in vivo, el fenotipo de las HSC con la expresión proteica de a-SMA y desmina (IHQ, WB y IF) y con la expresión génica de a-SMA, pdgfrβ, col1a1, col1a2, timp1 y timp2 (qPCR), el grado de fibrosis hepática (Sirius Red, contenido de hidroxiprolina y WB de colágeno) y el grado de microtrombosis hepática por expresión de fibrinógeno/fibrina (IHQ o WB).

Resultados: RVXB disminuyó significativamente la presión portal (PP) en ratas cirróticas por CCl4 ($11,1 \pm 2,2$ vs $13,3 \pm 2,5$ mmHg; -16%) sin afectar al flujo portal (PBF) sugiriendo que este efecto se produce por un descenso en la IHR (-19% ; aunque no alcanzó la significación estadística). No identificamos cambios significativos en la cuantificación de la fibrosis evaluada por Sirius Red, aunque hubo una tendencia en la reducción de contenido de hidroxiprolina (-22% ; $p = 0,12$). Sin embargo, RVXB disminuyó significativamente la expresión proteica de a-SMA (-42% ; $p = 0,05$) y desmina (-38% ; $p = 0,02$), pero no la expresión génica de a-SMA (-18% ; $p = 0,56$). RVXB disminuyó de forma significativa la expresión hepática de fibrina (-44% ; $p = 0,03$). RVXB también redujo de forma significativa la PP en ratas cirróticas por TAA ($12,8 \pm 1,5$ vs $16,8 \pm 1,9$ mmHg; -24%) sin afectar el PBF sugiriendo una disminución en la IHR (-23% ; aunque sin alcanzar significación estadística). Tampoco vimos cambios en la cuantificación de fibra evaluada por Sirius Red, aunque sí en el contenido de colágeno (-14% ; $p = 0,03$). RVXB redujo la expresión proteica de a-SMA (-43% ; $p = 0,07$) y la expresión génica de los marcadores de activación de las HSC: a-SMA (-56% ; $p = 0,23$), pdgfrβ (-70% ; $p = 0,08$), col1a1 (-45% ; $p = 0,09$), col1a2 (-42% ; $p = 0,02$), timp1 (-38% ; $p = 0,02$) y timp2 (-78% ; $p = 0,07$). RVXB redujo de forma marcada la expresión de fibrina (-35% ; $p = 0,07$).

Conclusiones: Rivaroxabán disminuye la PP en 2 modelos experimentales de cirrosis principalmente debido a la desactivación de las HSC y a una menor microtrombosis hepática. Estos datos apoyan investigar el potencial de RVXB como tratamiento para la hipertensión portal y cirrosis.

LA INTENSIDAD DEL TRATAMIENTO CON DIÁLISIS DE ALBÚMINA INFUYE EN LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA AGUDIZADA. RESULTADOS DE UN METANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES

L. Ibáñez-Samaniego^a, C. Olmedo^b, M. Pavesi^c, J. Torner^c, M.V. Catalina^{a,d}, A. Albillor^{d,e}, A. Parés^f, H. Schmidt^g, R. Jalan^h, R. Moreauⁱ, V. Arroyo^j y R. Bañares^{a,d}

^aHospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Unidad de Hepatología, Madrid. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. ^cConsorcio CLIF. ^dCIBEREhd, Instituto de Salud Carlos III. ^eHospital Ramón y Cajal, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Madrid. ^fHospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona. ^gUnidad de Trasplante, Universitätsklinikum Münster. ^hUniversity College London, Royal Free Hospital. ⁱInserm, Hospital Beaujon, Clichy. ^jHospital Clínic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBEREhd, Barcelona.

Introducción: Varios ensayos clínicos aleatorizados (EC) y metanálisis convencionales no han demostrado un impacto de la terapia con MARS sobre la supervivencia de los pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada (ACLF) ni la existencia de variables aso-

ciadas a la misma. Tampoco se ha evaluado la posible contribución de la intensidad del tratamiento con MARS sobre la supervivencia. El metanálisis de datos individuales permite explorar la existencia de efectos significativos sobre las variables resultado así como determinar variables predictivas independientes.

Objetivos: Analizar mediante un metanálisis de datos individuales la eficacia y seguridad del tratamiento MARS en pacientes con ACLF así como la posible influencia de la intensidad de la terapia.

Métodos: Se invitó a participar a los autores de todos los EC con MARS en pacientes con ACLF. Se reconstruyó retrospectivamente el tipo e intensidad de ACLF. Se identificaron variables de resultado (mortalidad a 30 días, efecto sobre la EH y el SHR), de seguridad y potencialmente influyentes sobre la supervivencia (grado de insuficiencia hepática y de ACLF, intensidad de la terapia con MARS). Se realizó un modelo multivariante de Cox para identificar variables predictivas de supervivencia.

Resultados: Se obtuvo información de 3 de los 4 EC, incluyendo 285 pacientes (95,6% de los incluidos en los EC), recibieron MARS 147 (51,57%). En dos estudios el criterio de inclusión esencial fue la presencia de ACLF (215; 75,4%), en el tercero fue la presencia de EH refractaria (70; 24,6%). La edad mediana (RIQ) fue 48,9 (26,7-78,8) años. La etiología más frecuente fue enólica (214; 75,1%). La mediana de la puntuación MELD fue 29,2 (24,4-35,7) puntos. Ciento seis pacientes (37,2%) tenían EH grave III o IV y 104 (36,5%) SHR. Presentaron fracaso de 3 o más órganos el 30,9%. La mediana de fracaso de órganos fue de 2 (1-3). Recibieron 4 o más sesiones de MARS 73 pacientes (25,6%). No hubo diferencias en las características basales de los grupos (no MARS, < 4 sesiones y > 4 sesiones). Los pacientes con EH grave que recibieron MARS presentaron más frecuentemente resolución de la EH al día 4 (OR: 0,63 IC95% 0,42-0,97). La supervivencia global fue similar entre pacientes con y sin tratamiento MARS. Sin embargo, los pacientes que recibieron 4 o más sesiones tuvieron mejor supervivencia a 30 días que el resto de los pacientes (Breslow 4,6, $p = 0,032$). En el análisis multivariante, la edad (HR 1,03 IC95% 1,01-1,05), el MELD (HR 1,07 IC95% 1,04-1,10) y la intensidad del tratamiento MARS (> 4 sesiones, HR 0,50 IC95% 0,28-0,87) fueron las únicas variables predictivas independientes de supervivencia. La incidencia de efectos adversos entre grupos fue similar, hubo una tendencia a mayor incidencia de coagulopatía en el grupo MARS (7,4% vs 1,9%; $p = 0,10$).

Conclusiones: Una mayor intensidad de tratamiento con MARS puede asociarse a una mejor supervivencia en pacientes con ACLF, lo que puede ser útil en el diseño de futuros estudios.

SOX17 REGULATES CHOLANGIOCYTE DIFFERENTIATION AND ACTS AS A TUMOUR SUPPRESSOR IN CHOLANGIOPAPILLARY CARCINOMA

M. Merino-Azpírate^a, E. Lozano^{a,b,c}, M.J. Perugorria^{a,c,d}, O. Erice^a, A. Santos-Laso^a, R. Jiménez-Agüero^a, A. Lacasta^a, O. Briz^{b,c}, N. Jalan-Sakrikar^e, R.C. Huebert^e, K.M. Thelen^f, S. Gradilone^f, A.M. Aransay^{c,g}, J.L. Lavín^g, M.G. Fernández-Barrena^h, M. Marzoniⁱ, G.J. Gores^e, L. Bujanda^{a,c}, J.J. Marín^{b,c} and J.M. Banales^{a,c,d}

^aDepartment of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián. ^bExperimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Salamanca. ^cNational Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III.

^dIKERBASQUE, Basque Foundation for Science. ^eDivision of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ^fThe Hormel Institute, University of Minnesota, Austin, MN, USA. ^gGenome Analysis Platform, CIC bioGUNE, Bizkaia Technology Park, Zamudio. ^hHepatology Program, CIMA of the

University of Navarra, Pamplona. ⁱDepartment of Gastroenterology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy.

Introduction and objectives: Cholangiocarcinoma (CCA) is a heterogeneous group of malignancies with features of biliary tract differentiation. Incidence is increasing worldwide and these cancers collectively represent the second most common primary liver tumour. CCAs are characterized by genetic and epigenetic alterations that determine their pathogenesis. Hypermethylation of the SOX17 promoter was recently reported in human CCA tumours. SOX17 seems to be a key transcription factor for biliary embryogenesis. Here, we evaluated the role of SOX17 in cholangiocarcinogenesis.

Methods: SOX17 expression and function was evaluated during the differentiation of human induced pluripotent stem cells (iPSC) into cholangiocytes, in the dedifferentiation of normal human cholangiocytes (NHC) and in cholangiocarcinogenesis. Lentiviruses overexpressing or knocking-down SOX17 (Lent-SOX17 and Lent-shRNA-SOX17, respectively) were used. Gene expression arrays were performed.

Results: SOX17 expression is highly induced in the later stages of cholangiocyte differentiation from iPSC, and mediates the acquisition of the biliary markers cytokeratin (CK) 7 and 19, as well as fibronectin. In addition, SOX17 becomes progressively downregulated in NHC over serial cell passages in vitro and this event is associated with cellular senescence; however, experimental SOX17 knocking-down in differentiated NHC decreased the expression of both CK7 and 19 without affecting cellular senescence. SOX17 expression is reduced in CCA cells compared to NHC, as well as in human CCA tissue compared to human gallbladder tissue or NHC. In a murine xenograft model, overexpression of SOX17 in CCA cells decreased their tumorigenic capacity related to increased oxidative stress and apoptosis. Interestingly, overexpression of SOX17 in NHC did not affect their survival. Moreover, SOX17 overexpression inhibited the Wnt/β-catenin-dependent proliferation in CCA cells and was associated with upregulation of biliary epithelial markers and restoration of the primary cilium length. Both Wnt3a and TGFβ1 decreased SOX17 expression in NHC in a DNMT1-dependent manner. Inhibition of DNMT1 in CCA cells with siRNAs or pharmacological drugs upregulated SOX17 expression.

Conclusions: SOX17 regulates the cholangiocyte phenotype and becomes epigenetically downregulated in CCA. SOX17 acts as a tumour suppressor in CCA, and restoration of its expression may have important therapeutic value.

REINGRESO HOSPITALARIO PRECOZ (< 30 DÍAS) EN EL PACIENTE CIRRÓTICO DESCOMPENSADO: INCIDENCIA, IMPACTO EN LA MORTALIDAD Y FACTORES PREDICTORES

B.P. Morales, H. Masnou, R. Bartolí, R.M. Morillas, M. Sala, E. Cabrè, I. Casa y R. Planas

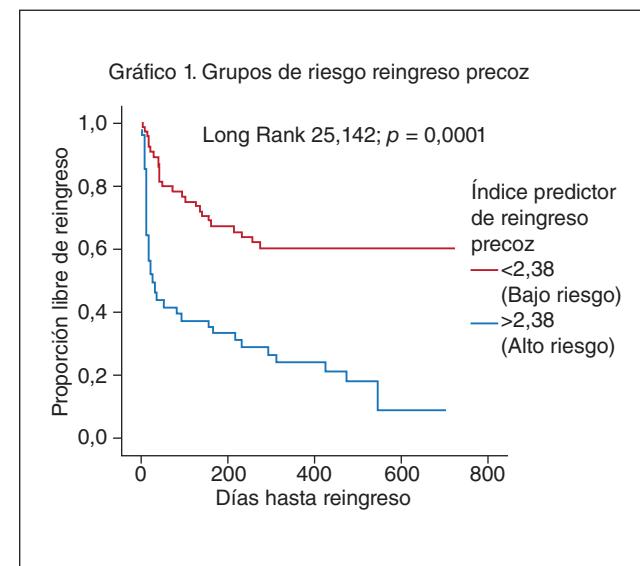
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Unidad de Hepatología, CIBEREHD, Servicio de Aparato Digestivo, Badalona, Barcelona.

Introducción: El reingreso precoz en la cirrosis descompensada es un problema común. Estudiamos su incidencia, el impacto en la mortalidad y los factores predictores del reingreso precoz con la creación de grupos de riesgos.

Métodos: Estudio observacional longitudinal en el que analizamos 112 pacientes cirróticos dados de alta de la Unidad de Hepatología desde enero de 2013 a mayo de 2014 tras ingresar por alguna descompensación. Mediante análisis multivariante se determinaron los factores predictores del reingreso precoz, calculamos un índice predictor del reingreso precoz y evaluamos la asociación entre el reingreso precoz y la mortalidad.

Resultados: La incidencia del reingreso precoz fue del 29,5%. Los factores predictores fueron: género masculino (OR: 3,49; IC95%: 1,22-10,0), Child Pugh C al alta hospitalaria (OR: 4,66; IC95%: 1,46-14,86), índice de Charlson > 7 (OR: 3,57; IC95%: 1,31-9,41) y la hiponatremia (OR: 2,71; IC95%: 1,05-6,96). El índice predictor del reingreso precoz fue de 2,38 que permitió estratificar a los pacientes en grupo de bajo o alto riesgo con reingreso precoz del 21,2 y 78,8%, respectivamente (OR: 0,3; IC95%: 0,23-0,50). La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que reingresaron de manera precoz frente aquellos que no lo hicieron (73 vs 35%) (OR: 4,85; IC95%: 1,98-11,87), siendo este un factor predictor de mortalidad en el análisis multivariante (OR: 4,12; IC95%: 1,33-12,7) junto con la edad > 66 años (OR: 4,62; IC95%: 1,24-17,2), MELD > 12 (OR: 4,14; IC95%: 1,27-13,43) y el carcinoma hepatocelular (OR: 6,60; IC95%: 2,07-21,0).

Conclusiones: El reingreso precoz es frecuente en la cirrosis descompensada, asociándose a mayor mortalidad. El género masculino, la insuficiencia hepática avanzada, un índice de Charlson > 7 y la hiponatremia son factores predictores del reingreso precoz. Estos resultados podrían aplicarse a futuras estrategias para reducir la incidencia del reingreso precoz en esta población.



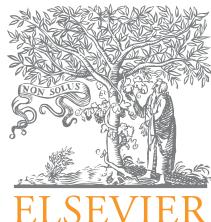
Factores predictores independientes del reingreso precoz

Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p
Género masculino	2,60	1,07-6,29	0,031	3,49	1,22-10,0	0,020
Child Pugh C	4,44	1,64-11,9	0,002	4,66	1,46-14,8	0,009
Índice Charlson ≥ 7	3,92	1,57-9,77	0,002	3,51	1,31-9,41	0,012
Hiponatremia (NA ≤ 135 mmol/L)	3,74	1,59-9,77	0,002	2,71	1,05-6,96	0,038
Cáncer hepatocelular BCLC D	6,82	1,64-28,3	0,003	—	—	—
MELD ≥ 12	2,43	1,05-5,64	0,035	—	—	—
Número de medicamentos al alta ≥ 7	3,37	1,35-8,37	0,007	—	—	—
Ingreso por descompensación en el último año	2,55	1,05-6,22	0,035	—	—	—

Factores predictores independientes de mortalidad

Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p
Edad ≥ 66 años	4,50	2,02-9,98	< 0,0001	4,62	1,24-17,2	0,022
Cáncer hepatocelular	7,50	2,90-19,72	< 0,0001	6,60	2,07-21,0	0,001
Reingreso precoz	4,85	1,98-11,8	< 0,0001	3,53	1,33-12,7	0,014
MELD ≥ 12*	2,0	0,96-4,35	0,062	4,14	1,27-13,43	0,018
Child Pugh C	4,07	1,45-11,69	0,011	—	—	—
Índice Charlson ≥ 7	3,64	1,29-10,27	< 0,0001	—	—	—
IRA durante el ingreso	2,19	1,02-4,67	0,041	—	—	—
Dependencia para las actividades de la vida diaria	4,0	1,42-11,18	0,006	—	—	—
Medicamentos al alta ≥ 7	2,35	1,08-5,08	0,028	—	—	—

*El MELD ≥ 12 se incluyó en el análisis multivariante a pesar de no ser significativo en el análisis univariante, teniendo en cuenta su conocido valor predictivo en la supervivencia de los pacientes cirróticos demostado en diferentes estudios.



PÓSTERS

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

Madrid, 17-19 de febrero de 2016

Moderadoras: Elsa Solá (Barcelona), Marina Berenguer (Valencia) y Carmen Berasain (Pamplona)

Básica

P-1. APICABILIDAD DE LOS MEDIADORES LIPÍDICOS PRO-RESOLUTIVOS A LA MODULACIÓN DEL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO DERIVADO DE LA HIPOXIA Y EL DAÑO LIPOTÓXICO EN HEPATOCITOS PRIMARIOS

B. Rius^a, E. Titos^{a,b}, C. López-Vicario^a, A. Lopategi^a, M. Casulleras^a, J. Alcaraz-Quiles^a, V. García-Alonso^a y J. Clària^{a,b,c}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona.

Cualquier perturbación fisiológica o patológica que interfiera con el normal funcionamiento del retículo endoplásmico (ER) provoca la acumulación de proteínas plegadas incorrectamente, lo que se conoce como la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR). La activación de la UPR induce la transcripción de genes que codifican para factores inflamatorios, chaperonas y autofagia, cuyo objetivo es mitigar los efectos adversos del estrés del ER, y mantener la supervivencia celular. Si este estrés es prolongado y no se puede resolver, las funciones celulares se deterioran y se inicia el proceso apoptótico. Es por este motivo que la resolución del estrés del ER es un proceso primordial para la resolución de la inflamación crónica. En la enfermedad del hígado graso de origen no alcohólico (EHGNA) se ha descrito la activación de la UPR y del estrés del ER en el tejido hepático en respuesta a la hipoxia o a la acumulación de ácidos grasos libres (lipotoxicidad). El objetivo del presente estudio fue investigar si los nuevos mediadores lipídicos pro-resolutivos de la familia de las resolvinas y maresinas son capaces de modular el estrés del ER en el tejido hepático. En primer lugar confirmamos que los ratones obesos con EHGNA mostraban una notable inducción de la AC-9 y del HIF-1a y un aumento de la fosforilación de eif2a y JNK, que son marcadores establecidos de hipoxia y estrés del ER, respectivamente. A continuación, se cultivaron hepatocitos primarios en condiciones de hipoxia (1% O₂) y se observó

la inducción de los sensores del estrés del ER (pIRE1a, peif2a, CHOP y ATF3) y marcadores de autofagia (ATG7 y ATG12). El estrés del ER derivado de la hipoxia se atenuó cuando a estos cultivos de hepatocitos se añadieron concentraciones de resolvinas y maresinas en el rango nanomolar. De los diferentes mediadores pro-resolutivos, la maresina 1 (MaR1) (10-50 nM) resultó ser el compuesto más efectivo en disminuir pIRE1a, peif2a, XBP-1s, pJNK, ATG12 y LC3-II. Por otro lado, la MaR1 también fue efectiva en prevenir la inducción de peif2a, XBP-1s, ATG7, COX-2, ATF3, CHOP, EDEM1 y Erdj4 en hepatocitos primarios sometidos a un modelo de daño lipotóxico (0,5 mM de palmitato). Estos resultados se ampliaron en cortes de hígado de alta precisión (cultivos organotípicos), un modelo óptimo para testar sustancias pro-resolutivas en muestras de tejido que conservan las interacciones celulares y la arquitectura original del hígado, en los cuales la MaR1 mostró su potencial anti-inflamatorio y pro-resolutivo. En conjunto estos resultados demuestran que los mediadores pro-resolutivos, y especialmente la MaR1, son capaces de reducir el estrés del ER y la autofagia en hepatocitos sometidos a hipoxia y daño lipotóxico, previniendo así la progresión hacia el daño irreparable y la muerte celular del hepatocito.

P-2. LA PENTRAXINA-3 PROTEGE CONTRA EL DAÑO HEPÁTICO AGUDO SOBRE CRÓNICO MODULANDO LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y LA REPARACIÓN TISULAR

L. Perea^a, M. Coll^a, D. Rodrigo-Torres^a, D. Blaya^a, J. Altamirano^b, M. Llopis^a, I. Graupera^a, B. Aguilar^a, J. Caballeria^a, P. Ginès^a y P. Sancho-Bru^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bVall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona.

Introducción: La Pentraxina-3 (PTX3) es un componente de la inmunidad innata, liberada en fases agudas y actúa como regulador del sistema inmune. La hepatitis alcohólica (HA) es una entidad con inflamación aguda y severa en el hígado a consecuencia del consumo de alcohol, que puede llevar al fallo multiorgánico conocido

como insuficiencia hepática aguda sobre crónica. El objetivo de este estudio es investigar el papel de PTX3 como modulador de la reparación tisular y la inflamación en condiciones de daño agudo sobre crónico.

Métodos: En pacientes con HA (hepatitis alcohólica), se determinaron los niveles plasmáticos de PTX3 y su expresión génica en hígado, que se confirmó en modelos experimentales. Se bloqueó la expresión de PTX3 in vitro mediante RNA de interferencia y los efectos de PTX3 se evaluaron en cultivos celulares. Finalmente, el efecto de PTX3 se evaluó en un modelo de daño agudo sobre crónico en cultivos ex-vivo y en ratón (CCL4 crónico seguido de administración de LPS). Se determinaron la expresión génica de mediadores inflamatorios y el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos mediante inmunohistoquímica.

Resultados: La expresión génica hepática y los niveles en sangre de PTX3 se encontró aumentada en pacientes con HA grave respecto a HA leve, pacientes cirróticos y sanos. PTX3 correlacionó con parámetros clínicos de gravedad (MELD, ABIC), endotoxemia y mortalidad a corto plazo. La expresión de PTX3 también aumentó en un modelo experimental de daño agudo sobre crónico. En hígado sano, los neutrófilos se identificaron como la población productora de PTX3, y en daño hepático las principales productoras fueron las células estrelladas hepáticas (CEH) seguidas de macrófagos. Se observó que las CEH y los macrófagos en cultivo expresaban PTX3, y que incrementaba en respuesta a sustancias inflamatorias (TNFa, IL1 β , LPS). La inhibición de PTX3 en CEH mediante siRNA redujo la expresión de los marcadores de activación (a-SMA, COL1A1, LOX). Y la estimulación de las CEH con PTX3 promovió la activación de señalización vía ERK y AKT, además del aumento de genes de activación (a-SMA, COL1A1, CTGF) pero no de genes pro-inflamatorios. En un modelo in vivo de daño agudo sobre crónico, el tratamiento con PTX3 redujo fuertemente la expresión de genes pro-inflamatorios (CCL20, IL-1 β , MCP-1), las transaminasas en sangre, y el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos en el hígado.

Conclusiones: PTX3 se encuentra aumentada y correlaciona con aspectos clínicos en pacientes con HA. Las CEH activadas producen y responden a PTX3 participando en la reparación tisular. Los experimentos ex-vivo y el modelo experimental de daño agudo sobre crónico sugieren que PTX3 reduce la respuesta inflamatoria a LPS y disminuye el reclutamiento de células inflamatorias. Estos resultados sugieren que PTX3 sería un nuevo marcador para la HA y tendría un papel protector frente al daño agudo sobre crónico disminuyendo la inflamación.

P-3. IDENTIFICACIÓN DE SIPA1L1 COMO NUEVO MARCADOR SÉRICO DE FIBROSIS HEPÁTICA TEMPRANA EN RATAS CON FIBROSIS EXPERIMENTAL

S. Marfà^a, M. Morales-Ruiz^{a,b}, D. Oró^a, J. Ribera^a, G. Fernández-Varo^{a,b} y W. Jiménez^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona.

^bDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona.

Introducción: La fibrosis hepática es un proceso dinámico caracterizado por la acumulación de proteínas de matriz extracelular en respuesta a un daño crónico. Actualmente, la biopsia hepática, la evaluación de la elasticidad o rigidez hepática y el uso de modelos basados en indicadores clínicos y/o bioquímicos son las técnicas usadas para el estadiaje de la fibrosis. Sin embargo, estos métodos carecen de sensibilidad y especificidad para diagnosticar fibrosis leve o moderada. En este contexto, resulta perentorio identificar nuevos marcadores más sensibles y específicos de fibrogénesis hepática.

Objetivos: Identificar biomarcadores específicos de fibrosis hepática en el proteoma sérico de un modelo experimental de ratas con fibrosis hepática.

Métodos: El estudio se realizó en 130 ratas Wistar; 94 de ellas fueron tratadas con CCL4 y fenobarbital para inducir fibrosis hepática (CH) mientras que las 36 restantes sólo recibieron fenobarbital en solución acuosa y fueron usadas como ratas control (CT). El proteoma sérico se caracterizó mediante la tecnología label-free LC-MS/MS (Thermo LTQ Orbitrap). Concretamente, se analizaron 18 ratas CH que se clasificaron en 3 grupos distintos en función de la severidad de la fibrosis hepática cuantificada previamente por Sirius Red. A su vez, se incluyó en el diseño experimental un grupo de 16 ratas CT. Los fragmentos peptídicos fueron cuantificados e identificados con el programa Progenesis y el algoritmo Mascot, utilizando como referencia la base de datos Swiss-Prot-rat. Finalmente, los resultados fueron validados en un grupo independiente de 76 ratas CH y 20 ratas CT mediante técnicas de inmunoensayo. Para todos los grupos experimentales se evaluaron parámetros bioquímicos de disfunción hepática.

Resultados: El análisis bioinformático (Ingenuity) obtenido a partir de los datos proteómicos mostró claras alteraciones en fibrosis. Concretamente, se observaron cambios en la cascada de coagulación así como variaciones en la señalización de respuesta de fase aguda. Por otro lado, en estudios más avanzados se detectó un mayor número de vías afectadas junto con alteraciones multiorgánicas. Paralelamente, de todas las proteínas identificadas y cuantificadas, se seleccionaron SIPA1L1 y hemopexina como potenciales marcadores séricos relacionados con la fibrogénesis hepática y fueron validadas mediante ELISA. Sólo SIPA1L1 mostró una clara disminución sérica así como una gran precisión a la hora de detectar estudios iniciales de fibrosis hepática (AUROC: 0,904).

Conclusiones: El análisis del proteoma sérico ha permitido la identificación de SIPA1L1 como claro biomarcador de fibrosis hepática temprana en ratas con fibrosis experimental. El posterior análisis en muestras humanas permitirá definir con precisión su significado clínico y utilidad diagnóstica.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF 2012-35979).

P-4. DELTA-LIKE HOMOLOG 1 (DLK1), PROTEÍNA PROFIBROGÉNICA SOBREEXPRESADA EN FIBROSIS HEPÁTICA EN MODELO DE RATA FIBRÓTICA POR CCL4

S. Carvajal^a, V. Reichenbach^a, D. Oró^a, S. Marfà^a, G. Fernández-Varo^{a,b}, S. Lamas^c y W. Jiménez^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona.

^bDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona. ^cLaboratorio Mixto Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)-Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid.

Introducción: Delta-like homolog 1 (DLK1) es una proteína transmembrana que, tras ser proteolizada por ADAM17, es liberada en forma de proteína soluble. Estudios en modelos experimentales de fibrosis hepática muestran que la forma soluble de DLK1 está implicada en el proceso fibrogénico al activar las células hepáticas estrelladas, principales productoras de fibra en daño hepático. Sin embargo se conoce poco acerca de su expresión durante el proceso fibrogénico. El objetivo de este estudio es determinar la expresión de la proteína soluble DLK1 en condiciones fisiológicas y a lo largo de la progresión de la fibrosis hepática en el modelo animal de rata fibrótica.

Métodos: El estudio se llevó a cabo utilizando 50 ratas Wistar macho. 35 fueron inducidas a fibrosis por inhalación de CCL4 duran-

te 16-30 semanas para obtener ratas en las diferentes fases de progresión de la fibrosis hepática, y 15 ratas sanas fueron utilizadas como control. Se recogieron muestras de suero, hígado y otros órganos. Se determinó el nivel de fibrosis hepática mediante tinción Sirius Red, y se evaluaron los parámetros hemodinámicos y los parámetros bioquímicos de función hepática en suero. Se analizó la expresión génica y proteica de DLK1 y de factores profibrogénicos y proinflamatorios en los diferentes tejidos de rata recolectados, mediante Real-Time PCR y Western Blot respectivamente. Asimismo, se determinaron los niveles séricos de DLK1 mediante ELISA.

Resultados: Se clasificaron las ratas en 4 grupos en función del contenido hepático de fibra: 1) ratas control, 2) ratas con fibrosis moderada, 3) ratas con fibrosis grave y 4) ratas cirróticas. Los parámetros hemodinámicos y bioquímicos confirmaron el empeoramiento progresivo de la función hepática al avanzar la fibrosis hepática en estos animales. Se observó un incremento progresivo de la expresión génica de DLK1 en hígado, aumentando 90 veces en los cirróticos respecto a los controles, sin embargo no se observaron cambios en la expresión de DLK1 en el resto de órganos analizados (corazón, riñón, pulmón, cerebro, aorta y bazo). Se observó también un aumento progresivo de proteína DLK1 en hígado al avanzar la fibrosis. La expresión proteica de DLK1 en los hígados evoluciona de manera paralela a la expresión de otros factores profibrogénicos (AlI y TGF- β). Además, se determinó que los niveles circulantes de DLK1 estaban incrementados en el suero de animales con fibrosis y cirrosis, existiendo una estrecha relación entre la intensidad de la fibrosis hepática y los niveles circulantes de DLK1.

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran que la expresión de DLK1 está estrechamente relacionada con la severidad de la fibrosis hepática, y que el aumento de expresión de DLK1 en hígado da lugar a un incremento de la proteína soluble, que actúa como factor profibrogénico en el proceso de la fibrosis hepática.

Agradecimiento: Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2012-35979).

P-5. EL INFLAMASOMA NLRP3 EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA. MODULACIÓN POR MEDIADORES LIPÍDICOS DE RESOLUCIÓN

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

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona.

El inflamasoma es un complejo multiproteico que promueve la maduración de pro-interleucina (IL)-1beta e IL-18, mediante el procesamiento proteolítico mediado por caspasa-1. Aunque existe una gran variedad de inflamasomas que se activan en respuesta a diferentes estímulos, el más estudiado y de mayor interés es el inflamasoma NLRP-3, formado por NLRP-3, ASC y caspasa-1. Este inflamasoma se expresa en células inmunes, mayormente macrófagos, pero también en otras células, incluso epiteliales. En nuestro laboratorio hemos observado recientemente que el inflamasoma juega un papel esencial en la propagación y cronicidad del componente inflamatorio existente en un amplio espectro de las enfermedades hepáticas. En este sentido hemos observado un distinto grado de activación del inflamasoma NLRP3, ASC y caspasa-1 en leucocitos polimorfonucleares y monocitos circulantes procedentes de pacientes con enfermedad hepática crónica dependiendo de su grado de descompensación y de la presencia o no de fallo hepático agudo sobre crónico. También hemos observado diferencias en la expresión de los componentes del inflamasoma in vivo en un modelo experimental de enfermedad hepática por hígado graso de ori-

geno no alcohólico e in vitro en hepatocitos primarios sometidos a un modelo de hipoxia. Con el objetivo de proponer una nueva estrategia de modulación del componente inflamatorio en las enfermedades hepáticas crónicas, en el presente estudio investigamos la posibilidad de desactivar el inflamasoma mediante mediadores lipídicos anti-inflamatorios y pro-resolutivos. Para ello, exploramos el efecto de la resolvina D1 (RvD1) y la RvD2 a nivel in vitro, en macrófagos derivados de medula ósea expuestos a LPS y ATP, modelo clásico de activación del inflamasoma NLRP3, e in vivo, en un modelo de peritonitis inducida por zimósano. Los resultados obtenidos indican que ambas moléculas (RvD1 y RvD2) son capaces de modular la expresión de componentes del inflamasoma NLRP3, resultando en una disminución de la expresión de IL-1beta tanto a nivel de RNA como de proteína. De manera similar, RvD1 y RvD2 atenuaron la activación del inflamasoma in vitro en respuesta a LPS y ácido palmítico. Igualmente, RvD1 y RvD2 disminuyeron la expresión de NLRP3 y de ASC en macrófagos intra-peritoneales, mientras que aumentó la expresión de caspasa-1 en la primera fase de este proceso inflamatorio. Como consecuencia, se redujo en estos macrófagos la secreción de IL-1beta. Otros genes inflamatorios, como MCP-1, aparecieron reducidos; mientras que los marcadores de macrófagos resolutivos M2 como Arg1, CD206 y Ym1 aparecieron sobre-expresados con el tratamiento con RvD1 y RvD2. En su conjunto, los resultados del presente estudio proporcionan los primeros datos que indican que es posible regular tanto en células inmunes como en células hepáticas, el inflamasoma mediante el uso de mediadores lipídicos pro-resolutivos.

P-6. DIFERENCIACIÓN DIRECTA DE CÉLULAS MADRE PLURIPOENTES (iPSC) HUMANAS A CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS

M. Coll^a, L. Perea^a, R. Boon^b, D. Rodrigo-Torres^a, D. Blaya^a, M. Llopis^a, I. Graupera^a, B. Aguilar^a, C. Vefaille^b, P. Ginès^c y P. Sancho-Bru^a

^aInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^bDepartment of Development and Regeneration, Stem Cell Institute, Leuven, Bélgica. ^cUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción y objetivos: En un hígado sano, las células estrelladas hepáticas (HSC) son las responsables de la homeostasis de la matriz extracelular y del almacenamiento de vitamina A. Distintos estudios demuestran que los co-cultivos de hepatocitos y HSC representan un buen sistema in vitro para realizar ensayos fibrogénicos y toxicológicos. Recientemente, se han propuesto diferentes protocolos de diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) a hepatocitos, en cambio, no existe ninguna fuente renovable para las HSC. El presente estudio tiene como objetivo desarrollar un protocolo para generar HSC derivadas de iPSC humanas.

Métodos: El protocolo de diferenciación que se ha optimizado se basa en el desarrollo embrionario del hígado. Las poblaciones celulares intermedias se caracterizaron mediante el análisis de la expresión génica y por FACS. La población final obtenida se caracterizó por qPCR, inmunoquímica y por un análisis transcriptómico. Además, se realizó un estudio funcional de las células diferenciadas.

Resultados: Mediante la estimulación secuencial con citoquinas que participan en el desarrollo embrionario del hígado, células iPSC fueron diferenciadas a una población enriquecida con células parecidas a las HSC. Las poblaciones intermedias obtenidas durante el proceso de diferenciación fueron caracterizadas: células multipotentes derivadas de mesodermo (NCAM+, KDR+), mesenquimales hepáticas (PDGFR α +, CD73+), mesoteliales (DESMIN+, P75NTR+),

ALCAM+) y HSC fetales (DESMIN+, P75NTR+, ALCAM+). La población diferenciada final estaba enriquecida con células PDGFR β positivas (50-70%) y se caracterizaba por presentar, tanto a nivel génico como proteico, una alta expresión de marcadores típicos de HSC (aSMA, Col1a1, PDGFR β , entre otros). La comparación entre perfiles de expresión génica de las células diferenciadas y HSC primarias mostró que el transcriptoma de las HSC derivadas de iPSC es próximo al de las HSC humanas con fenotipo quiescente y activado. Además, un análisis funcional demostró que las HSC derivadas de iPSC respondían a la estimulación con TGF β y a LPS, sobre-expresando marcadores pro-fibrogenicos y pro-inflamatorios, respectivamente.

Conclusiones: Las células iPSC humanas se pueden diferenciar a una población rica en células positivas para PDGFR β , con un transcriptoma parecido al de las HSC primarias y con capacidad de responder a estímulos pro-inflamatorios y pro-fibrogénicos. Estos datos sugieren que las células HSC derivadas de iPSC podrían tener un gran potencial en ensayos fibrogénicos y toxicológicos.

P-7. LA INDUCCIÓN DE TRAF-1 MEDIADA POR IL-7 RESTAURA LA REACTIVIDAD DE LA RESPUESTA CELULAR VHC-ESPECÍFICA EN LA INFECCIÓN DE CORTA/MEDIA DURACIÓN, CARACTERIZADA POR LA DETECCIÓN DE CÉLULAS DIRECTAMENTE EX VIVO

E. Moreno-Cubero, D. Subirá, E. Sanz de Villalobos, J. Miquel, R. Borobia, A. Lázaro, A. González-Pretorius y J.R. Larrubia

Hospital Universitario de Guadalajara-Unidad de Hepatología Translacional, Guadalajara.

Objetivos: La duración de la infección por VHC podría afectar al agotamiento y estado pro-apoptótico de la respuesta celular CD8+ VHC específica. La alteración de vías co-estimuladoras, tales como 4-1BB/TRAF1 y PD1/PD-L1, podrían estar involucradas en este fenómeno. En este estudio se analiza el papel de TRAF1 y su modulación como potencial agente terapéutico.

Métodos: Se obtuvieron CMSp de pacientes HLA-A2+ con infección por VHC genotipo-1; 25 con infección resuelta tras tratamiento (IR) y 28 con infección crónica (IC). Las células CD8+ NS31406 y NS31073 específicas se visualizaron mediante tecnología pentamérica. Se analizaron directamente ex-vivo los siguientes fenotipos: PD1, CD127, Mcl-1, Bim, TRAF1. Los datos de ambos epítopos se unieron para su análisis. Se evaluó la capacidad de proliferación Ag-específica. Se analizó la modulación de TRAF1 tras tratamiento con IL-7. En las células CD8+NS31406 específicas de IC se analizó el efecto sobre la reactividad de las células CD8+ específicas del tratamiento con IL-7 más Ac agonistas contra 4-1BB (4-1BB Ac), en presencia y ausencia de anti-PD-L1. Se registró la duración estimada de la infección. Los experimentos se realizaron mediante citometría de flujo.

Resultados: Los pacientes con células CD8+ pentámero+ detectables directamente ex-vivo tenían una duración más corta de la infección (IC95%: 30-35 años) que los casos sin células detectables (IC95%: 36-41 años), ($p < 0,01$). Se observó proliferación Ag-específica en el 70% de IR frente al 36% de IC ($p < 0,001$). La expresión de TRAF1 fue más alta en IR (IMF: 120; IQR 74) que en IC (IMF: 78; IQR: 45), ($p < 0,001$). La expresión de TRAF1 se correlacionó positivamente con CD127 ($r = 0,711$, $p < 0,001$) y la diferencia entre Mcl-1/Bim ($r = 0,544$, $p < 0,01$) y negativamente con PD1 ($r = -0,433$, $p < 0,01$). El tratamiento con IL-7 in-vitro indujo la expresión de TRAF1 en las células CD8+ VHC-específicas desde IMF: 128 (IQR: 80) hasta 176 (IQR: 92) ($p < 0,05$). En la IC con células CD8+NS31406 detectables ex-vivo, el tratamiento combinado in-vitro con IL-7/4-1BB Ac restauró completamente la reactividad de estas células, desde el 40% hasta el 100% de los experimentos ($p < 0,05$), mientras que en los casos sin células detectables ex-vivo fue necesario añadir Ac anti-PD-L1 ($p < 0,05$).

Conclusiones: Durante la IC la expresión de TRAF1 está disminuida en las células CD8+ VHC-específicas y esto se relaciona con marcadores de agotamiento y estado pro-apoptótico. El tratamiento in-vitro con IL-7 induce la expresión de TRAF1. El tratamiento in-vitro con IL7/4-1BB Ac restaura la reactividad de las células CD8+ VHC específicas enfrentadas a infección más corta, mientras que es necesario añadir tratamiento con anti-PD-L1 en los casos con infección más larga, caracterizados por ausencia de detección ex-vivo de estas células.

P-8. EFECTOS DE LA MELATONINA SOBRE LAS RESPUESTAS INFLAMATORIA Y PROLIFERATIVA EN UN MODELO ANIMAL DE HEPATOCARCINOMA

D.I. Sánchez Paniagua^a, B. San Miguel de Vega^a, I. Crespo Gómez^a, B. González-Fernández^a, J. Ortiz de Urbina^a, M. Álvarez Martínez^c, J. González-Gallego^a y M.J. Tuñón González^a

^aCIBEREHD, Instituto de Biomedicina, Universidad de León.

^bServicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León. ^cDepartamento de Sanidad Animal, Universidad de León.

Introducción: El hepatocarcinoma (HC) presenta una alta incidencia y mortalidad a nivel mundial. Los agentes que inhiban la proliferación o regulen el ciclo celular podrían tener un efecto beneficioso. La melatonina ha demostrado un papel antineoplásico especialmente en estudios in vitro; sin embargo, los estudios en modelos animales son muy escasos. Por ello, el principal objetivo del estudio fue valorar los efectos de la melatonina en un modelo de HC inducido mediante la administración del carcinógeno dietil-nitrosamina (DEN).

Métodos: Se emplearon ratones ICR machos de 6 semanas de edad a los que se administró DEN una vez a la semana (35 mg/Kg ip) durante 8 semanas. La melatonina (5 o 10 mg/Kg, ip) se administró diariamente desde la semana 4 hasta la 10, 20, 30 y 40 del estudio. Los animales se incluyeron en 20 grupos (4-8 ratones): Grupos Control y Control+Mel, recibieron diariamente vehículo y melatonina (10 mg/kg), respectivamente. Grupo HC recibieron DEN ip durante 8 semanas (una vez/semana); desde la semana 4 se administró el vehículo de la melatonina. Grupos HC+Mel5 y HC+Mel10, recibieron DEN 8 semanas (una vez/semana) y diariamente melatonina (5 y 10 mg/kg, respectivamente), desde la semana 4. Se valoró la expresión de las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 y del marcador de angiogénesis CD105 mediante qRT-PCR y la respuesta proliferativa mediante Western blot de PCNA, ciclina D1, ciclina E, p21, CDK4 y CDK6 e inmunohistoquímica de Ki67.

Resultados: Las características histológicas propias del HC se observaron a las 40 semanas de la inyección de DEN. La administración del carcinógeno se acompañó de un incremento significativo en la expresión de TNF- α e IL-6 desde la semana 10. La melatonina redujo de forma significativa dichos incrementos de modo dosis dependiente. La expresión de los marcadores de proliferación/ciclo celular PCNA, ciclina D1, ciclina E, CDK4 y CDK6 aumentaron de forma significativa a partir de la semana 20, alcanzando el máximo valor a las 40 semanas. La melatonina redujo dicha expresión de modo dosis dependiente a las 10, 20, 30 y 40 semanas. La expresión de p21 alcanza el máximo valor en los períodos iniciales del estudio. Dicha expresión se redujo de forma significativa en los grupos tratados con melatonina. Asimismo, el número de células positivas frente a Ki67 se incrementó desde la semana 20 en los grupos expuestos al carcinógeno, reduciéndose en el grupo tratado con melatonina pero sin alcanzar los valores control.

Conclusiones: La melatonina disminuye la respuesta inflamatoria y de proliferación celular desde las fases iniciales de la administración de DEN, lo que podría contribuir a los efectos anticancerígenos que se observan a las 40 semanas de la inducción de HC. El conocimiento de la progresión de la enfermedad y los efectos de la

melatonina en este modelo *in vivo* podrían contribuir al desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas.

Financiado por la AECC.

P-9. HIGH-MOBILITY GROUP PROTEIN 1 AS AN USEFUL STRATEGY IN STEATOTIC LIVER TRANSPLANTATION FROM BRAIN-DEAD DONORS

M.B. Jiménez-Castro^a, E. Negrete-Sánchez^a, C.G. Ávalos de León^a, A. Casillas-Ramírez^{a,b}, M.E. Cornide-Petronio^a, E. Bujaldón^a, M. Mendes-Braz^a, J. Gulfo^a, J. Gracia-Sancho^c, J. Rodés^a and C. Peralta^{a,d}

^aInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^bHospital Regional de Alta Especialidad de Ciudad Victoria, Ciudad Victoria, México. ^cBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab, IDIBAPS, CIBEREHD, Hospital Clínic de Barcelona. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona.

Introduction and objectives: Currently, 80% of grafts are taken from brain-dead (BD) donors. However BD markedly reduces the tolerance of liver grafts to preservation/reperfusion injury and reduces graft survival. In addition, steatosis is currently estimated to be present in up to 50% of deceased donor livers and is recognized as a key donor variable predicting post-transplant outcome. High-mobility group box 1 (HMGB1) is produced during systemic disorders and acts as an alarm initiating the inflammatory response. We examined the role of HMGB1 on the detrimental effects conferred by BD in liver transplantation.

Methods: Steatotic grafts from non-BD and BD-donors were cold stored for 6 hours and then transplanted. HMGB1 was pharmacologically modulated in liver grafts from BD donors. Before the implantation of liver grafts in the recipient and after transplantation, hepatic damage and inflammatory response was analyzed and HMGB1-underlying mechanisms were characterized.

Results: The presence of BD exacerbated hepatic damage in steatotic liver since increased transaminase levels and damage score in comparison with the transplant group without BD. We report that BD reduces HMGB1 expression, which is associated with inflammation and damage. Exogenous HMGB1 in BD donors' activates PI3k/Akt and reduces hepatic inflammation and damage, altogether increasing the survival of recipients.

Conclusions: We show the injurious effects of BD in steatotic liver transplantation, which was associated with reduced HMGB1 expression. Pharmacological interventions to activate the HMGB1 signaling pathway could be useful to reduce the incidence of post-operative complications in steatotic liver transplantation from deceased donors.

P-10. LAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE CERIO (CEO2NPs) NORMALIZAN LA VIABILIDAD CELULAR, REDUCEN LA SOBREEXPRESIÓN DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS Y PROTEGEN DEL ESTRÉS OXIDATIVO A LAS CÉLULAS HEPÁTICAS HUMANAS IN VITRO

D. Oró^a, T. Yudina^b, J. Ribera^a, S. Marfà^a, G. Fernández-Varo^{a,c}, V. Puntes^{b,d,e} y W. Jiménez^{a,c}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona.

^bInstitut Català de Nanotecnologia (ICN), Bellaterra, Barcelona.

^cDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona. ^dInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona. ^eVall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona.

Introducción: El óxido de cerio (CeO₂) es un cerámico químicamente inerte con dos estados de oxidación, Ce³⁺ y Ce⁴⁺, que dan lugar a un ciclo redox auto-regenerativo acompañado de la liberación de oxígeno en su superficie. Esta capacidad es muy útil a la hora de eliminar radicales libres generados en situaciones de desequilibrio de especies reactivas del oxígeno (ROS). La evidencia de estrés oxidativo se ha detectado en casi todas las condiciones experimentales y clínicas de enfermedad hepática crónica. Así mismo, estudios previos han demostrado que el tratamiento antioxidante es eficaz para prevenir o reducir la fibrosis hepática. Recientemente hemos publicado que las CeO₂NPs se acumulan de forma preferente en el parénquima hepático, reducen la esteatosis y la hipertensión portal y presentan propiedades antiinflamatorias en ratas con fibrosis hepática (Oró et al, J Hepatol, en prensa).

Objetivos: Determinar la capacidad protectora de las CeO₂NPs contra el estrés oxidativo y la inflamación inducida por H₂O₂ en hepatocitos humanos.

Métodos: Para analizar la capacidad antioxidante de las CeO₂NPs en hepatocitos humanos, se llevaron a cabo experimentos *in vitro* en la línea celular HepG2. Después de 24 horas de cultivo, se incubaron las células con H₂O₂ y se trataron con CeO₂NPs o vehículo. Los niveles de ROS se determinaron mediante espectrofotometría de fluorescencia utilizando el colorante-oxidante sensible 2',7'-DCF-DA. La viabilidad celular se determinó mediante el kit de ensayo CellTiter-blue. La expresión de genes pro-inflamatorios fue analizada por RT-PCR.

Resultados: Se detectó un aumento de los niveles de ROS en las células HepG2 después de la incubación con H₂O₂. Sin embargo, cuando las células se incubaron con H₂O₂ en presencia de CeO₂NPs, se inhibió significativamente esta inducción de ROS ($792 \pm 32,8$ vs $323 \pm 2,7\%$ respecto al control, $p < 0,05$). En concordancia, la viabilidad celular se redujo significativamente al incubar las células con H₂O₂ ($69,2 \pm 6,3\%$). En contraste, el tratamiento con CeO₂NPs mantuvo estable la viabilidad celular a lo largo de todo el experimento ($95,9 \pm 5\%$). Por otro lado, la incubación con H₂O₂ aumentó la expresión de citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α e iNOS), mientras que el tratamiento con CeO₂NPs atenuó de forma significativa la sobreexpresión de estos genes pro-inflamatorios.

Conclusiones: Estos resultados indican que las CeO₂NPs protegen a los hepatocitos humanos del daño celular oxidativo inducido por H₂O₂ a través de la reducción de ROS y de la expresión de genes pro-inflamatorios.

Agradecimientos: este trabajo fue financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2012-35979) y la Fundació La Marató de TV3 (Marató 120930).

P-11. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA ENOXAPARINA SOBRE LA CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL EXPERIMENTAL

J.I. Fortea^{a,b}, A. Zipprich^c, C. Fernández-Mena^{a,b}, C.F. Rose^d, J. Bañares^{a,b}, M. Puerto^{a,b,e}, C.R. Bosoi^d, J. Almagro^{a,b}, M. Hollenbach^c, M.A. Clément^d, J. Vaquero^{a,b,e}, R. Bañares^{a,b,e,f} y C. Ripoll^{a,b,c,e}

^aHospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. ^cInnere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Alemania. ^dNeuro Laboratory, CRCHUM, Université de Montréal, Montreal, QC, Canadá. ^eCIBEREhd. ^fFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Introducción y objetivos: Recientes estudios clínicos y experimentales sugieren que la administración de anticoagulantes podría reducir la fibrosis hepática y prevenir el desarrollo de complicaciones de la cirrosis hepática. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos

de la enoxaparina sobre la fibrosis y la hemodinámica hepática en varios modelos experimentales de cirrosis.

Métodos: Utilizamos tres protocolos de cirrosis experimental en ratas Sprague-Dawley macho: 1) CCl4 oral; 2) CCl4 inhalado; 3) Ligadura del colédoco (LC). Los grupos (n = 8-15/grupo) recibieron tratamiento diario con suero salino o con diferentes protocolos de enoxaparina sc: a) 40 U/Kg de peso corporal desde la 8^a semana de administración de CCl4, b) 180 U/Kg desde la 1^a u 8^a semana de CCl4, y c) 180 U/Kg desde la 2^a semana tras la LC. Se realizaron las siguientes mediciones: 1) presión portal (vena ileocólica), 2) fibrosis hepática (tinción de rojo Sirio y expresión de los genes Col1a1, Acta2 y Timp1 en hígado), 3) infección de líquido ascítico (cultivo en tioglicolato), 4) respuesta inflamatoria sistémica (niveles circulantes de IL-6), y 5) disfunción endotelial (estudios de perfusión hepática ex-vivo en ratas con cirrosis inducida por inhalación de CCl4).

Resultados: En comparación con los grupos control, las ratas con cirrosis inducida por la administración orogástrica de CCl4 mostraron una tendencia a una menor supervivencia y menor ganancia de peso corporal, las cuales fueron agravadas por el tratamiento con enoxaparina a dosis de 180 UI/kg (p < 0,01). La administración de CCl4 oral también resultó en la alteración de diversos parámetros analíticos (elevación de INR, AST, ALT, bilirrubina y disminución de albúmina, glucosa y plaquetas), la cual no fue prevenida por el tratamiento con enoxaparina. La administración de enoxaparina no atenuó el aumento de presión portal en las ratas con cirrosis inducida por la administración oral de CCl4 o por la LC respecto a sus correspondientes controles (p < 0,001). El desarrollo de fibrosis, la infección del líquido ascítico y los niveles circulantes de IL-6 tampoco fueron influidos por la enoxaparina en ninguno de los modelos. No se observaron efectos de la enoxaparina sobre la reactividad vascular hepática salvo en aquellas ratas que recibieron enoxaparina a dosis de 180 UI/Kg desde el inicio de la administración de CCl4, las cuales presentaron valores más elevados de resistencia venosa hepática con la exposición a dosis crecientes de acetilcolina y de S-nitroso acetilpenicilamina (SNAP, ambos p < 0,05), y un incremento de la resistencia sinusoidal tras la adición de SNAP (p < 0,05).

Conclusiones: La administración crónica de enoxaparina no mejoró la fibrosis hepática, la hipertensión portal o la disfunción endotelial en diversos modelos experimentales de cirrosis hepática avanzada en rata.

P-12. LA MELATONINA REDUCE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y MODULA LA RESPUESTA INMUNE Y LA VÍA DE LOS ESFINGOLÍPIDOS EN UN MODELO ANIMAL DE FIBROSIS HEPÁTICA

B. González-Fernández^a, B. San Miguel^a, I. Crespo^a, D.I. Sánchez^a, J. Ortiz de Urbina^b, M. Álvarez^c, J. González-Gallego^a y M.J. Tuñón^a

^aCIBEREHD, Instituto de Biomedicina, Universidad de León.

^bServicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León. ^cDepartamento de Sanidad Animal, Universidad de León.

Introducción: La fibrosis hepática es un proceso dinámico que se desencadena en respuesta a la lesión hepatocelular crónica provocada por diversas causas. Estudios recientes han indicado que la respuesta inflamatoria e inmune, junto con la vía de los esfingolípidos son mecanismos esenciales en la regulación del desarrollo de la fibrogénesis hepática. La melatonina ha mostrado efectos protectores en diversos modelos de daño hepático. El objetivo de este estudio ha sido comprobar el papel de la melatonina sobre los mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria, inmune y en la vía de los esfingolípidos en un modelo murino de fibrosis hepática.

Métodos: La fibrosis hepática fue inducida en ratones C57BL/6J macho mediante la administración i.p. de CCl4 dos veces por sema-

na durante 4 y 6 semanas. Se administró MLT a dos dosis (5 y 10 mg/Kg) i.p. diariamente a partir de la segunda semana de administración del CCl4. Tras el sacrificio a las 4 y 6 semanas, se determinaron los niveles de ARNm de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1beta y TNF-alfa) y el complejo NLRP3 constituyente principal del inflamasoma. Se determinó mediante western blot la expresión del receptor Toll 4 (TLR4) implicado en el desarrollo de fibrosis hepática en respuesta a la inflamación y daño hepático. Con relación a la vía de los esfingolípidos, se evaluó mediante western blot la expresión de SphK1, SphK2 y CERK puesto que se ha demostrado recientemente su importancia en la progresión y desarrollo de la fibrosis, junto con un marcador de inmunidad relacionado con esta vía (NKG2D).

Resultados: Tanto a las 4 como a las 6 semanas de la administración de CCl4 se observó un incremento en la expresión de IL-6, TNF-alfa y TLR4. Estos niveles disminuyeron significativamente en los animales que recibieron MLT. En el periodo de 4 semanas se produjo un incremento en la expresión de IL-1beta y NLRP3 que disminuyó con la MLT. La expresión de SphK1 y SphK2 aumentó significativamente tras la administración de CCl4 tanto a las 4 como a las 6 semanas, disminuyendo por el tratamiento con MLT. Por otro lado, la reducción de la expresión de CERK producida tras la administración de CCl4, tanto a las 4 como a las 6 semanas, no se produjo en el grupo tratado con MLT. La expresión del NKG2D disminuyó en los animales que recibieron CCl4, si bien tras el tratamiento con MLT se recuperaban valores similares a los del grupo control de forma significativa y dependiente de la dosis.

Conclusiones: El potencial antifibrótico de la melatonina se asocia a su capacidad anti-inflamatoria, inmunomoduladora e inhibidora de la vía de las esfingoquinasas que se produce desde las primeras etapas de la inducción del daño hepático.

Financiado por la Junta de Castilla y León (LE337U14)

P-13. EL FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL EFAVIRENZ ALTERA LA DINÁMICA MITOCONDRIAL EN CÉLULAS HEPÁTICAS HUMANAS

M. Polo^{a,b}, F. Alegre^{a,b}, A. Martí-Rodrigo^a, A. Blas-García^{a,b,c}, J.V. Esplugues^{a,b,c} y N. Apostolova^{a,c,d}

^aDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. ^bFISABIO-Hospital Universitario Dr.

Peset, Valencia. ^cCIBEREhd, Valencia. ^dFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Jaime I, Castellón.

Introducción: La terapia combinada que actualmente se emplea para el tratamiento de la infección por VIH-1 se ha asociado con toxicidad hepática y alteraciones metabólicas. Aunque los mecanismos implicados no están claros, existen evidencias que indican una acción mitocondrial específica de algunos fármacos como el inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos efavirenz (EFV). Nuestro grupo ha descrito un mecanismo de mitotoxicidad que se observa en células hepáticas humanas tratadas a corto plazo (24h) con concentraciones clínicamente relevantes de EFV, comprometiendo la función mitocondrial, activando la autofagia (especialmente la mitofagia como un mecanismo de supervivencia celular) e induciendo estrés de retículo endoplasmático (RE) y la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR).

Objetivos: Analizar la dinámica mitocondrial (mecanismos de fusión y fisión) en células hepáticas tratadas con EFV y comparar su efecto con otros agentes mitotóxicos como el inhibidor clásico del complejo I, rotenona (Rot), el inductor de estrés de RE tapsigargina (TG) cuya acción afecta también a la mitocondria y el desacoplador de la cadena de transporte de electrones carbonilcianuro-m-clorofenilhidrazona (CCCP).

Métodos: Se empleó la línea celular de hepatoma humano Hep3B y el tratamiento se realizó con concentraciones clínicamente relev-

vantes de EFV (10, 25 y 50 μ M) durante 24h. Se utilizaron técnicas de biología celular para el análisis de los principales reguladores de la fisión mitocondrial (la proteína relacionada con la dinamina 1 (Drp-1), la proteína de fisión 1 (Fis1) y el factor de fisión mitocondrial (Mff)) y la fusión (las mitofusinas (Mfn1 y Mfn2) y la proteína de la atrofia óptica 1 (OPA1)).

Resultados: El tratamiento con EFV induce la fisión y disminuye la fusión mitocondrial en células hepáticas. El estudio de la expresión génica por PCR reveló un incremento de Fis1 y el análisis proteico por Western Blot un aumento de Mff y de la actividad de Drp1 (Drp1 fosforilado en Ser616). Además, mediante microscopía confocal se observó que el tratamiento con EFV conllevaba una mayor translocación de Drp1 activado a las mitocondrias indicativo de fisión mitocondrial. Por otro lado, aunque se observó un incremento en la expresión génica de OPA1, la proteólisis de la isoforma activa de OPA1 aumenta con EFV inactivando la fusión. En el caso de las mitofusinas, se detectó un incremento en la expresión génica de Mfn2 y ningún cambio en Mfn1. La respuesta de EFV reveló tanto similitudes como diferencias con los agentes mitotóxicos, TG, Rot y CCCP.

Conclusiones: El tratamiento a corto plazo de células hepáticas con concentraciones clínicamente relevantes de EFV altera la dinámica mitocondrial induciendo la fisión y disminuyendo la fusión. Este fenómeno podría explicar el papel de la mitocondria en el estrés de RE inducido por EFV en células hepáticas, ya que la dinámica mitocondrial depende entre otros procesos de la interacción entre ambos orgánulos.

P-14. EFECTOS DE LA DEFICIENCIA SELECTIVA DE INTERLEUCINA-6 (IL-6) EN CÉLULAS DE ESTIRPE MIELOIDE SOBRE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA EN RATONES

C. Fernández-Mena^{a,b}, J. Almagro Santiago^{a,b}, M. Puerto Cantero^{a,b,c}, A. Quintana^d, J. Hidalgo^d, R. Bañares^{a,b,c,e} y J. Vaquero^{a,b,c}

^aHospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid. ^bInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. ^cCIBER-EHD. ^dDepartamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología/Instituto de Neurociencias, Universidad Autónoma de Barcelona. ^eFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Introducción: La elevación temprana de interleucina-6 (IL-6) en plasma es un hallazgo consistente tras una hepatectomía parcial (HP) en ratones, involucrado en la regeneración del parénquima hepático remanente. Aunque las células de Kupffer se consideran las principales productoras de IL-6 tras una HP, pocos estudios han evaluado específicamente su fuente celular. Nuestro OBJETIVO fue evaluar los efectos de la deficiencia selectiva del gen de IL6 en células de estirpe mieloide (incluyendo las células de Kupffer) sobre el desarrollo de la regeneración hepática en ratones.

Métodos: Ratones experimentales C57Bl6/J macho (8-12 semanas de edad) con deficiencia selectiva de IL6 en células de estirpe mieloide (IL6^{+/+M}) y ratones control (IL6fl/fl) de las mismas camadas fueron generados mediante el sistema Cre/LoxP, a partir de cruces de ratones con expresión de Cre-recombinasa bajo el promotor de la lisozima (LysM-Cre) y ratones con el gen de la IL6 floxeado (IL6 fl/fl). Tras una noche de ayuno, se realizó una HP con resección del 70% de masa hepática, siendo los ratones (n = 3-6/grupo) sacrificados a distintos tiempos tras la cirugía (30 min, 2 h, 6 h, 32 h, 40 h, 48 h, 72 h, 7 días). Los ratones recibieron una inyección de 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU, 50 mg/kg peso corporal i.p.) 2 h antes de la eutanasia. La regeneración hepática fue evaluada mediante la inmunohistoquímica de BrdU, el contejo de figuras mitóticas en hepatocitos en secciones teñidas con H&E, y el ratio peso del hígado/peso corporal. La expresión en hígado del

RNA de IL6 y de su gen diana Socs3 fue evaluada mediante RT-PCR en tiempo real con sondas Taqman y analizada con el método 2 delta-delta Ct.

Resultados: Tras la HP, la incorporación de BrdU en hepatocitos fue mayor en tiempos tempranos (p < 0,05 a las 32h) y menor en tiempos tardíos (p < 0,01 a los 7 días) en ratones IL6^{+/+M} comparado con ratones del grupo control (IL6fl/fl). Los dos grupos, sin embargo, presentaron elevaciones similares del número de mitosis de hepatocitos y del ratio peso del hígado/peso corporal en todos los tiempos evaluados. La deficiencia de IL6 en células mieloídes resultó en una atenuación de la expresión e inducción del RNA de IL6 en hígado tanto antes (IL6fl/fl: 3,5 ± 1,2 vs IL6^{+/+M}: 0,9 ± 0,3, p < 0,05) como después de la cirugía (2 h: IL6fl/fl: 10,0 ± 0,8 vs IL6^{+/+M}: 3,0 ± 0,8, p < 0,01, y 6 h: IL6fl/fl: 15,7 ± 8,1 vs IL6^{+/+M}: 1,2 ± 0,4, p < 0,05). La inducción de Socs3 en el hígado tras la HP, sin embargo, fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: La deficiencia de IL6 en células mieloídes acelera parcialmente el inicio y el fin de la proliferación hepatocitaria tras una HP. Junto con la menor expresión de IL6 en el hígado y la ausencia de efectos sobre la inducción de Socs3, nuestros resultados sugieren la existencia de fuentes celulares de IL-6 de estirpe no mieloide que podrían ser relevantes para entender sus efectos sobre la regeneración hepática tras una HP.

P-15. LA DIETA RICA EN GRASAS Y FRUCTOSA INDUCE OBESIDAD, EHNA Y PROGRESIÓN ACCELERADA DE HIPERTENSIÓN PORTAL EN UN NUEVO MODELO ANIMAL

T. García-Lezana^{a,b}, M. Martell^{a,b}, N. Ezkurdia^b, M. Torres-Arauz^{a,b}, M.T. Salcedo^c, J. Genescà^{a,b} y S. Augustin^{a,b}

^aCIBER-EHD. ^bHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: La prevalencia de esteatohepatitis hepática no alcohólica (EHNA) está creciendo de manera significativa en paralelo a la epidemia de obesidad y síndrome metabólico en todo el mundo. Datos recientes en pacientes asocian la obesidad con una progresión acelerada de la hipertensión portal. Ambas comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. Sin embargo, su interacción no ha sido caracterizada. Los objetivos del presente estudio son el desarrollo y caracterización de un modelo animal de hipertensión portal acelerada por obesidad inducida mediante dieta.

Métodos: Ratones Sprague-Dawley fueron alimentadas con una dieta rica en grasa (DRG, 30% grasa, 1% colesterol) y una bebida con alto contenido en glucosa-fructosa (42 g/L) o con dieta control (DC) y agua durante 8 semanas. Ambos grupos eran entonces sometidos a una ligadura parcial de la vena portal de calibre mínimo (PVL, 16G) o una cirugía ficticia (sham), generándose así 4 grupos (DC-sham, DC-PVL, DRG-sham, DRG-PVL). A los 10 días (sin haber cambiado sus dietas correspondientes) se midieron parámetros hemodinámicos in vivo, se recogieron muestras de sangre para el análisis bioquímico y muestras de tejido hepático para Western blot e histología.

Resultados: La intervención dietética se asoció a una mayor aumento de peso (248,3 ± 10,6 en DRG vs 220,4 ± 8,4 en CD, p = 0,047). El análisis histopatológico hepático evidenció valores significativamente mayores de esteatosis, balonización y NAS (NAFLD activiy score) en los grupos que siguieron la dieta rica en grasa respecto a DC (Balonización: DC-sham: 0%, DRC-sham: 100%, DC-PVL: 75%, DRG-PVL: 80%; NAS > 3: DC-Sham 0%, DRC-Sham 100%, DC-PVL: 75%, DRG-PVL: 90%). En ratas Sham, la DRG se asoció a un aumento de presión portal (PP; DC-Sham 8,8 ± 0,5; DRG-Sham 10,7 ± 0,7) hasta niveles similares a las del grupo DC-PVL (11,4 ± 0,4). En ratas PVL, la DRG se asoció a un incremento significativo de PP (13,7 ± 0,4; vs DC-PVL p = 0,002). En ratas DRG, la presión arterial

media y el flujo mesentérico eran similares a las del grupo DC, lo que sugiere que el aumento de PP podrías estar en relación a un componente de disfunción endotelial intrahepática, confirmado por una disminución en eNOS y p-eNOS intrahepático en ratas DRG.

Conclusiones: La dieta rica en grasa enriquecida en glucosa-fructosa es capaz de inducir EHNA y en presencia de una PVL mínima acelerar la hipertensión portal, posiblemente mediado por disfunción endotelial. El presente modelo de EHNA inducida por dieta puede ayudar a caracterizar los mecanismos de aceleración de PP asociados a dieta y obesidad.

P-16. EL ANTIRRETROVIRAL EFAVIRENZ REDUCE LOS NIVELES HEPÁTICOS DE GENES PROFIBROGÉNICOS EN RATONES ALIMENTADOS CON DIETA NORMAL Y RICA EN GRASA

A. Martí-Rodrigo^a, F. Alegre^{a,b}, M. Polo^{a,b}, N. Apostolova^{a,c,d}, J.V. Esplugues^{a,b,c} y A. Blas-García^{a,b,c}

^aDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. ^bFISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. ^cCIBERehd, Valencia. ^dFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Jaime I, Castellón.

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una de las causas más frecuentes de hepatopatía y su prevalencia es mayor en pacientes con VIH a causa de la propia infección y del tratamiento continuado con antirretrovirales. El papel de estos fármacos en la EHGNA aún no ha sido elucidado, si bien, algunos de ellos se han asociado con hepatotoxicidad. Efavirenz, uno de los fármacos antirretrovirales más utilizados, induce disfunción mitocondrial, estrés de retículo endoplásmico y alteraciones metabólicas e inflamatorias en hepatocitos, aspectos todos ellos relacionados con esta enfermedad.

Objetivos: Caracterizar los efectos de efavirenz a nivel hepático en un modelo animal de EHGNA, especialmente sobre la regulación de la respuesta inflamatoria y fibrogénica.

Métodos: Ratones C57BL/6 fueron alimentados con dieta normal (ND) o rica en grasa (HFD), como modelo nutricional de EHGNA (12 semanas). Diariamente se les administró Efavirenz o su vehículo (DMSO) por vía oral, a dosis equivalentes a las administradas en pacientes, y se llevó un control ponderal semanal. Se analizaron marcadores moleculares específicos de inflamación hepática (Caspasa-1, NLRP3, IL1β, IκBα), infiltración grasa (ADFP, PPARγ) y fibrogénesis (Col-1, aSMA, TIMP-1, TGFβ, MMP2 y vimentina) por qPCR y Western Blot. Análisis histológicos específicos se realizaron para determinar los niveles de infiltración grasa (hematoxilina-eosina) y de fibrogénesis (Sirius Red).

Resultados: Los ratones alimentados con HFD mostraron un aumento en el peso total y de los hígados con respecto a los alimentados con ND; EFV provocó un descenso del peso total de los animales en ambos grupos. Respecto al metabolismo lipídico, se observó una reducción de la expresión proteica de ADFP y PPARγ con EFV, así como una reducción en los acumulos de lípidos. EFV redujo significativamente la expresión de genes relacionados con fibrogénesis, tanto en los grupos de ND como en HFD (TIMP-1, Col-1, aSMA y vimentina en ND y Col-1, MMP2 y TIMP-1 en HFD), y la deposición de fibras de colágeno. Por último, EFV fue capaz de disminuir la expresión génica de Caspasa-1 y NLRP3, ambos marcadores proinflamatorios, únicamente en los grupos ND, quedando enmascarado dicho efecto en los grupos HFD. La expresión de IL-1β y los niveles de IκBα no presentaron cambios significativos.

Conclusiones: EFV no indujo un agravamiento del curso de la EHGNA en este modelo animal; al contrario, este fármaco parece ejercer un efecto antifibrogénico, antiinflamatorio y antiadipogénico en hígado, a pesar de sus efectos tóxicos en hepatocitos a nivel agudo. Aunque se requieren nuevos experimentos para caracte-

rizar los efectos específicos de EFV en las distintas poblaciones hepáticas, estos resultados preliminares podrían ser relevantes en el establecimiento de pautas combinadas en pacientes infectados por VIH con especial vulnerabilidad a sufrir daño hepático o con alteraciones hepáticas manifiestas.

P-17. EFAVIRENZ INDUCE LA ACTIVACIÓN DE CASCADAS INFLAMATORIAS Y FIBROGÉNICAS EN CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS

F. Alegre^{a,b}, M. Polo^{a,b}, A. Martí-Rodrigo^a, N. Apostolova^{a,c,d}, J.V. Esplugues^{a,b,c} y A. Blas-García^{a,b,c}

^aDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. ^bFISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. ^cCIBERehd, Valencia. ^dFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Jaime I, Castellón.

Introducción: Efavirenz (EFV) es el inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) más utilizado en el tratamiento del VIH y ha sido asociado recientemente con disfunción mitocondrial, activación de autofagia y estrés de retículo endoplásmico (RE) en hepatocitos, así como con la activación del inflamasoma NLRP3. Todos estos procesos han sido implicados también en la activación de las células estrelladas hepáticas (CEH), que desempeñan un importante papel en la progresión de las enfermedades hepáticas, al estar involucradas en rutas inflamatorias y desarrollo de fibrosis. Considerando los efectos inducidos por EFV en hepatocitos y la presencia del inflamasoma en CEH, hemos evaluado los efectos de este fármaco antirretroviral en la activación de cascadas inflamatorias y fibrogénicas, centrándonos en su papel en la activación del inflamasoma NLRP3.

Objetivos: Caracterizar el papel de EFV en las rutas inflamatorias y fibrogénicas en CEH.

Métodos: Células LX-2 (línea celular humana de CEH) fueron tratadas con concentraciones clínicamente relevantes (10 y 25 μM) y supraterapéuticas (50 μM) de EFV durante 24h. Se evaluaron varios parámetros relacionados con la activación de las CEH, tales como la disfunción mitocondrial (potencial de membrana mitocondrial, producción de especies reactivas de oxígeno -ERO- y masa mitocondrial), inducción de estrés de RE y lipofagia. También fueron evaluados la activación del inflamasoma NLRP3 y la expresión de genes relacionados con la inflamación y fibrogénesis.

Resultados: EFV indujo disfunción mitocondrial, aumentando la masa mitocondrial y la producción de ERO y disminuyendo el potencial de membrana. Este fármaco también incrementó la intensidad de la señal del RE a 50 μM, y alteró los niveles de lípidos intracelulares, reduciéndolos a concentraciones de 10 y 25 μM, y aumentándolos ligeramente con 50 μM. Además, EFV incrementó la correlación entre la señal de lípidos intracelulares y la del marcador de autofagia LC-3, sugiriendo la activación de lipofagia. Este ITINAN mostró un efecto proinflamatorio en las CEH, induciendo un aumento de la expresión génica de diversas citoquinas (IL6, TNFα, IL33) y componentes del inflamasoma NLRP3 (NLRP3, PYCARD, CASP1, IL1β). La activación del NLRP3 se confirmó al observar un incremento significativo de la expresión proteica de NLRP3, de la actividad de caspasa 1 y de la secreción de IL1β. Finalmente EFV también potenció la expresión de genes relacionados con fibrogénesis como TGFβ, TIMP1, MMP2 y MMP9.

Conclusiones: EFV induce disfunción mitocondrial, estrés de RE y lipofagia en CEH, promoviendo su activación y activando cascadas proinflamatorias y profibrogénicas. Considerando los efectos de este ITINAN y su uso crónico en pacientes, estas acciones pueden contribuir a potenciar la hepatotoxicidad inducida por otros estímulos tales como otros fármacos antirretrovirales, coinfecciones (hepatitis B y/o C) o comorbilidades asociadas con la infección por VIH.

P-18. LA SIMVASTATINA Y LA METFORMINA INHIBEN LA PROLIFERACIÓN CELULAR Y LA HEPATITIS C IN VITRO POR LA DISMINUCIÓN DE TCTP Y EL AUMENTO DE PTEN

M.M. García-Valdecasas Merino^a, A. Gil-Gómez^a, A. Rojas Álvarez-Ossorio^a, J. Ampuero^a, R. Gallego-Durán^a, B. Fombuena Rubio^a, H. Pastor^a, J. Muntané^b, F.J. Padillo^b, M. Romero-Gómez^a y J.A. del Campo Castillo^c

^aLaboratorio de Enfermedades Digestivas, Área de Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla. ^bDepartamento de Cirugía Oncológica, Departamento de Terapia Celular y Trasplante de Órganos, IBIS, Sevilla. ^cUGMQ de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

Introducción: El virus de la Hepatitis C (VHC) induce cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC). La simvastatina y la metformina retrasan el desarrollo y mejoran el pronóstico del HCC. La vía mTOR esta desregulada en cáncer, representando una buena diana terapéutica.

Objetivos: Evaluar la simvastatina y la metformina en la vía mTOR usando un modelo in vitro y hepatocitos primarios.

Métodos: Las células Huh7.5 se cultivaron en DMEM. Los hepatocitos primarios se extrajeron de biopsias de resecciones de tumores, aislándose por tratamiento con colagenasa. Las Huh7.5 se infectaron con JFH1 (1 partícula/célula) y se trataron con metformina (1-10 mM) y simvastatina (1-4 µM). Se cuantificaron las células por cámara de Neubauer. El ARN y las proteínas se extrajeron y se analizaron por qRT-PCR y Western-Blot.

Resultados: Los tratamientos con simvastatina (4 µM) y metformina (10 mM) inhibieron la proliferación de las Huh7.5 un $58 \pm 8,6\%$ y $38 \pm 2,2\%$ respectivamente de manera dosis dependiente después de 72h. En células tratadas con metformina, la expresión génica de TCTP, PTEN y MAPLC3B aumentó, mientras que la expresión proteica de mTOR y TCTP disminuyó ($2,08 \pm 0,28$ y $1,89 \pm 0,02$ veces respectivamente). El tratamiento con simvastatina inhibió mTOR ($2,11 \pm 0,73$), e indujo a PTEN y TCTP ($1,48 \pm 0,05$ y $1,96 \pm 0,03$ respectivamente). La combinación de ambos fármacos inhibió la TCTP y mTOR ($1,60 \pm 0,28$ y $1,76 \pm 0,85$ respectivamente), y aumentó PTEN ($1,75 \pm 0,32$). En células infectadas con JFH1, la expresión génica de TCTP, PTEN1 y MAPLC3B estaba aumentada. La infección de JFH1 inhibió la expresión proteica de PTEN ($1,75 \pm 0,04$) y aumentó TCTP y LC3BII ($2,12 \pm 0,36$, y $3,67 \pm 0,27$ veces respectivamente). En células infectadas tratadas con metformina disminuyó PTEN, TCTP y mTOR ($2,32 \pm 0,03$, $2,00 \pm 0,18$ y $3,04 \pm 0,61$ veces respectivamente) y aumentó LC3BII ($8,1 \pm 1,6$ veces) indicando autofagia. Por otra parte, la simvastatina incrementó TCTP ($2,76 \pm 0,38$) y disminuyó mTOR ($3,5 \pm 0,42$). La combinación de ambos fármacos inhibió a TCTP, e incrementó PTEN pero hasta niveles del control, mientras que LC3B continuó aumentado ($5,0 \pm 2,8$ veces). La combinación de metformina y simvastatina inhibió los niveles de RNA de JFH1 y la expresión de core un $81,4\% \pm 6,39$ y un $60,0 \pm 10,0$ veces respectivamente. La metformina en hepatocitos primarios disminuyó los niveles proteicos de mTOR y PTEN ($2,6 \pm 0,8$, $2,3 \pm 0,8$ respectivamente) pero incrementó caspasa 3 y LC3BII ($4,1 \pm 2,5$, $5,6 \pm 4,2$ respectivamente).

Conclusiones: La simvastatina y la metformina inhiben la proliferación y la replicación de HCV in vitro, disminuyendo TCTP (oncogen) y aumentando PTEN1 (supresor de tumores). El marcador de autofagia LC3B y el marcador de apoptosis caspasa 3 incrementaron después del tratamiento con metformina, pudiendo inducir la muerte celular programa tipo II. La simvastatina y la metformina pueden contribuir a la prevención y terapia contra el HCC inducido por VHC.

P-19. LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL INDUCIDA POR LOS ANTIRRETROVIRALES ABACAVIR Y DIDANOSINA AUMENTA EL DAÑO HEPÁTICO POR PARACETAMOL

A. Blas-García^{a,b,c}, A. Martí-Rodrigo^b, M. Polo^{b,c}, F. Alegre^{b,c}, H.A. Funes^b, V.M. Víctor^{a,b,c}, N. Apostolova^{a,b,d} y J.V. Esplugues^{a,b,c}

^aCIBERehd, Valencia. ^bDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. ^cFISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. ^dFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Jaime I, Castellón.

Introducción y objetivos: La enfermedad hepática es la segunda causa de mortalidad en pacientes infectados por VIH tratados con terapia antirretroviral combinada. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido son componentes esenciales de la terapia anti-VIH y, aunque han sido asociados con toxicidad mitocondrial a largo plazo, sus efectos agudos sobre este orgánulo en hepatocitos no han sido esclarecidos. Dado que el paracetamol, un conocido fármaco hepatotóxico, es comúnmente prescrito a pacientes con VIH e interfiere con la mitocondria, hipotetizamos que su combinación con antirretrovirales podría exacerbar el daño hepático. En este estudio evaluamos los efectos agudos de los análogos de purina abacavir y didanosina sobre la función mitocondrial y la viabilidad de células hepáticas y exploramos potenciales sinergias con paracetamol y otros compuestos hepatotóxicos.

Métodos: Se evaluaron los efectos agudos (1-24h) de concentraciones clínicamente relevantes (5-25 µM) de abacavir y didanosina, individualmente o en combinación con paracetamol u otros estímulos hepatotóxicos (a concentraciones por debajo de las inductoras de daño hepático) en células hepáticas (Hep3B y HepaRG). La función mitocondrial y la viabilidad celular se determinaron por técnicas estándar de biología molecular. Se realizaron experimentos clave en muestras de tejido hepático humano para evaluar la respuesta a estrés bioenergético.

Resultados: Abacavir y didanosina produjeron una inhibición tiempo y concentración-dependiente de los complejos I y III, así como de la respiración mitocondrial. Este efecto se vio acompañado por una disfunción mitocondrial moderada, que no redujo la supervivencia celular. Sin embargo, la coadministración con paracetamol exacerbó los efectos deletéreos de abacavir y didanosina sobre la actividad del complejo I y la función mitocondrial y comprometió la viabilidad celular, mostrando una clara correlación con los niveles reducidos de glutatión. El análisis en tejido humano demostró que la incubación con abacavir o didanosina más paracetamol indujo un aumento en la expresión de la AMPK fosforilada. Estos efectos sinérgicos no se observaron con los otros estímulos hepatotóxicos evaluados, etanol, ritonavir o nevirapina, en cuyos efectos perjudiciales la mitocondria y el estrés oxidativo no desarrollan un papel tan importante.

Conclusiones: Los análogos de purina inducen una inhibición directa del complejo I y III, aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno y disminuyendo la disponibilidad de glutatión. La combinación de estos fármacos con concentraciones bajas de paracetamol potencia la disfunción mitocondrial y aumenta el riesgo de daño hepático. Este nuevo mecanismo de daño agudo es relevante dada la elevada susceptibilidad del hígado a la toxicidad relacionada con disfunción mitocondrial y al aumento del estrés oxidativo producido por la propia infección por VIH.

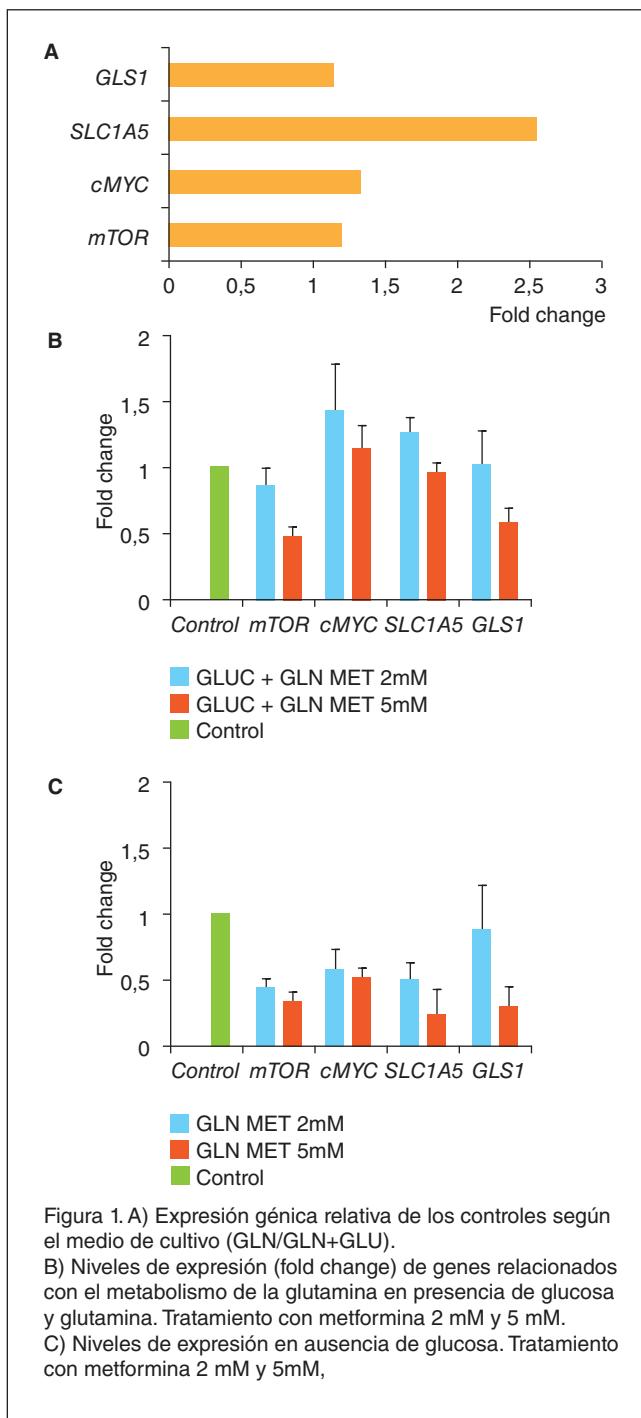
P-20. LA METFORMINA MODIFICA EL METABOLISMO DE LA GLUTAMINA MEDIANTE LA INHIBICIÓN DEL TRANSPORTADOR SLC1A5 Y LA ENZIMA GLUTAMINASA

A. Gil-Gómez^a, J. Ampuero Herrojo^a, M. García-Valdecasas Merino^a, A. Rojas Álvarez-Ossorio^a, R. Gallego Durán^a, H. Pastor Ramírez^a, J.A. del Campo Castillo^b, E. Vilar Gómez^a y M. Romero-Gómez^a

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, Sevilla. ^bHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

Introducción: La metformina reduce la hiperamoniemia a través de la inhibición parcial de la glutaminasa tipo-K, protegiendo frente al desarrollo de encefalopatía hepática. SLC1A5 codifica para un transportador de membrana del enterocito implicado en la absorción de glutamina. La expresión de glutaminasa y SLC1A5 está controlada por el factor de transcripción cMYC.

Objetivos: Analizar los efectos de la metformina en la regulación del metabolismo de la glutamina en un modelo in vitro.



Métodos: Células Caco2 se cultivaron en dos tipos de medio DMEM a 37 °C, 5% CO₂: a) con concentración de glucosa (1 g/L) y glutamina (2 mM); b) sin glucosa pero con glutamina (4 mM). Se trataron las células con metformina (2 mM o 5 mM) a las tres horas del sembrado. La extracción del ARNm total se realizó tras 48 horas y se cuantificó la expresión de los genes mediante qRT-PCR en presencia de los cebadores de 18S, mTOR, c-MYC, SLC1A5 y GLS1 (QIA-GEN, Alemania).

Resultados: La expresión génica de SLC1A5 aumentó de manera significativa en el contexto de privación de glucosa (fig. 1A). Los niveles de expresión génica de mTOR y c-MYC (activadores del metabolismo) disminuyeron de manera dosis dependiente respecto de la concentración de metformina. Por otro lado, la expresión de GLS1 (glutaminasa) disminuyó a dosis 5 mM del fármaco. Además, la metformina indujo una inhibición de la expresión del transportador SLC1A5 siendo el efecto en todos los casos mayor cuando la célula depende del metabolismo glutaminolítico (fig. 1 B y C).

Conclusiones: La ausencia de glucosa aumenta la expresión de los genes del metabolismo de glutamina, confirmando una mayor sensibilidad a la metformina y disminuyendo tanto la absorción como su degradación a nivel del enterocito. Esto podría explicar, en parte, la menor prevalencia de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos tratados con este fármaco.

P-21. EL SINUSOIDE HEPÁTICO, ¿ESTÁ PREPARADO PARA ENVEJECER?

R. Maeso-Díaz^{a,b}, A. Fernández-Iglesias^a, M. Ortega-Ribera^{a,b}, J. Boscha^{a,b} y J. Gracia-Sancho^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona, CIBEREHD, Barcelona. ^bUniversidad de Barcelona, Facultad de Medicina Campus Clínic, Barcelona.

Introducción: En las últimas décadas, la media de edad de la población de los países desarrollados ha aumentado, asociándose con una mayor incidencia de diferentes enfermedades incluyendo las enfermedades hepáticas. Estudios previos demostraron el rol del sinusoides hepáticos en la fisiopatología de las enfermedades hepáticas de individuos jóvenes, pero su estado en hígados añosos es mayormente desconocido. El presente estudio tiene como objetivo caracterizar el fenotipo del sinusoides hepáticos en el envejecimiento.

Métodos: El estado microcirculatorio hepático de ratas jóvenes (3 meses de edad) y viejas (20 meses; n = 10 por grupo) fue evaluado mediante (1) parámetros hemodinámicos: presión arterial media (MAP), presión portal (PP), flujo sanguíneo portal (PBF) y resistencia vascular hepática (HVR), y (2) parámetros moleculares: marcadores de fenotipo sinusoidal en tejido hepático y en células endoteliales sinusoidales (LSEC) y hepáticas estrelladas (HSC) recién aisladas.

Resultados: A pesar de no observarse diferencias en la presión portal ($7,8 \pm 0,4$ jóvenes vs $8,1 \pm 0,8$ mmHg viejas), las ratas añosas presentaron un marcado aumento de la HVR ($3,9 \pm 0,5$ vs $6,3 \pm 0,9$ mmHg·min/ml·g) que comportó una reducción efectiva de la perfusión hepática (PBF: $2,2 \pm 0,2$ vs $1,4 \pm 0,1$ ml/min·g). El estudio de los mecanismos responsables de este incremento en la HVR mostraron disfunción microcirculatoria definida por una reducida expresión proteica de la sintasa de óxido nítrico endotelial (-50% por inmunohistoquímica; -30% por western blot), disminución en la biodisponibilidad de óxido nítrico endotelial (-51%), y por una leve pero significativa activación de las HSC (+66% en la expresión de a-SMA y +57% en estrés oxidativo intracelular, conocido estímulo pro-fibrogénico).

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran por primera vez la presencia de moderada disfunción microcirculatoria hepática en

ratas añosas, sugiriendo una posible des-protección sinusoidal frente a ulteriores insultos como podrían ser un daño agudo o crónico. Investigaciones futuras confirmarán esta hipótesis.

P-22. LA CAPACIDAD BACTERICIDA DE LOS MACRÓFAGOS DEL GALT SE CORRELACIONA CON LA ENDOTOXEMIA Y MARCADORES INFLAMATORIOS PLASMÁTICOS EN RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

R. Bartolí Solé^{a,b,c}, A. Bargalló^d, R. Morillas^{a,b,c}, H. Masnou^{b,c}, M. Sala^{a,b,c}, M.R. Sarrias^{a,b,c}, C. Armengol^{a,b,c}, B.P. Morales^{b,c} y R. Planas^{a,b,c}

^aCIBERehd, ^bFundació IGTP, ^cHospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^dHospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona.

Introducción: La funcionalidad de los macrófagos del sistema GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) en ratas cirróticas con ascitis está alterada globalmente (menor capacidad de opsonización y menor “killing” intracelular), siendo peor cuando presentan PBE y restaurando parcialmente su funcionalidad con el tratamiento con norfloxacino.

Objetivos: Determinar qué relación existe entre el “killing” intracelular de los macrófagos del sistema GALT y varios marcadores plasmáticos de inflamación (TNF- α , IFN- γ , PCR), complemento C3, óxido nítrico (NO), y endotoxemia en ratas cirróticas con ascitis, con y sin PBE, y con profilaxis con norfloxacino.

Métodos: Se incluyeron tres grupos de ratas cirróticas con ascitis por CCl4 (A: cirrosis, n = 10; B: cirrosis + norfloxacino, n = 10; C: cirrosis + PBE, n = 10) y un grupo control, n = 10. Se obtuvieron los ganglios mesentéricos (GM), placas de Peyer (PP), lamina propia de colon (LP) y lavado peritoneal/ascitis (PA). Mediante digestión mecánica y enzimática se obtuvo una suspensión celular de cada uno de los compartimentos del GALT. Mediante citometría se cuantificó la capacidad bactericida de *E. coli* los macrófagos CD11b+ de cada compartimento. Se cuantificaron TNF- α , IFN- γ , PCR, NO y endotoxina plasmáticos de cada animal.

Resultados: Se observó una correlación positiva y significativa ($p < 0,01$) entre los niveles plasmáticos de NO, TNF- α , IFN- γ , PCR, C3 y endotoxina con la capacidad bactericida de los macrófagos de los diferentes compartimentos del GALT y del líquido ascítico, y una correlación inversa y significativa ($p < 0,05$) con los niveles de complemento C3. En todos los casos, además, se observó una distribución de estos niveles en función del grupo experimental que se mantuvo en todos los compartimentos de manera significativa, siendo: sanas > cirrosis + norfloxacino > cirrosis > cirrosis + PBE.

Conclusiones: La alteración de la capacidad bactericida de los macrófagos del GALT en ratas cirróticas se correlaciona con la endotoxemia y marcadores plasmáticos de inflamación. Los efectos antibiótico e inmunomodulador del norfloxacino explicaría esta mejora en estos parámetros.

Carcinoma hepatocelular

P-23. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL HEPATO-COLANGIOPAPILLOMA MIXTO

A. Moeini^a, D. Sia^b, Z. Zhang^c, G. Campreciós^b, O. Miltiadous^b, I.M. Quetglas^a, M.I. Fiel^b, K. Hao^c, S.N. Thung^b, A. Villanueva^b, M.E. Schwartz^b y J.M. Llovet^{a,b,d}

^aLaboratori de Recerca Translacional d’Oncología Hepática, BCCLC, IDIBAPS, Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona,

Barcelona. ^bLiver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Department of Medicine, Department of Pathology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ^cIcahn Institute for Genomics and Multiscale Biology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ^dInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción: El hepato-colangiocarcinoma mixto es un tumor primario hepático infrecuente, que muestra elementos intimamente relacionados con el carcinoma hepatocelular (CHC) y el colangiocarcinoma intrahepático (CCI). Actualmente se desconoce si estos tumores representan una entidad clínica y molecular única.

Objetivos: Realizar un análisis molecular de los tumores mixtos basado en la caracterización histológica y genómica.

Métodos: Se definieron histológicamente 19 casos de tumores mixtos utilizando los criterios de la OMS. Se evaluaron marcadores hepáticos (HEP1), biliares (CK7, CK19) y de células progenitoras (EpCAM, NCAM, SALL4). El perfil de expresión génica y de alteraciones cromosómicas se estudió mediante DASL y CytoSNP12 (Illumina), respectivamente. Se realizó secuenciación de exomas ($n = 6$) y se aplicó la secuenciación por Sanger ($n = 19$) para el análisis de mutaciones oncogénicas previamente descritas en CHC o CCI.

Resultados: Las muestras de hepato-colangiocarcinoma fueron clasificadas histológicamente como clásicas ($n = 4$), y “stem-cell” mixtas ($n = 15$): colangiolocarcinomas (CLC, $n = 6$), o de células progenitoras (CP, $n = 9$). Los tumores clásicos se caracterizaron por la expresión de marcadores hepáticos y biliares en los respectivos componentes de CHC y CCI. Los CLC fueron positivos para CK7, CK19, EpCAM y especialmente para NCAM (6/6 en CLC vs 2/13 en el resto, $p < 0,01$). Los tumores de la subclase CP expresaron simultáneamente marcadores hepáticos y biliares, así como SALL4 (7/9 vs 0/10, $p < 0,001$). El análisis genómico de los CLC mostró sobreexpresión de genes específicos del linaje biliar, y asociación con señalización por TGF- β , firmas génicas de respuesta inmune, y la subclase S1 de CHC ($p < 0,01$). Por otro lado, la subclase de CP estaba enriquecida por múltiples vías oncogénicas (MYC, IGF, NOTCH, $p < 0,001$), y firmas de CHC de mal pronóstico ($p < 0,01$). Las subclases de CP y clásica mostraron mayor inestabilidad cromosómica en comparación con los CLC (número de alteraciones/tumor: 9,8-10,5 vs 2, $p < 0,01$). La secuenciación de exomas en tumores de las subclases CLC ($n = 4$) y CP ($n = 2$) junto con su validación en el resto de la cohorte, reveló una baja incidencia de mutaciones oncogénicas recurrentes. Las mutaciones en TP53 (7/23, 30%) fueron las más frecuentes independiente de la subclase tumoral. El perfil mutacional de las subclases CLC (e.g. TP53, IDH1, NFE2L2, KMT2D) y CP (e.g. TERT, TP53, AXIN1, BRAF, fusión FGFR2-BICC1) recapitulan una combinación de las mutaciones características tanto del CHC como del CCI.

Conclusiones: La caracterización molecular de hepato-colangiocarcinomas mostró la presencia de 3 subclases de tumores mixtos: los colangiolocarcinomas, con estabilidad cromosómica, activación de vías de señalización de TGF- β y de respuesta inflamatoria; la subclase de células progenitoras que se caracteriza por la expresión de SALL4 y un perfil molecular más agresivo; y la subclase clásica constituida por componentes similares a CHC y CCI.

P-24. ANÁLISIS DE LA FRECUENCIA Y LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL FRACASO EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN UN PROGRAMA DE VIGILANCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS

A. Mancebo^a, M.L. González-Díéguez^b, V. Cadahía^b, C.A. Navascués^b, M. Varela^b, A. Castaño^b y M. Rodríguez^b

^aHospital de Cabueñas, Sección de Aparato Digestivo, Gijón, Asturias. ^bHospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo.

Introducción: El objetivo de los programas de vigilancia de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis es detectar tumores en estadios iniciales, que puedan ser tratados con terapias curativas y que ello conlleve un aumento de la supervivencia.

Objetivos: Evaluar la frecuencia con que se produce el fracaso del programa y los posibles factores implicados en el mismo.

Métodos: Se analizaron 170 pacientes diagnosticados consecutivamente de CHC en el seno de un programa de vigilancia basado en ECO y AFP cada 3/6 meses y que se ha mantenido activo de forma prospectiva desde 1992, incluyendo un total de 1.148 pacientes con cirrosis. La mayoría de los pacientes con CHC eran varones (85%), con edad media al diagnóstico de 62 ± 8 años, el 52% tenía cirrosis alcohólica y el 37% por VHC. Se definió como fracaso el diagnóstico del CHC en estadios B-D del BCLC. Se analizaron 13 variables clínicas, demográficas y de laboratorio.

Resultados: Al diagnóstico, 121 CHC (71%) fueron BCLC 0/A (26/0, 95/A) y 49 (29%) fueron BCLC B-D (19/B, 20/C, 10/D) y por tanto considerados fracasos del programa. La proporción de fracasos fue similar entre los diagnosticados en los períodos 1992-2003 y 2004-2014 ($p = 0,96$). 27 CHC se diagnosticaron en régimen trimestral y 143 en semestral, sin diferencias entre ambos en la proporción de fracasos ($p = 0,89$). La sospecha de CHC se basó en la ecografía en 115 (67%) pacientes, en la elevación de AFP en 33 (19%) y en otros motivos en 19 (11%). Las variables que no influyeron en la tasa de fracasos fueron el sexo ($p = 0,65$), la edad ($p = 0,46$), el IMC ($p = 0,46$), la etiología de la cirrosis ($p = 0,26$), la presencia de varices en la inclusión en el programa ($p = 0,33$) o la infección por VIH ($p = 0,44$). La frecuencia de fracaso fue mayor en pacientes Child B (45%) que Child A (21%) ($p < 0,001$), en aquellos con complicaciones previas de la cirrosis (40%) que en aquellos sin ellas (18%) ($p = 0,002$), en los que el CHC se detectó por AFP u otro motivo (40%) que en los detectados por ecografía (24%) ($p = 0,03$) y en los que no habían realizado el control de cribado previo al diagnóstico (53%) que en los que sí lo hicieron (26%) ($p = 0,06$). Los pacientes con fracaso recibieron menos frecuentemente tratamiento curativo (6,9% vs 84,2%; $p < 0,001$) y sobrevivieron menos (17,4 vs 44,8 meses, $p < 0,001$).

Conclusiones: Aproximadamente el 30% de los CHC diagnosticados mediante vigilancia presentan un estadio BCLC > A y esta proporción no se ha modificado en la última década ni se reduce con controles trimestrales. El estadio Child B, el antecedente de descompensación de la cirrosis, la sospecha de tumor por elevación de AFP u otro motivo distinto de la ECO y un mal cumplimiento se asocian con el fracaso del programa en la detección precoz. Es posible que en pacientes con cirrosis descompensada la ECO no sea un buen método de cribado.

P-25. LA PRESENCIA DE DIABETES NO SE ASOCIA CON UN INCREMENTO DEL RIESGO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON CIRROSIS ALCOHÓLICA POR VHC O POR VHB

C.R. Escaja, C.A. Navascués, L. González-Díez, V. Cadahía, M. Varela, M.A. de Jorge y M. Rodríguez

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

Introducción: Se ha descrito la asociación de diabetes con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) en estudios de población general, pero existen datos contradictorios en pacientes con enfermedad hepática crónica. Por otra parte, se ha postulado que el tratamiento con metformina en pacientes diabéticos puede prevenir el desarrollo de CHC.

Objetivos: Conocer la influencia de la diabetes en el desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis hepática por alcohol, VHC o VHB y determinar el papel que puede desempeñar el tratamiento con metformina.

Métodos: Se analizaron 922 pacientes con cirrosis hepática, Child A/B, incluidos en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC entre 1992 y 2014, basado en la realización de ECO y AFP semestralmente. La causa de la cirrosis fue el alcohol en 563, el VHC en 272 y el VHB en 87. La mayoría de los pacientes eran varones y la edad media en la inclusión fue de $54,4 \pm 8,5$ años. El diagnóstico de diabetes se estableció por dos determinaciones de glucemia = 126 o en presencia de tratamiento antidiabético. Se analizó la influencia de la diabetes sobre el desarrollo de CHC mediante Kaplan-Meyer y posteriormente se ajustó con otras variables clásicamente asociadas con el desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis (edad, sexo, tabaco, estadio de Child, plaquetas, varices esofágicas, AFP, presencia de complicaciones previas de la enfermedad), mediante regresión de Cox.

Resultados: Durante un seguimiento medio de 70 ± 61 meses, 153 pacientes (17%) desarrollaron CHC. En la inclusión, 228 (25%) tenían diabetes, siendo más frecuente en pacientes con cirrosis alcohólica (29%) que en VHC (19%) y VHB (13%) ($p = 0,003$ y $p = 0,001$ respectivamente). No hubo diferencias en la probabilidad acumulativa de desarrollar CHC a los 20 años entre pacientes diabéticos y no diabéticos en la serie global (59% vs 45%; $p = 0,16$), en cirrosis alcohólica (32% vs 48%; $p = 0,74$), en cirrosis VHC (52% vs 44%; $p = 0,18$) ni en cirrosis VHB (33% vs 41%; $p = 0,23$). Tras el ajuste con otras variables potencialmente relacionadas con el desarrollo de CHC, la diabetes no constituyó un factor de riesgo en la serie global ($p = 0,78$), en cirrosis alcohólica ($p = 0,70$), por VHC ($p = 0,31$) o por VHB ($p = 0,1$). Entre los diabéticos, 47 (20%) recibían tratamiento con metformina en la inclusión. La probabilidad de desarrollar CHC no fue diferente entre los que recibían y no metformina ($p = 0,43$). Tras excluir los pacientes tratados con metformina y ajustar para otras variables, la diabetes no se asoció con el desarrollo de CHC en la serie global ($p = 0,1$), en la cirrosis alcohólica ($p = 0,35$), por VHC ($p = 0,38$) o por VHB ($p = 0,07$).

Conclusiones: En pacientes con cirrosis por alcohol, VHC o VHB, la diabetes no constituye un factor de riesgo para el desarrollo de CHC, incluso tras el ajuste con otras variables relacionadas con el desarrollo de CHC. Por otra parte, esta falta de asociación no parece ser consecuencia del efecto protector de la metformina.

P-26. LA DISFUNDICIÓN MITOCONDRIAL BLOQUEA LA AUTOFAGIA INDUCIDA POR HIPOXIA QUÍMICA EN CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA HUMANO

M. Asensio^a, E. Lozano^{a,b}, F. González San Martín^{a,b,c}, S. Jiménez^{a,c}, B. Castaño^{a,c}, J.J.G. Marín^{a,b,c} y M.J. Pérez^{a,b,c}

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

Introducción: La disfunción mitocondrial y la inhibición de la autofagia son características comunes de muchos tumores, incluido el carcinoma hepatocelular (HCC). La disfunción mitocondrial asociada a alteraciones del DNAm, como mutaciones, delecciones y disminución en el número de copias, son frecuentes en HCC y parecen jugar un papel importante en la progresión tumoral. La autofagia debería actuar como un mecanismo de supresión tumoral en las células de HCC donde podría activarse en respuesta a las características fisicoquímicas del microambiente tumoral como la hipoxia.

Objetivos: Investigar el efecto de la disfunción mitocondrial asociada a la ausencia de DNAm en la regulación de la autofagia por hipoxia en HCC.

Métodos: La hipoxia fue inducida químicamente in vitro añadiendo deferoxamina o cloruro de cobalto al medio de cultivo de células de HCC humano SK-Hep1 silvestres (WT) y carentes de DNAm (Rho).

Resultados: En ambas células se observó la detención del ciclo celular en G0/G1 y la estabilización del factor inductor de hipoxia HIF-1 alfa, junto a un aumento de expresión de p21 pero no de p27, genes regulados por hipoxia de forma dependiente e independiente de HIF-1 alfa, respectivamente. Sin embargo, la hipoxia estimuló la autofagia, pero sólo en células WT, según indicaban marcadores de la abundancia de autofagosomas como la formación de organelas vesiculares ácidas, la conversión de la forma citoplasmática de la proteína LC3 (LC3-I) a la forma que se une a la membrana de los autofagosomas (LC3-II) y la expresión de beclina. Estudios realizados con el inhibidor lisosomal cloroquina demostraron que este aumento era debido a una activación de la autofagia y no a una supresión tardía de dicho proceso. Aunque los reguladores negativos de la autofagia como la ruta de supervivencia Akt/mTOR y la proteína Bcl2 disminuyeron su actividad/expresión de forma similar en ambos tipos celulares, la proteína AMPK, que puede activar la autofagia por inhibición de mTOR y por regulación positiva de ULK1, se encontró activada por hipoxia sólo en células WT. Ni en las células WT ni en las Rho se encontraron cambios en otras rutas de señalización como Erk1/2 y p53 implicadas en la regulación de la autofagia. Los agentes químicos miméticos de hipoxia indujeron también otras condiciones características de la hipoxia como la generación de especies reactivas de oxígeno y la muerte por apoptosis, tanto en células WT como en células Rho, aunque en menor grado. El bloqueo de la autofagia con 3-metiladenina previno parcialmente la pérdida de viabilidad en las células WT, lo que sugiere que este proceso también contribuye a la muerte celular en estas condiciones.

Conclusiones: La disfunción mitocondrial asociada a modificaciones en la integridad del DNAmt, que aparecen frecuentemente en el HCC, altera la ruta de señalización AMPK/ULK1 y bloquea la autofagia inducida por hipoxia, lo que reduce su capacidad de actuar como mecanismo de supresión tumoral.

P-27. LA COMBINACIÓN DE MELATONINA Y SORAFENIB INCREMENTA LA MITOFAGIA E INDUCE PROCESOS DE MUERTE CELULAR EN LÍNEAS TUMORALES HEPÁTICAS HUMANAS

A. Fernández Fernández^{a,b}, R. Ordóñez Fernández^{a,b}, N. Prieto Domínguez^{a,b}, C. Méndez Blanco^{a,b}, A. García Palomo^{b,c}, J.L. Mauriz Gutiérrez^{a,b} y J. González Gallego^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^cServicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León, Hospital de León.

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) es la quinta neoplasia más frecuente, y la tercera causa de muerte por cáncer. El sorafenib es el único agente químico que ha mostrado beneficios en la supervivencia en HCC avanzado, pero su uso prolongado genera un estado de resistencia relacionada en parte con la generación de hipoxia en el tumor. La mitofagia es una forma especializada de degradación selectiva de mitocondrias, cuya inhibición promueve la progresión tumoral, y que se induce como mecanismo adaptativo en condiciones de hipoxia. La fusión mitocondrial regula negativamente la mitofagia, mientras que la fisión la promueve. La melatonina tiene propiedades pro-apoptóticas, anti-angiogénicas y anti-invasivas en células tumorales hepáticas HepG2, donde es capaz de regular los niveles de HIF-1 en hipoxia. Sin embargo, su efecto en combinación con el sorafenib sobre el HCC no ha sido evaluado.

Objetivos: Analizar la viabilidad celular así como los mecanismos de mitofagia, fusión y fisión mitocondrial y apoptosis tras la administración combinada de sorafenib y melatonina en HCC humano.

Métodos: El efecto de la melatonina y del sorafenib sobre la viabilidad celular fue evaluado mediante MTT en tres líneas celulares: HepG2, HuH7 y Hep3B. Los niveles de proteínas de diferentes marcadores de mitofagia, fusión y fisión mitocondrial y apoptosis se evaluaron por Western blot.

Resultados: El tratamiento con sorafenib y melatonina provocó una reducción en la viabilidad sobre HepG2 y HuH7 de forma dosis-dependiente a concentraciones más bajas que en Hep3B. La combinación de melatonina con sorafenib, incrementó la muerte celular respecto a los tratamientos sin combinar en las tres líneas de una manera muy significativa en las Hep3B lo que sugiere la activación de algún mecanismo capaz de sensibilizarlas. Además, se observó un incremento progresivo en los niveles proteicos de Pink1, Parkin y BNIP3 así como una disminución de mitofusina 2 y OPA-1 en Hep3B, lo que podría indicar cierta participación de la dinámica mitocondrial en la inducción de la mitofagia, así como la activación de procesos apoptóticos.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la combinación del sorafenib con la melatonina en células Hep3B reduce la resistencia al tratamiento en un proceso que podría estar mediado por la mitofagia y los procesos de fusión y fisión mitocondrial, así como la posible relación de estos mecanismos con la apoptosis.

P-28. REGULACIÓN DE LAS RUTAS AKT/MTOR Y DE LAS VÍAS DE PROLIFERACIÓN Y MUERTE CELULAR INDUCIDA POR LOS INHIBIDORES DE CALCINEURINA Y MTOR EN LÍNEAS DE HEPATOCARCINOMA CON DIFERENTES GRADOS DE DIFERENCIACIÓN CELULAR

E. Navarro Villarán^a, D. Buiza Rueda^a, S. Aliseda Díez Madroñero^a, A. Rodríguez Hernández^a, S. Pereira^a, L. Barrera Pulido^b, 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, Sevilla.

^bDepartamento de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen del Rocío-Virgen Macarena/Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC/Universidad de Sevilla, 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. ^fCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^gServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío-Virgen Macarena/Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla.

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) 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 HCC 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, se han asociado a la recurrencia tumoral en los pacientes trasplantados. El objetivo del estudio fue evaluar la alteración de la señal proliferativa y apoptótica del inhibidor de la calcineurina (tacrolimus) e inhibidores de la ruta mTOR (everolimus y sirolimus) en líneas celulares de HCC humano con un grado variable de diferenciación celular.

Métodos: Se utilizaron las líneas de HCC con diferente grado de diferenciación celular (bien diferenciada: HepG2, Hep3b y Huh7; moderadamente: SNU 423; y pobemente: SNU 475). Tacrolímus, everolímus y sirolímus se administraron a diversas dosis (0-100 μ M). Se evaluaron diversos parámetros relacionados con la expresión de proteínas implicadas en la ruta Akt y mTOR, y su asociación con cambios en las rutas de proliferación y muerte celular (receptores de muerte celular, caspasa-3, -8 y -9, y TUNEL).

Resultados: Tacrolímus, everolímus y sirolímus (\leq 3 horas) incrementaron transitoriamente la expresión de Thr308Akt/Akt y Ser473Akt/Akt, que fue seguido por una reducción a tiempos posteriores en células diferenciadas (HepG2). Este efecto coincidió temporalmente con el aumento de Thr246PRAS40 y consecuentemente la reducción de la expresión/actividad mTOR. De forma diferente, los tratamientos, de forma especial everolímus y sirolímus, incrementaron la expresión de las formas fosforiladas de Akt, que se asoció con aumentos de Thr246PRAS40 y cambios en la expresión mTOR en las células desdiferenciadas. Los tratamientos no produjeron diferencias significativas en la expresión de los receptores de muerte celular, a excepción del efecto de everolímus que redujo la expresión de CD95 en células SNU423, y un aumento de TRAIL-R1 en células SNU475. Los tratamientos inmunosupresores, especialmente Tacrolímus, ejercieron un efecto antiproliferativo y proapoptótico (caspasa-3 y TUNEL) en líneas de HCC diferenciadas. Las células de menor diferenciación fueron más resistentes al efecto pro-apoptótico y anti-proliferativo de los fármacos inmunosupresores.

Conclusiones: 1) Los tratamientos inmunosupresores en estudio, especialmente Tracrólímus, reducen el grado de activación de las rutas Akt y mTOR que se relacionan con un efecto antiproliferativo dosis dependiente en las células de HCC diferenciadas, y en menor medida en las células de HCC desdiferenciadas. 2) Los tratamientos inmunosupresores a dosis altas (100 μ M) indujeron un incremento de la apoptosis especialmente en células de HCC diferenciadas. Este efecto no se relacionó con cambios en la expresión de los receptores de muerte celular.

P-29. LA RELACIÓN ENTRE CIFRA DE LINFOCITOS Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR INDICA EL IMPACTO DEL ESTADO INMUNITARIO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

M. Reig, A. Ribeiro, L. Boix, A. Gazzola, J.M. López-Oliva, A. Díaz, A. Forner, N. Llarch, G. Iserte y J. Bruix

BCLC Group, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

Introducción: El índice neutrófilo/linfocito (NLR) se ha propuesto como un predictor de supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular tratados tanto con tratamiento curativos (cirugía, trasplante, radiofrecuencia) como paliativos (quimioembolización y sorafenib). Sin embargo, tanto los valores de corte para estratificar los pacientes, como las interpretaciones del NLR son variables y no se aplica actualmente en la práctica clínica.

Objetivos: Evaluar la capacidad predictiva del índice neutrófilo/linfocito y sus componentes (parámetros fácilmente disponibles en todos los entornos) en una cohorte de pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con sorafenib.

Métodos: Se analizó el impacto de los factores pronósticos básicos conocidos (BCLC, Child-Pugh score, PS, alfafetoproteína), los linfocitos, neutrófilos y NLR basal sobre la supervivencia global y censurada al momento de recibir tratamiento de segunda línea en una cohorte de 238 pacientes tratados con sorafenib (60,6% VHC; 83,7% Child-Pugh A; 53,6% BCLC-C).

Resultados: En el análisis multivariado los factores basales predictivos de supervivencia fueron: PS ($p = 0,005$; HR: 0,507 (IC95%

0,316-0,815)); linfocitos ($p < 0,001$; HR: 0,627 (IC95% 0,47-0,83)) y NLR ($< 0,001$; HR: 1,08 (IC95% 1,01-1,15)). La mediana de supervivencia censurada según el nivel valor de referencia normal de linfocitos, fue significativamente menor en los pacientes con niveles basales de linfocitos por debajo del valor de referencia normal (8,6 meses (IC95% 6,6-10,7) en pacientes con linfocitos $< 0,7$ y 13,0 meses (IC95% 11,4-14,6) en pacientes con linfocitos en rango normal (0,7-4,5); $p = 0,004$). Al no disponer de un valor de corte estándar de NLR para estratificar los pacientes, se realizó una curva ROC y el mejor valor de AUC fue de 0,58. Los predictores de supervivencia global fueron los mismos los de OS censurada.

Conclusiones: La capacidad predictiva del índice neutrófilo/linfocito se confirmó en los pacientes tratados con sorafenib. La capacidad predictiva de NLR está definida por el valor de los linfocitos y tiene una AUC baja. Mientras que la determinación de este parámetro no debe influir la decisión de tratamiento, estos resultados refuerzan la influencia del estado inmunitario en la evolución de los pacientes.

P-30. LA CLASIFICACIÓN DE ALBI NO MEJORA LA PREDICCIÓN PRONÓSTICA DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR CONSIDERADOS PARA TRATAMIENTO CON SORAFENIB

A. Ribeiro de Souza^a, M. Reig^a, A. Díaz-González^a, A. Forner^a, N. Llarch^a, G. Iserte^a, A. Darnell^b, J. Rimola^b, C. Ayuso^b y J. Bruix^a

^aServicio de Hepatología; ^bServicio de Radiología, BCLC Group, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

Introducción: La clasificación de ALBI se propone como una herramienta eficaz para valorar la función hepática en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) y minimizar la evaluación subjetiva condicionada por la encefalopatía o presencia de ascitis en el Child-Pugh. Sin embargo, su capacidad pronóstica no ha sido validada.

Objetivos: Analizar el impacto de la clasificación de ALBI junto a factores pronósticos establecidos en la supervivencia de pacientes con CHC tratados con sorafenib.

Métodos: Se analizó el impacto de los componentes del Child-Pugh score (bilirrubina total, albúmina, tiempo de protrombina y el uso de diuréticos como factor indirecto de ascitis), BCLC (performance status (PS), presencia de metástasis (M1) y/o invasión vascular), alfa-feto-proteína y ALBI sobre la supervivencia global (SG) y censurada al momento de pasar a estudios de segunda línea (SC) en una cohorte de 239 pacientes tratados con sorafenib (60,6% VHC; 83,7% Child-Pugh A con función hepática conservada sin encefalopatía o ascitis clínica; 53,6% BCLC-C).

Resultados: La mediana de SG y SC fue 13,0 meses (IC95% 11,12-14,8) y 12,2 meses (IC95% 10,7-13,7), respectivamente. Los factores basales predictivos de SG fueron: PS: HR = 0,49 (IC95% 0,31-0,78), $p = 0,003$; M1: HR = 1,6 (IC95% 1,12-2,31), $p = 0,01$; e invasión vascular: HR = 1,48 (IC95% 1,09-2,01), $p = 0,012$. Sin embargo, pese a que la clasificación ALBI presenta una p estadísticamente significativa ($< 0,0001$) los IC95% del HR incluye el 1. Los factores predictivos de SC fueron: PS: HR = 0,48 (IC95% 0,30-0,76), $p = 0,002$; M1: HR = 1,49 (IC95% 1,04-2,14), $p = 0,028$; e invasión vascular: HR = 1,41 (IC95% 1,04-1,91), $p = 0,029$. La clasificación ALBI nuevamente presentó p significativa ($= 0,001$) pero con HR incluyendo 1.

Conclusiones: La clasificación de los pacientes mediante la clasificación de ALBI en condiciones basales no resulta predictor de supervivencia global o supervivencia censurada en pacientes tratados con sorafenib de acuerdo a las recomendaciones actuales.

P-31. VALIDEZ DEL TAC COMO TÉCNICA DE DIAGNÓSTICO, ESTADIAJE Y RESPUESTA A TRATAMIENTO EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

S. Pascual^a, J. Irurzun^b, P. Zapater^c, G. Rodríguez^d, A. Paya^e, M. Rodríguez^a, P. Bellot^a, F. Carnicer^a, C. Alenda^e, P. Melgar^d, C. Alcázar^d, M. Franco^d, J.M. Palazón^a y F. Lluís^d

^aUnidad Hepática; ^bUnidad de Radiología Intervencionista;

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

Introducción: El carcinoma hepatocelular (HCC) es una de las principales indicaciones de trasplante hepático (THO) y es la alternativa terapéutica con mejor supervivencia. En los últimos años se han desarrollado estrategias para poder aumentar el número de pacientes candidatos a THO que sobrepasan los criterios de Milán: el infraestadiaje tumoral y la aplicación de los criterios expandidos. Ambas estrategias se basan en los hallazgos radiológicos, tanto para el estadiaje tumoral como para evaluar la respuesta al tratamiento (tto) antes del THO. El objetivo del estudio es analizar la validez del TAC como técnica de imagen para el estadiaje del HCC y la respuesta el tto, mediante la correlación de los hallazgos del TAC con el estudio histopatológico del explante.

Métodos: entre septiembre-2012 y octubre-2015 se han trasplantado 55 pacientes con HCC. La mediana de tiempo entre el TAC y el THO fue de 1.6 meses. La mediana de tiempo en lista de espera fue de 3.1 meses. Las variables recogidas en TAC y explante fueron: tamaño nódulo principal (TNP), número de nódulos (NN), suma de tamaños (ST). Se realizó tto del HCC antes del THO en el 69% de los casos (TACE 92%). De acuerdo con los criterios de RECISTm, la respuesta al tto se clasificó como: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), no respuesta (NR). Se analizó la fiabilidad diagnóstica del TAC mediante un análisis de concordancia entre los valores estimados mediante el TAC (NN, TNP y ST y respuesta a tto) y los identificados en el explante. Para las variables cualitativas se realizó mediante el índice kappa de Cohen y para las cuantitativas mediante la estimación del coeficiente de correlación intraclass (CCI).

Resultados: Mediana edad 57 años (33-70), sexo masculino 94%, mediana MELD 13 (7-28), mediana AFP 5,5 ng/dl (1-412). Etiologías: 48% alcohol, 30% VHC, 15% alcohol y VHC, 5% VHB y 2% alcohol y VHB. Supervivencia 86% al año y 83% a los 2 años. La sensibilidad del TAC para la detección de HCC fue de 92%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 90%. El CCI para el TNP (TAC 25,39 mm DT 0,85, Explante 25,07 mm DT 12,6) fue de 0,73 (p = 0,000), el CCI para ST (TAC 32 mm DT 14,16, Explante 30,3 DT 19,9) fue de 0,73 (p = 0,000), el CCI para NN (TAC 1,5 DT 0,75, Explante 1,4 DT 0,78) fue de 0,78, (p = 0,000). RC tras el tto: 47% (27% en el explante), RP 43% (56% en el explante). En el 57% de los pacientes con RC en el TAC no existe una correlación en el explante. El índice kappa fue de 0.45 (p = 0,001).

Conclusiones: El TAC es una técnica radiológica adecuada para el diagnóstico y estadiaje del HCC, mostrando una buena correlación con los hallazgos del explante. La evaluación de la respuesta tras el tratamiento con TACE no presenta una adecuada correlación, sobre todo en la RC, que parece sobre-estimada en el TAC. Este hecho merece ser tenido en cuenta a la hora de considerar el infraestadiaje del HCC.

P-32. PAPEL DE LA FAMILIA DE GENES ARMCX1-6/ARMC10 EN LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA Y EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

M. Higuera^a, M.T. Salcedo^b, M. Ventura^c, J.M. Balibrea^d, F. Villarroya^e, E. Soriano^f y B. Mínguez^{a,c,g}

^aLaboratorio de Cáncer Hepático, Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), Barcelona. ^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Vall

^d'Hebron, Barcelona. ^cServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^dServicio de Cirugía Endocrina, Metabólica y Bariátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

^eCIBERobin, Laboratorio de Biología Molecular y Regulación Génica del Tejido Adiposo y sus Patologías, Universidad de Barcelona.

^fDevelopmental Neurobiology and Regeneration Lab, Departamento de Biología Celular, Universidad de Barcelona, Parc Científic de Barcelona. ^gCIBERehd.

Introducción: La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una patología de importancia creciente en nuestro medio y tiene relación con el desarrollo de cirrosis hepática (CH) y carcinoma hepatocelular (CHC). La insulinorresistencia y fenómenos inflamatorios asociados podrían tener un papel patogénico aunque la fisiopatología no está bien aclarada. La familia de genes Armcx1-6/Armc10 regula la biología mitocondrial y están relacionados con la vía de señalización de Wnt. Se ha observado que ratones deficientes en Armcx3, muestran un fenotipo obeso y esteatosis hepática marcadamente. Hipótesis: la desregulación de estos genes podría tener un papel en la hepatocarcinogénesis mediante la alteración de la función mitocondrial, lipotoxicidad y regulación de la vía de Wnt/B-catenin.

Objetivos: Analizar la expresión génica y proteica de la familia de genes Armcx1-6/Armc10 en líneas celulares de CHC, y muestras humanas de hígado sano, NASH, CH y CHC.

Métodos: Analizamos la expresión génica y proteica de Armcx2, Armcx3, Armcx10 y CTNNB1 (B-Catenin) en 9 líneas celulares de CHC(Hep3B, HepG2, HuH7, PLC5, SNU387, 398,449 y 182), mediante Real-Time PCR(qRT-PCR) y Western Blot (WB), así como en muestras humanas de tejido fresco congelado (FF) de hígado sano (n = 13), CH(n = 11), CHC (n = 11), procedentes del Banco de tejidos y NASH (n = 9) recogidas prospectivamente de pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Se desconoce la expresión de Armcx1-6/Armc10 en CHC por lo que la selección de este set exploratorio de muestras ha sido aleatoria.

Resultados: 7 de las líneas celulares de CHC presentan menor expresión del gen Armcx2 comparado con hígado sano así como una disminución en la expresión proteica analizada por WB. Armcx3 mostró una menor expresión a nivel génico y proteico en SNU398 y 449 respecto al hígado sano, mientras que 6 de ellas no presentaron variación. Armcx10 está menos expresado en HepG2 que en hígado sano, mientras que en PLC5 y SNU449 hay un aumento de expresión génica de 2,5 y 4 veces respectivamente, que correlaciona con niveles de proteína. CTNNB1 presenta un ligero aumento de expresión génica en HuH7 y SNU182 respecto al hígado sano. El análisis de la expresión génica en tejido FF mediante qRT-PCR, reveló un aumento significativo de la expresión de Armcx10 en CHC ($3,9 \pm 0,59$) y NASH ($4,19 \pm 0,37$) respecto al hígado sano ($0,90 \pm 0,18$) y CH ($2,44 \pm 0,67$). El análisis por WB mostró un aumento no significativo en NASH respecto a hígado sano. Como cabía esperar, CTNNB1 (B-Catenin) se halló significativamente sobreexpresada en CHC respecto a hígado sano y CH. En NASH no se observaron diferencias significativas. Armcx2 y Armcx3 no presentaron diferencias de expresión entre los diferentes grupos.

Conclusiones: Datos preliminares sugieren que la desregulación de Armcx10 podría tener un papel en el desarrollo de NASH y CHC mediante la alteración de la función mitocondrial. Estos hallazgos se están evaluando para su validación en una amplia cohorte de muestras de tejido parafinado.

P-33. APICABILIDAD Y CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA PUNTUACIÓN ART SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR SOMETIDOS A QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL

J.F. Castroagudín^a, E. Molina Pérez^a, C. Seoane Pose^b, J.A. Lameirao Gaspar^c, P.M. Santos Reis Ferreira^c, N. Vallejo Senra^a y E. Domínguez Muñoz^a

^aUnidad de Hepatología; ^bServicio de Radiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago. ^cUniversidad de Santiago de Compostela.

Introducción: La quimioembolización transarterial (TACE) es considerada como el tratamiento de elección del hepatocarcinoma (HCC) estadio B de BCLC. Sin embargo, el protocolo de realización de las sucesivas TACEs no está estandarizado. La puntuación ART tras una primera TACE ha sido propuesta para identificar pacientes con resultados desfavorables de supervivencia tras sucesivas TACEs, pero su aplicabilidad y eficacia ha sido cuestionada.

Objetivos: Validar la puntuación ART tras la primera TACE como factor predictivo de supervivencia en HCC.

Métodos: Estudio retrospectivo de cohortes incluyendo consecutivamente pacientes con HCC sometidos al menos a un ciclo de TACE. Se obtuvieron variables clínicas, epidemiológicas y tumorales basales. Tras la realización de la primera TACE se calculó la puntuación ART mediante una aplicación informática. Se analizó la supervivencia global y en la subpoblación de pacientes sometidos a más de un ciclo de TACE. Se analizó la supervivencia en función de distintos puntos de corte de la puntuación ART tras la primera TACE.

Resultados: 42 pacientes (41 varones, edad $65,8 \pm 4,5$ años) con HCC fueron incluidos. La mediana de la puntuación Child-Pugh fue 5 puntos (rango 5-8); HCC era uninodular en 21,4%. El diámetro tumoral fue de $31,4 \pm 11,1$ mm, (rango 6-130 mm). Los niveles séricos de AFP pre-tratamiento fueron $277,6 \pm 1.269$ ng/mL. Se realizó un único ciclo de quimioembolización en el 54,8% de los sujetos. La tasa de respuestas objetivas fue del 50%. La puntuación ART tras la primera quimioembolización fue de $2,6 \pm 2,3$ puntos (rango 0-8). La media de supervivencia global fue de $748,5 \pm 613,7$ días. La supervivencia fue del 61,9% al año, 40,5% a los 2 años y del 26,2% a los 3 años. No se observaron diferencias en los valores de supervivencia entre los pacientes con puntuación ART menor o igual/superior a 2,5 puntos. Sí se observó una tendencia a mayor supervivencia en sujetos con puntuación ART igual o superior a 5 puntos (log-rank test $p = 0,078$), alcanzando diferencias significativas cuando se compararon los pacientes que presentaron puntuación ART menor o igual/superior a 6 puntos (log-rank test $p < 0,001$). La puntuación ART en la subpoblación sometida a quimioembolizaciones múltiples fue significativamente inferior a la del grupo con un único ciclo de TACE ($1,6 \pm 2$ vs $3,4 \pm 2,3$ puntos, $p = 0,010$). En la subpoblación con TACEs múltiples tampoco se observaron diferencias en supervivencia entre los pacientes con puntuación ART inferior o igual/superior a 2,5 puntos.

Conclusiones: En su forma actual, la puntuación ART presenta una baja aplicabilidad, inferior al 50% en la presente serie, y es incapaz de predecir supervivencia en los puntos de corte previamente establecidos. Sin embargo, la menor puntuación ART y la mayor supervivencia observadas en la subpoblación que recibió ciclos sucesivos de TACE sugieren la utilidad de los sistemas de puntuación en la indicación de TACEs ulteriores en pacientes con hepatocarcinoma.

P-34. PATRONES DE TRATAMIENTO Y DETERMINANTES DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO TRATADOS CON SORAFENIB. UN ACERCAMIENTO A LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

M. Guerrero Misas^a, J. Jurado García^a, S. Marín Pedrosa^a, C. González Alayón^a, M. Rodríguez Perálvarez^{a,b}, A. Poyato González^{a,b}, P. Barrera Baena^{a,b}, G. Costán Rodero^{a,b}, E. Fraga Rivas^{a,b}, J.L. Montero Álvarez^{a,b} y M. de la Mata García^{a,b}

^aHospital Universitario Reina Sofía, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Córdoba. ^bHospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Córdoba.

Introducción: Sorafenib es la terapia estándar en pacientes con CHC con buena función hepática y tumores avanzados o en los que existe progresión tras tratamiento locorregional (LRT).

Objetivos: Evaluar patrones de uso de sorafenib en pacientes con CHC avanzado dependiendo del grado funcional (Child-Pugh – CPT-) y estadio de la enfermedad (BCLC) en la práctica clínica diaria y determinar factores asociados a supervivencia global (SG).

Métodos: Estudio retrospectivo que incluye pacientes con CHC avanzado tratados con sorafenib entre 2008 y 2014. Se analizaron características basales y de la enfermedad, pauta de administración y se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 78 pacientes. La edad media fue 61,8 años. El 85,9% fueron varones y el VHC la etiología más frecuente (33,3%) de cirrosis. Al inicio del tratamiento el 60,2% de los pacientes eran CPT A y el 37,2% CPT B. El 69,2% presentaban un estadio BCLC C y un 23,1% un BCLC B. El 56,4% de los pacientes presentaban un ECOG 0 y un 39,7% un ECOG 1. Entre los tratamientos previos recibidos los más frecuentes fueron los LRT (38,5%). El 87,2% recibieron una dosis inicial de 400 mg/12 h, cifras muy similares entre los pacientes A y B de CPT, siendo la mediana de duración del tratamiento mayor en los del grupo A (44 vs 20 semanas, $p = 0,03$). La tasa de interrupción del tratamiento, fue del 71,8%, mayor en el grupo CPT B (86,2% vs 61,7%, $p = 0,036$), siendo la aparición de acontecimientos adversos (AA) el motivo más frecuente de la misma (50%). La dosis inicial se modificó en el 43,6% de los casos. La reducción de la dosis fue más frecuente (85,3%) que el incremento (14,7%), independientemente del grado de función hepática. En el 84,6% de los casos se describió al menos un AA, con una media de 1,8 AA por paciente. No hubo diferencias significativas en la incidencia de AA en función de la dosis inicial del fármaco ni del grado funcional. Los AA más frecuentes fueron la aparición de diarrea (52,6%) y los problemas cutáneos (36,1%). En el 59% de los casos hubo progresión de la enfermedad, sólo se consiguió el control de la misma en el 34,6%. La mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 40 semanas y la de SG de 56 siendo mayor en los pacientes CPT A (68 vs 40, $p = 0,001$). La SG también fue mayor en estadios BCLC B con respecto al C (116 vs 78, $p = 0,07$) y con dosis de 400 mg/12h respecto a 200 mg/12h (64 vs 48, $p = 0,3$) pero sin diferencias significativas.

Conclusiones: Los pacientes con CHC avanzado y estadio funcional A y B de CPT son tratados con sorafenib. En pacientes CPT B la duración del tratamiento es inferior y existe mayor tasa de interrupción del tratamiento aunque sin mayor número de AA. El estadio CPT no influye en el tiempo hasta la progresión pero es un predictor de SG en pacientes con CHC avanzado en tratamiento con sorafenib. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto a la SG cuando tomamos como referencia la clasificación BCLC.

Complicaciones de la cirrosis

P-35. SIMVASTATINA PREVIENE EL EMPEORAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN MICROVASCULAR HEPÁTICA CAUSADA POR LA ENDOTOXEMIA EN RATAS CON CIRROSIS

D.M. Tripathi^a, E. Lafoza^{a,b}, H. García-Caldero^a, J.C. García-Pagán^a, J. Gracia-Sancho^a y J. Bosch^{a,b}

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab, IDIBAPS, CIBEREHD, Hospital Clínic de Barcelona. ^bUniversidad de Barcelona, Facultad de Medicina Campus Clínic, Barcelona.

Introducción y objetivos: En la cirrosis, la hipertensión portal y el sangrado por varices están asociados y agravados por las infecciones bacterianas. Recientemente hemos descrito los efectos de

la sepsis en la microcirculación hepática de ratas sanas. Sin embargo, la influencia de las infecciones bacterianas en la circulación sinusoidal hepática de hígados cirróticos permanece desconocida. Considerando que las estatinas han mostrado efectos beneficiosos en la mejora de la disfunción endotelial hepática en la cirrosis, el presente estudio tuvo como objetivo la caracterización de los efectos de simvastatina en la disfunción microvascular hepática en un modelo de endotoxemia en rata cirrótica.

Métodos: Se administró lipopolisacárido (LPS; 1 mg/kg) o salino a ratas cirróticas por tetracloruro tratadas con: (1) placebo o (2) simvastatina (25 mg/kg/24h, p.o.) tres días previos a la inyección de LPS o salino. Posteriormente, se caracterizaron parámetros hemodinámicos in vivo (presión arterial media, presión portal, flujo portal y resistencia vascular hepática), presión portal de perfusión (PPP) y funcionalidad microvascular en respuesta a acetilcolina. Además, los mecanismos moleculares y celulares subyacentes (fibrosis hepática, activación de las células hepáticas estrelladas, inflamación, estrés oxidativo y biodisponibilidad de óxido nítrico) fueron también investigados.

Resultados: Las ratas cirróticas con LPS que fueron pre-tratadas con simvastatina presentaron una menor presión portal ($10,8 \pm 1,9$ vs $14,2 \pm 1,2$ mmHg; -24%; $p < 0,05$) y una menor resistencia intrahepática ($0,73 \pm 0,32$ vs $1,02 \pm 0,49$ mmHg/mL·min-1; -29%; $p = 0,1$) que aquellas tratadas con vehículo. A su vez, se observó una mejora en la presión arterial media (112 ± 25 vs 94 ± 13 mmHg; +20%; $p = 0,08$), sin diferencias en el flujo venoso portal. La administración de LPS a ratas cirróticas agravó marcadamente la disfunción microvascular hepática (PPP +20%; respuesta vasodilatadora acetilcolina -14%; $p < 0,05$), hecho que fue prevenido por el pre-tratamiento con simvastatina (-38% en PPP; +30% en vasolitación; ambos $p < 0,05$). Los efectos beneficiosos de simvastatina se asociaron a mejoras significativas en marcadores de inflamación (CD68: -74%; iNOS: -44%; IL-6: -60%; IL-10: +45%) y estrés oxidativo hepático (-60% en los niveles de O2-, -52% en el contenido de N-Tyr) y a una mejora no significativa de la fibrosis y la activación de la célula hepática estrellada.

Conclusiones: El presente estudio demuestra que el pre-tratamiento con simvastatina previene el agravamiento de la disfunción microvascular hepática inducida por la endotoxemia en ratas cirróticas. Este efecto se consigue mediante la mejora de la biodisponibilidad de óxido nítrico sinusoidal, la inflamación hepática y el estrés oxidativo.

P-36. ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS EN EL CLÚSTER GÉNICO DE LA INTELEUCINA-1 CON MÚLTIPLES MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN PACIENTES CON ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF)

J. Alcaraz-Quiles^a, E. Titos^{a,b}, M. Casulleras^a, C. López-Vicario^a, B. Rius^a, A. Lopategi^a, A. de Gottardi^c, M. Bernardi^d, I. Graziadei^e, H. Gronbaek^f, P. Ginès^g, V. Arroyo^d y J. Clària^{a,h,i}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ^bCIBERehd. ^cUniversity of Berne, Suiza.

^dEF-CLIF Consortium. ^eInnsbruck Medical University, Austria.

^fAarhus University Hospital, Dinamarca. ^gUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^hCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

ⁱDepartamento de Ciencias Fisiológicas I, Universidad de Barcelona.

Introducción y objetivos: Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) es un síndrome caracterizado por fallo multiorgánico en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Estudios recientes apuntan a que el desarrollo de ACLF en estos pacientes está relacionado con una desregulación del sistema inmune que desencadena un proceso de inflamación sistémica descontrolado que culmina en la aparición de disfunción orgánica múltiple. Aunque en el momento actual se desconocen los mecanismos exactos causantes de la inflamación sistémica en los pacientes con ACLF, nuestra hipótesis de trabajo se basa en que esta respuesta está influenciada por la existencia de polimorfismos en genes reguladores de la respuesta inmune innata.

Métodos: Doscientos setenta y nueve pacientes cirróticos (178 con ACLF y 101 sin ACLF) procedentes del estudio CANONIC (CLIF consortium) fueron genotipados para diferentes polimorfismos localizados en los genes que codifican para IL-1beta (rs1143623, G/C), antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) (rs4251961, T/C), SOCS3 (rs496170, G/A), NOD2 (rs3135500, G/A), CMKLR1 (rs1878022, T/C) e IL-10 (rs1800871, G/A) mediante discriminación alélica empleando sondas TaqMan. Los niveles séricos de citoquinas fueron medidos mediante inmunoensayo de partículas fluorescentes (Luminex). Los niveles de proteína C reactiva (PCR) y el recuento leucocitario se determinaron por métodos de turbidimetría y citometría de flujo, respectivamente.

Resultados: De los 6 polimorfismos analizados, se identificaron 2 polimorfismos dentro del clúster génico de la IL-1 (IL-1beta, rs1143623 y IL-1ra, rs4251961) en estrecha relación con el proceso inflamatorio que lleva a la aparición de ACLF. Los portadores del alelo minoritario (C) para el polimorfismo rs1143623 de la IL-1beta presentaron menores niveles séricos de IL-1β al igual que menores niveles de marcadores de inflamación sistémica (e.g. IL-1alfa, IL-6, proteína C reactiva y recuento leucocitario). Paralelamente, los pacientes heterocigotos (TC) para el polimorfismo rs4251961 del IL-1ra presentaron menores niveles séricos de IL-1beta, IL-1alfa, IL-6, IL-8 e IL-10. Basándose en diferentes modelos de herencia genética, ambos genotipos resultaron ser factores protectores para la aparición de ACLF (rs1143623; OR: 0.34, $p < 0,05$ y rs4251961; OR: 0.6, $p < 0,05$). Además, la presencia simultánea de ambos genotipos protectores fue más frecuente en aquellos pacientes que no desarrollaron ACLF (No ACLF 80% versus ACLF 20%).

Conclusiones: Estos resultados identifican 2 polimorfismos dentro del clúster génico de la IL-1 (IL-1beta y IL-1ra) con un importante papel protector ante el proceso inflamatorio y el desarrollo de ACLF en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

P-37. ELEVADA EFICACIA DE LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR CON RIBAVIRINA EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA O TRASPLANTE DE HÍGADO E INFECCIÓN POR VHC: EFICACIA COMBINADA DE LOS ENSAYOS SOLAR-1 Y SOLAR-2

M. Buti^a, J.L. Calleja^b, M. Prieto^c, E.J. Gane^d, M.P. Manns^e, G. McCaughey^f, M.P. Curry^g, M. Peck-Radosavljevic^h, H. van Vlierbergheⁱ, J.M. Denning^j, S. Arterburn^j, P.S. Pang^j, D.M. Brainard^j, J.G. McHutchison^j, P.N. Kumar^k, E.M. Yoshida^l, M. Colombo^l, B. van Hoek^m, J.F. Dufour^m, C.S. Landisⁿ, R. Brown^o, D.J. Mutimer^p, S.L. Flamm^q, M.R. Charlton^r, K. Rajender Reddy^s, D. Samuel^t, G.T. Everson^u y X. Forns^v

^aHospital Vall d'Hebron & CIBERehd, Barcelona. ^bHospital Puerta de Hierro, Madrid. ^cHospital La Fe, CIBERehd, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Valencia. ^dAuckland Clinical Studies, Auckland, Nueva Zelanda. ^eHannover Medical School, Hannover, Alemania. ^fRoyal Prince Alfred Hospital, University of Sydney, Australia. ^gBeth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EEUU. ^hMedical University of Vienna, Austria. ⁱDienst Hepatologie en Gastroenterologie, Gent, Bélgica. ^jGilead Sciences, Raleigh, EEUU. ^kGeorgetown University, Washington DC, EEUU. ^lUniversity of Milan, Italia. ^mLeiden University, Holanda. ⁿUniversity of Berne, Suiza. ^oUniversity of Washington/Harborview Medical Center, Seattle, EEUU. ^pWeill Cornell Medical College, New York, EEUU. ^qHospital and University of Birmingham, Reino Unido. ^rNorthwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, EEUU. ^sIntermountain Medical Center, Murray, EEUU. ^tUniversity of

Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, EEUU. ^aUniversité Paris-Sud, Villejuif, Francia. ^bUniversity of Colorado Denver, EEUU. ^cLiver Unit, IDIBAPS, CIBEREHD Hospital Clínic, Barcelona.

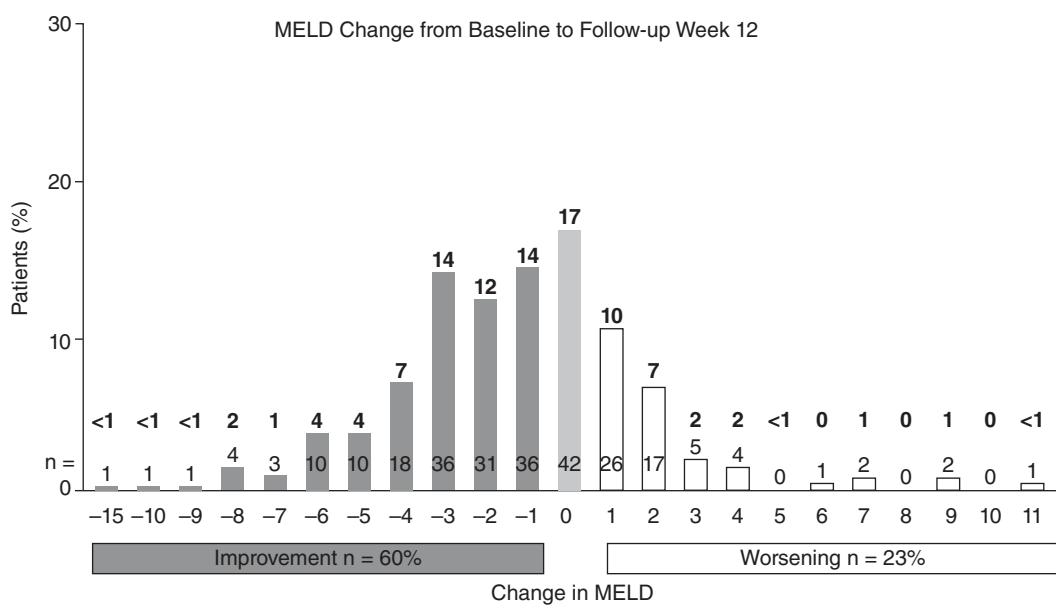
Introducción: Las opciones de tratamiento para los pacientes con el virus de la hepatitis C (VHC) que tienen cirrosis descompensada o que se han sometido a un trasplante de hígado son limitadas.

Métodos: Combinamos los datos de eficacia de los estudios SOLAR-1 y 2, en los que 7 grupos de pacientes con VHC de genotipo (GT) 1 o 4 de EEUU, Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 12 o 24 semanas de tratamiento con ledipasvir (LDV)/sofosbuvir (SOF)+ribavirina (RBV): pacientes sin trasplante con 1) cirrosis Child-Pugh-Turcotte (CPT) B o 2) cirrosis CPT C; o pacientes transplantados 3) sin cirrosis (F0-F3), 4) con cirrosis CPT A, 5) con cirrosis CPT B o 6) con cirrosis CPT C o 7) con hepatitis colestásica fibrosante. Se evaluó RVS12, recaída y cambio desde el basal en puntuaciones CPT y MELD 12 semanas después del fin del tratamiento entre los pacientes con RVS12.

Resultados: De 667 pacientes analizados, 27 no han llegado a la visita de la semana 12 después del tratamiento. La RVS12 fue obtenida en el 92% (575/627) de los pacientes; siendo la respuesta del 92% en GT1 y del 81% en GT4. Las tasas de recaída fueron bajas; 23/598 (4%) del global, siendo del 4% en GT1 y del 9% en GT4. Esta se produjo con más frecuencia en pacientes con cirrosis descompensada, pero no estuvo relacionada con la duración del tratamiento. De los 250 pacientes con cirrosis descompensada con RVS12, el 60% (150) presentaron una mejoría en las puntuaciones MELD desde el basal hasta la semana 12 después del tratamiento (fig.), el 61% (41/67) con MELD = 15 en el basal presentaron una puntuación MELD en la semana 12 después del tratamiento < 15 y el 66% (164/248) presentaron una mejoría en las puntuaciones CPT.

Conclusiones: LDV/SOF+RBV durante 12 o 24 semanas en pacientes con cirrosis descompensada o VHC recurrente fue eficaz con bajas tasas de recaída. La mayoría de los pacientes con RVS12 presentaron también mejorías en las puntuaciones CPT y MELD.

Figura P-37



P-38. PREVENCIÓN DEL RESANGRADO POR VARICES ESOFÁGICAS: METANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR ESTRATIFICADO POR LA GRAVEDAD DE LA CIRROSIS

J. Martínez^a, D. Arroyo-Manzano^b, J. Zamora^b, I. Ahmad^c, J. de la Peña^d, J.C. García-Pagán^e, G.H. Lo^f, S.K. Sarin^g, J. Bosch^e, J. Abraldes^h, G. García-Tsaoⁱ y A. Albillos^a

^aHospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBEREHD, Madrid.

^bHospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP, Madrid.

^cSheikh Zayed Medical College/Hospital, Rahim Yar Khan, Pakistán.

^dHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

^eHospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona.

^fE-DA Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

^gInstitute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India.

^hUniversity of Alberta, Alberta, AB, Canadá.

ⁱYale University School of Medicine, New Haven, CT EEUU.

Introducción: La combinación de ligadura endoscópica con bandas (LEB) y beta-bloqueantes (BB) es el estándar de tratamiento en la prevención del resangrado por varices esofágicas en la cirrosis. Se desconoce cómo se estratifica el riesgo de resangrado y muerte con este tratamiento, por lo que se aplica de forma uniforme a todos los pacientes.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue investigar si la combinación de LEB y BB difiere en su eficacia para prevenir el resangrado y la mortalidad según la gravedad de la cirrosis. Esta información no se puede obtener de la evidencia publicada, por lo que realizamos un meta-análisis de datos individuales de pacientes (DIP) incluidos en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparaban LEB+BB con cada tratamiento por separado (LEB o BB) sobre el resangrado por cualquier causa y la mortalidad en pacientes con cirrosis con hemorragia por varices previa.

Métodos: Incluimos los DIP de 4 ensayos (409 pacientes) que comparaban LEB+BB con LEB (Ahmad, 2009; De la Peña, 2005; Kumar, 2009; Lo, 2000), y los DIP de 3 ensayos (389 pacientes) que comparaban LEB+BB con BB (Ahmad, 2009; García-Pagán, 2009; Lo, 2009). Excluimos 4 ensayos, 2 publicados como abstracts, 1 por

	Resangrado			Mortalidad		
	Total	Child A	Child B/C	Total	Child A	Child B/C
LEB + BB vs LEB						
Pacientes	349	95	254	422	105	317
Hazard ration (IC95%)	0,35 (0,17-0,75)	0,21 (0,11-0,40)	0,40 (0,16-0,98)	0,50 (0,26-0,96)	0,95 (0,66-1,37)	0,48 (0,26-0,91)
p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	NS	< 0,05
p de interacción tratamiento/Child	0,3			2,03		
LEB + BB vs BB						
Pacientes	278	68	210	289	80	309
Hazard ration (IC95%)	0,88 (0,64-1,22)	0,38 (0,34-0,41)	1,16 (0,71-1,87)	1,02 (0,78-1,33)	0,30 (0,11-0,80)	1,18 (0,83-1,68)
p	NS	< 0,05	NS	NS	< 0,05	NS
p de interacción tratamiento/Child	0,001			0,01		

guir tratamiento por GPVH y 1 por no indicar mortalidad. Realizamos un análisis en función del tiempo al evento (resangrado, mortalidad), usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, utilizando el tipo de tratamiento, el Child (A, B/C) y la interacción Child-tratamiento como variables independientes.

Resultados: La tabla muestra que LEB+BB vs LEB reduce el riesgo de resangrado tanto en Child A como en B/C, con una reducción significativa de la mortalidad global del 50%. Por otra parte, el resangrado y la mortalidad globales son similares en LEB+BB vs BB. Sin embargo, existe interacción significativa en el efecto de LEB+BB vs BB según el Child, con menor probabilidad de resangrado y muerte en pacientes Child A tratados con LEB+BB.

Conclusiones: En la prevención del resangrado, la monoterapia con LEB conlleva un mayor riesgo de resangrado y muerte que cuando se combina con BB. La combinación de LEB+BB únicamente muestra superioridad frente a monoterapia con BB en pacientes Child A, pero no en Child B/C. Los BB son el elemento fundamental del estándar de tratamiento con la combinación de LEB+BB y suspenderlos puede ser perjudicial.

P-39. LOS PACIENTES CIRRÓTICOS CON EL POLIMORFISMO TLR-9 RS187084 NO AUMENTAN LA RESPUESTA DE CITOCINAS, DOPAMINA Y NORADRENALINA FREnte A LA TRASLOCACIÓN DE DNA BACTERIANO

P. Piñero^a, P. Zapater^a, O. Juanola^a, P. Giménez^a, E. Caparrós^{a,b}, J.M. González-Navajas^a y R. Francés^{a,b}

^aCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante.

Introducción: La traslocación de fragmentos genómicos bacterianos intestinales es un fenómeno recurrente en la cirrosis. El receptor celular específico frente a esos antígenos es el TLR-9, el cual muestra una variabilidad genética que puede afectar a la capacidad funcional inmunológica del hospedador. El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta inmunológica a la traslocación de DNA bacteriano en pacientes cirróticos con el polimorfismo TLR-9 rs187084.

Métodos: Se incluyeron pacientes con cirrosis y ascitis estéril de forma consecutiva. Se recogieron los datos clínicos y analíticos de los pacientes. El polimorfismo TLR-9 rs187084 fue evaluado mediante secuenciación. Se identificó la presencia de DNA bacteriano en sangre y se cuantificaron los valores séricos de citocinas proinflamatorias, noradrenalina y dopamina mediante ELISA.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes con cirrosis y ascitis. 20 pacientes mostraron el polimorfismo rs187084 en heterozigosis (51%). La detección de DNA bacteriano fue más frecuente en pacientes con el polimorfismo rs187084 (55% vs 27%, p = 0,04). Las citocinas inflamatorias TNF-alfa e IL-6 mostraron un nivel elevado en respuesta a la presencia de DNA bacteriano en pacientes sin polimorfismo. Igualmente, los niveles séricos de dopamina y noradrenalina no aumentaron en respuesta a DNA bacteriano en pacientes con el polimorfismo rs187084 (tabla).

Conclusiones: La presencia del polimorfismo rs187084 en el gen TLR-9 impide una correcta respuesta inmunitaria frente a DNA bac-

	TLR-9 rs187084 no (n = 18)		TLR-9 rs187084 sí (n = 20)	
	DNAbact- (n = 13)	DNAbact+ (n = 5)	DNAbact- (n = 9)	DNAbact+ (n = 11)
TNF-alfa (pg/ml)	23 ± 8,4	32 ± 4,2*	23 ± 4,9	22 ± 5,3
IL-6 (pg/ml)	22 ± 7,8	47 ± 8,2*	30 ± 22	25 ± 9,8
Dopamina (pg/ml)	96 ± 55	171 ± 54*	93 ± 50	72 ± 47**
Noradrenalina (pg/ml)	187 ± 109	505 ± 207*	258 ± 239	158 ± 109**

*p < 0,05 vs DNAbact-; **p < 0,05 vs TLR-9 rs187084 no.

teriano en los pacientes con cirrosis. Este hecho podría aumentar la tasa de traslocación bacteriana en estos pacientes.

P-40. INCIDENCIA, PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTORES DE DAÑO RENAL AGUDO (ACUTE KIDNEY INJURY, AKI) EN PACIENTES CIRRÓTICOS INGRESADOS POR CELULITIS

A. García García de Paredes, L. Téllez, M.A. Rodríguez-Gandía, L. Aguilera Castro, J. Martínez, F. Gea y A. Albillas Martínez

Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP, Madrid.

Introducción: La celulitis es una infección frecuente en la cirrosis. Se desconoce la frecuencia con la que puede causar daño renal agudo (AKI) y acelerar la descompensación de la enfermedad.

Objetivos: Investigar las características clínicas y microbiológicas y la importancia en el desarrollo de AKI y en la mortalidad en pacientes con cirrosis y celulitis.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados por celulitis en un hospital de tercer nivel (enero 2006-septiembre 2015). Se recogieron y analizaron datos clínicos, microbiológicos, factores de riesgo de AKI (según criterios del Club Internacional de la Ascitis) y de mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 101 ingresos por celulitis (70% varones; edad media $60,6 \pm 13,60$ años; Child-Pugh previo al ingreso: A 18%; B 56%; C 26%). Los síntomas cutáneos fueron el motivo de consulta más frecuente (64%), seguido de signos de descompensación de la cirrosis (24%) o fiebre (12%). La localización mayoritaria fue en miembros inferiores (80%), seguida de la pared abdominal (16%, 68% con antecedente de paracentesis reciente). Los cultivos cutáneos fueron positivos en el 90% de los 21 pacientes en los que se tomaron (bacilos gram negativos en el 50%). Los hemocultivos fueron positivos en el 34% de los 58 pacientes en los que se extrajeron. En el 35% de los cultivos se aislaron bacterias multiresistentes, y solo el 50% presentaba antecedente de ingreso reciente o profilaxis con quinolonas. El 27% de los pacientes cumplían criterios de fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF) (grado 1: 63%; grado 2: 22%; grado 3: 15%). La incidencia de AKI fue del 50% (tipo 1: 67%; tipo 2: 19%; tipo 3: 14%). De los 51 pacientes con AKI, 21 lo presentaban al ingreso y 30 lo desarrollaron durante éste. La mortalidad hospitalaria fue del 10% y todos los pacientes que fallecieron presentaban AKI. El MELD al ingreso, la urea, el desarrollo de AKI y de ACLF se asociaron con la mortalidad hospitalaria ($p < 0,05$). El tratamiento betabloqueante no se asoció con la mortalidad ($p = 0,68$). La supervivencia global libre de trasplante al mes fue del 84% (70% en los pacientes que presentaron AKI vs 98% en los que no lo presentaron; $p = 0,001$) y del 74% a los 3 meses (60% vs 88%; $p = 0,01$). La presencia de SIRS al ingreso en pacientes sin AKI no se relacionó con el desarrollo de AKI ($p = 0,438$). Un MELD > 14 se relacionó con el desarrollo de AKI durante el ingreso en pacientes que no lo presentaban en el momento del ingreso ($p = 0,024$).

Conclusiones: La celulitis es una infección grave en la cirrosis, y con frecuencia se asocia a AKI y ACLF. El desarrollo de AKI es un factor independiente de mortalidad. Un MELD elevado en ausencia de AKI al ingreso se asocia a mayor riesgo de desarrollar daño renal, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse de medidas encaminadas a su prevención. La elevada implicación de bacterias gram negativas multiresistentes obliga a optimizar el tratamiento empírico con antibioterapia de amplio espectro.

P-41. VALIDACIÓN DE TEST NO INVASIVOS COMO PREDICTORES DE LA PRESENCIA DE VARICES ESOFÁGICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON EHCAC

M. López, E. Llop, J. de la Revilla, N. Fernández, M. Trapero, M. Hernández, C. Fernández, J.L. Martínez, F. Pons y J.L. Calleja

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Introducción: El concepto de enfermedad hepática crónica avanzada compensada (EHCAC) (Baveno VI 2015; elastografía de transición (ET) 10-15 KPa sugestivo; $= 15$ KPa muy sugestivo) abarca un amplio espectro de pacientes en los que es preciso predecir de forma no invasiva la presencia de varices-esofagogastricas (VEG). Según el consenso de Baveno VI con una ET < 20 KPa y unas plaquetas > 150.000 se podría evitar la gastroscopia. El objetivo del estudio ha sido validar métodos no invasivos y las recomendaciones de Baveno VI para predecir la presencia de VEG en una cohorte de pacientes con sospecha de EHCAC.

Métodos: Se revisaron de forma retrospectiva los datos clínico-analíticos y radiológicos de pacientes consecutivos con sospecha clínica de cirrosis hepática compensada y se seleccionaron aquéllos que tenían realizado un Fibroscan® y una gastroscopia como cribado de VEG en seguimiento en la Sección de Hepatología de un Hospital Universitario. Evaluamos las plaquetas, diámetro bazo (DB), ET, LSPS (ET \times DB/plaquetas), índice de riesgo de varices (IRV) (Berzigotti. Gastroenterology, 2013) así como la estrategia de Baveno o el algoritmo secuencial propuesto previamente (Augustin. Hepatol, 2014).

Resultados: Desde septiembre 2013 hasta septiembre 2014, se revisaron 442 pacientes (281 excluidos). Finalmente 161 pacientes fueron incluidos (39,8% con EHCAC sugestiva y 60,2% muy sugestiva), edad media de 57 (DE 10), predominio sexo masculino 104 (64,6%) y etiología VHC 137 (85,1%). Analítica basal: creatinina 0,7 mg/dl (DE 0,2), bilirrubina 0,9 mg/dl (DE 0,5), ALT 78 U/L (DE 59), AST 68 U/L (DE 46), plaquetas 144×10^3 (DE 62), albúmina 4,2 g/L (DE 0,4), INR 1,1 (DE 0,3). El MELD basal medio fue de 8 (DE 2). El DB y la ET medios fueron 11,8 cm (DE 2) y 20,4 KPa (DE 11,4). Los pacientes con VEG presentaron diferencias estadísticamente significativas en plaquetas (117 DE 51,1 vs 149 DE 62,3; $p = 0,02$), DB (12,8 DE 2 vs 11,6 DE 2; $p = 0,01$) y ET (27,6 DE 15,5 vs 19,1 DE 10,1; $p = 0,001$). El análisis de regresión logística confirmó, de forma discreta, la ET OR 1,04 (1,02-1,1; $p = 0,03$). Se analizaron los diferentes métodos no invasivos propuestos previamente, una ET = 20 kPa, un LSPS = 3,21, un IRV = -0,4 y la estrategia de Baveno VI obtenían tasas de diagnóstico correcto del 71,4%, 77,7%, 78,3% y 77,5% con una S y E (ET 76% y 71%; LSPS 39,1% y 85%, IRV 32% y 88%, y estrategia de Baveno VI 68% y 79,3%). No obstante a pesar del alto número de pacientes diagnosticados correctamente existe una tasa no despreciable de pacientes con VEG no diagnosticados: ET 24%, Baveno 32%, LSPS 56%, IRV 60%. En nuestra cohorte las plaquetas, el DB o el algoritmo secuencial propuesto previamente demostraron una tasa de diagnóstico correcto de alrededor del 50%.

Conclusiones: Aunque los métodos no invasivos clasifican correctamente a un elevado número de pacientes y evitan la realización de gastroscopias innecesarias existe un porcentaje no desdenable con VEG no diagnosticados. El mejor método único no invasivo es la ET y el combinado la estrategia de Baveno.

P-42. LIRAGLUTIDA, AGONISTA DEL RECEPTOR GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1, PROMUEVE LA QUIESCENCIA DE CÉLULAS HEPÁTICAS ESTRELLADAS ACTIVADAS HUMANAS Y MURINAS

F.C. de Mesquita^{a,b}, S. Guixé-Muntet^{a,c}, J.L. Rosa^d, J. Bosch^{a,c}, J.R. de Oliveira^b y J. Gracia-Sancho^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab, IDIBAPS, CIBEREHD, Hospital Clínic de Barcelona. ^bLaboratório de Biofísica Celular e Inflamação, PUCRS, Porto Alegre-RS, Brasil. ^cFacultad de Medicina Campus Clínic, Universidad de Barcelona. ^dIDIBELL, Universidad de Barcelona.

Introducción y objetivos: La activación de las células hepáticas estrelladas (HSC) tiene un papel clave en la fibrogénesis hepática, de modo que la mejora del fenotipo de las HSC puede ayudar a

promover la regresión de la fibrosis y a mejorar la enfermedad hepática crónica. Los agonistas del receptor glucagón-like peptide 1 (GLP-1), como la liraglutida, están bien establecidos en el control de la diabetes tipo 2. Considerando estudios recientes demostrando las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de este tipo de fármacos, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar los efectos de la liraglutida sobre el fenotipo de las HSC activadas.

Métodos: In vitro: se administró liraglutida (10-50 μ M; 24h, 72h y 96h), o su vehículo, a HSC aisladas de ratas sanas o cirróticas por CCl4, y a HSC activadas humanas (LX-2). El fenotipo de activación de las HSC se evaluó por expresión de mRNA y proteína de alfa actina de músculo liso (a-SMA) y colágeno tipo I. Los efectos de la liraglutida sobre la viabilidad y la proliferación de las HSC se evaluaron por conteo celular y expresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). (n = 3-4 por condición) Ex vivo: los efectos protectores de liraglutida fueron evaluados en "precision-cut liver slices" procedentes de rata (cirrosis) y humano (fibrosis). (n = 2 por condición).

Resultados: In vitro: liraglutida mejoró notablemente el fenotipo de las HSC activadas como se demuestra por la disminución en a-SMA (-40% mRNA, -40% proteína vs vehículo) y colágeno (-60% mRNA) después de 72 horas de tratamiento. Liraglutida no afectó la viabilidad de las HSC pero disminuyó significativamente su proliferación (-32% de proliferación celular, -50% en expresión de PDGFR vs células tratadas con vehículo). Además, liraglutida previno la activación de HSC aisladas de rata sana observada tras 96h de cultivo in vitro. Todo p < 0,05. Ex vivo: resultados preliminares muestran como liraglutida es eficaz disminuyendo los marcadores de activación de HSC también en tejido obtenido de animales y humanos con hepatopatía crónica.

Conclusiones: Los resultados obtenidos indican los potenciales efectos beneficiosos de la liraglutida sobre el fenotipo de las HSC. Los estudios in vivo en marcha con animales cirróticos acabarán de esclarecer su aplicabilidad en la práctica clínica.

P-43. EL AUMENTO DE 3-NITROTIROSINA EN SUERO ESTÁ ASOCIADO A UNA REDUCCIÓN EN LA INTEGRIDAD MICROESTRUCTURAL DE LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL Y A DÉFICITS COGNITIVOS EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

C. Giménez-Garzó^a, A. Agustí^a, A. Mangas-Losada^a, R. García-García, ^a, A. Urios^a, C. Forn^b, C. Ávila^b, A. Escudero-Sanchis^c, J. Tosca^d, D. Escudero^d, O. González^c, R. Giner^c, M.A. Serra^d, J.L. León^e, V. Belloch^e, V. Felipo^f y C. Montoliu^g

^aINCLIVA, Valencia. ^bDepartamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología, Universitat Jaume I, Castellón. ^cServicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ^dGrupo de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico de Valencia. ^eERESA, Unidad de RM, Valencia. ^fLaboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. ^gINCLIVA, Valencia y Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

Introducción y objetivos: Los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima (EHM) presentan deterioro cognitivo, enlentecimiento psicomotor y una reducción en la integridad microestructural de la sustancia blanca cerebral (SB) evaluada mediante resonancia magnética con tensor de difusión (DTI) y Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). Los objetivos de este estudio eran identificar los tractos de SB cuya integridad microestructural reducida se correlacione con la peor realización de los tests psicométricos que evalúan diferentes funciones cognitivas y de coordinación motora, y evaluar si algún biomarcador periférico en sangre se correlaciona con cambios en la integridad microestructural de los tractos de SB.

Métodos: La integridad microestructural de la SB se analizó utilizando RM con DTI y TBSS en 17 controles, 15 pacientes sin EHM y 15 con EHM. Todos los sujetos realizaron diferentes tests psicométricos que evaluaban velocidad de procesamiento mental, atención y coordinación bimanual y visuo-motora. Se analizaron varios parámetros en sangre: amonio, 3-nitrotirosina, GMP cíclico, interleucinas proinflamatorias (IL-6 e IL-18).

Resultados: Los pacientes con EHM presentaban niveles aumentados de 3-nitrotirosina en suero, así como una reducción de la integridad microestructural de la SB, con un aumento en la difusividad media (MD) y una reducción en la anisotropía fraccional (FA). El aumento de 3-nitrotirosina en suero se correlacionaba con la reducción de la integridad microestructural en algunos tractos cerebrales de SB, especialmente en el cuerpo caloso. El aumento sérico de 3-nitrotirosina y la reducción en la integridad de la sustancia blanca también se correlacionaban con alteraciones en la realización de los tests que evaluaban funciones cognitivas específicas.

Conclusiones: El aumento de niveles de 3-nitrotirosina en suero está asociado a una reducción en la integridad microestructural en algunos tractos de la sustancia blanca cerebral, y con un empeoramiento en la realización de tests psicométricos específicos.

P-44. INFLUENCIA DE LA DIABETES MELLITUS EN LA NO RESPUESTA CRÓNICA A BETABLOQUEANTES

A. Puente, J.I. Fortea, P. Ruiz, J. Cabezas, M.T. Arias-Loste, A. Estébanez, E. Fábrega y J. Crespo

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Introducción: Estudios previos han sugerido que factores como la obesidad y la diabetes pueden atenuar la respuesta aguda a betabloqueantes (BB). En el seguimiento a largo plazo, se ha demostrado que la realización de ejercicio físico moderado y la pérdida de peso son capaces de disminuir el gradiente de presión portal (GPP) y por tanto, de mejorar la respuesta farmacológica. La influencia de la diabetes (DM) en la respuesta crónica al BB no ha sido evaluada. El objetivo es evaluar la influencia de la DM en la ausencia de respuesta crónica a BB.

Métodos: Desde junio de 2012 hasta noviembre de 2015 se han realizado en nuestro hospital 550 estudios hemodinámicos a un total de 243 pacientes. Del total de pacientes, se seleccionaron aquellos con indicación de profilaxis primaria o secundaria que tuvieran al menos dos estudios hemodinámicos (basal con test agudo de BB y control crónico). Se analizó la influencia de la DM en la no respuesta crónica (definida como un descenso del gradiente de presión portal < 20% respecto al basal o GPP > 12 mmHg). La no respuesta condicionó un cambio a carvedilol en profilaxis primaria o la asociación de MNIS en profilaxis secundaria. Se analizaron las presiones cardiopulmonares (PAP, PCP y PAD) y las presiones venosas hepáticas (PVC, PSHL, PSHE y GPP), expresadas como la media \pm DE. Se compararon los resultados del grupo no DM vs DM. Análisis estadístico SPSS v19.

Resultados: Del total de 243 pacientes 64, cumplieron los criterios de inclusión. Las características basales fueron: edad media 58,36 \pm 11,9 años, etiología (alcohol 48%, n = 31; VHC 22%, n = 14; alcohol + VHC 16%, n = 10, y otras 14%, n = 9), IMC 27,4 \pm 4,7 kg/m², DM 30%, n = 19 de los cuales un 36% recibían metformina (n = 7), HTA 34% (n = 22) y dislipemia 13% (n = 8). En el análisis de la hemodinámica basal no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo no DM y DM en ninguno de los parámetros evaluados. En el estudio control los valores del grupo no DM vs DM fueron: PAP (19, 83 \pm 4,8 mmHg vs 21,9 \pm 6,9 mmHg), PCP (13,1 4,07 mmHg vs 14,27 \pm 4,1 mmHg), PAD (10,32 \pm 14,55 vs 8,8 \pm 3,7 mmHg),

no alcanzando la significación estadística ($p > 0,05$ en todos los casos). Respecto a la PVCI ($11,3 \pm 3,8$ vs $12 \pm 2,99$ mmHg, $p > 0,05$), PSHL ($12,09 \pm 3,1$ vs $12,05 \pm 3,4$ mmHg, $p > 0,05$), PSHE ($25,41 \pm 6,25$ vs $29,55 \pm 6,63$ mmHg, $p = 0,016$) y GPP $13,33 \pm 5,16$ vs $17,52 \pm 5,46$ mmHg, $p = 0,02$). Respecto al porcentaje de descenso del GPP respecto al basal, se objetivo un aumento del GPP en los dos grupos, en el no diabético el porcentaje de ascenso fue del $2,28 \pm 10,3\%$, mientras que en el grupo diabético el incremento alcanzó el $20,5 \pm 26,8\%$, de forma estadísticamente significativa ($p = 0,008$).

Conclusiones: La diabetes mellitus puede considerarse como un factor no respuesta a crónica a betabloqueantes dado que los pacientes diabéticos no respondedores hemodinámicos presentan un GPP control mayor y un incremento de la presión portal en torno a un 20% en comparación con el grupo no diabético.

P-45. FACTORES PRONÓSTICOS DE DESARROLLO DE TROMBOSIS DEL EJE ESPLENOPORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

F. Turón^a, A. Baiges^a, A. García-Criado^b, R. Gilabert^b, C. Bru^b, A. Berzigotti^a, J.C. Reverte^c, S. Seijo^a, J. Bosch^{a,d}, V. Hernández-Gea^{a,d} y J.C. García-Pagán^{a,d}

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

^bServicio de Radiología, CDI, Hospital Clínic de Barcelona.

^cServicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic de Barcelona. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción y objetivos: La incidencia de trombosis portal (TP) en la cirrosis hepática (CH) y los factores predictivos de su desarrollo han sido insuficientemente estudiados. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia e incidencia de TP en la CH y evaluar los factores de riesgo para predecir su desarrollo.

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico incluyendo pacientes con CH a los que se les realizó una ultrasonografía Doppler abdominal (US) de cribado, desde diciembre de 2010 hasta abril 2013 y que fueron seguidos hasta agosto 2015 o hasta fecha de muerte, TOH, TIPS, inicio anticoagulación y/o trombosis tumoral. La TP fue confirmada mediante angiotac. Se recogieron variables clínicas, bioquímicas, ultrasonográficas y que evalúan la coagulación.

Resultados: Se incluyeron 400 pacientes: 59% hombres, edad media 59 ± 10 años, etiología de la CH: 56% VHC y 36% OH, Child-Pugh A/B/C 68/24/8%. La US inicial detectó TP en 23 (5,8%) pacientes (21 parciales y 2 oclusivas). El análisis multivariado de regresión logística identificó como factores predictivos independientes de presencia de TP el Child-Pugh score (OR 1,74; IC95% = 1,40-2,16) y el diámetro del bazo (OR 1,505; IC95% = 1,23-1,82). Los 377 pacientes restantes fueron seguidos durante una mediana de 41 meses (rango 0-56). 26 (6,9%) pacientes desarrollaron TP (24 parciales y 2 oclusivas). La incidencia actuarial de TP fue de 2, 4,3 y 7,6% a 1, 2 y 3 años respectivamente. Los factores predictivos independientes para el desarrollo de TP fueron los niveles de albúmina (OR 0,89; IC95% 0,83-0,97), el diámetro del bazo (OR 1,20; IC95% 1,04-1,4) y la velocidad portal (OR 0,92; IC95% 0,85-0,99) sugiriendo que el grado de hipertensión portal y la peor función hepática son factores fundamentales en el desarrollo de TP. En un subgrupo de 316 pacientes (incluyendo 20 que desarrollaron TP) se disponía de un estudio de coagulación completo. En este subgrupo, la velocidad portal y los niveles reducidos del factor procoagulante de síntesis hepática factor X (OR 0,91; IC95% 0,88-0,95) fueron los 2 únicos factores independientes de TP.

Conclusiones: La TP en la CH es un evento multifactorial que ocurre preferentemente en aquellos pacientes con enfermedad hepática más avanzada y mayor hipertensión portal donde los trastornos de la coagulación no parecen jugar un papel primordial.

P-46. ANG2/ANG1 COMO BIOMARCADOR NO INVASIVO DE CIRROSIS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C

A. Hernández Bartolomé^a, R. López-Rodríguez^a, M.J. Borque^b, L. García-Buey^c, R. Moreno-Otero^c y P. Sanz-Cameno^c

^aUnidad de Hepatología, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, IIS-IP, Madrid. ^bUnidad de Biología Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, IIS-IP, Madrid. ^cUnidad de Hepatología, CIBERehd & Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, IIS-IP, Madrid.

Introducción: La hepatitis crónica C (HCC) es una causa importante de cirrosis hepática. Estudios previos han demostrado un considerable desequilibrio angiogénico durante la evolución de la enfermedad a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC), con una importante alteración del sistema angiopoyetinas/Tie2.

Objetivos: El propósito de este estudio fue evaluar los niveles de angiopoyetina-1 (Ang1) y angiopoyetina-2 (Ang2) en el suero de pacientes con HCC cirróticos y no cirróticos para determinar el valor de estos factores angiogénicos como potenciales biomarcadores no invasivos de progresión de la enfermedad a estudios avanzados.

Métodos: Los niveles periféricos basales de Ang1 y Ang2 se midieron mediante ensayos de ELISA en el suero de 179 pacientes con biopsia hepática clasificada según la escala METAVIR. Los resultados se analizaron estadísticamente con el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Adicionalmente, se calculó la sensibilidad, especificidad y precisión de estos factores para el diagnóstico de cirrosis mediante el estudio de las respectivas AUC-ROCs.

Resultados: Los pacientes cirróticos mostraron niveles de Ang1 en suero significativamente inferiores a los observados en pacientes sin cirrosis ($p < 0,0001$). Por el contrario, los pacientes con cirrosis presentaron un incremento considerable de Ang2 respecto a los pacientes en estadios menos avanzados de la enfermedad ($p < 0,0001$). Consecuentemente, la relación Ang2/Ang1 fue significativamente superior en los pacientes cirróticos en comparación con los no cirróticos ($p < 0,0001$). Los valores de AUC-ROCs para identificar pacientes con cirrosis fueron muy aceptables tanto para Ang1 como para Ang2 (0,734 y 0,761, respectivamente), con valores de sensibilidad y especificidad superiores al 70% en los respectivos puntos de corte óptimos (criterios con máxima sensibilidad y especificidad conjunta). De forma interesante, la razón Ang2/Ang1 mostró un excelente valor (0,810) para distinguir pacientes con HCC con y sin cirrosis, con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 84% en el punto de corte óptimo (10,33).

Conclusiones: Nuestros datos muestran que los niveles de angiopoyetinas en el suero de pacientes con HCC están estrechamente relacionados con la progresión de la enfermedad a estadios avanzados. La razón Ang2/Ang1 podría constituir una herramienta muy útil para el diagnóstico no invasivo de cirrosis y jugar un papel importante como posible diana terapéutica para prevenir la progresión de la enfermedad a etapas graves y CHC.

P-47. USO DE BETABLOQUEANTES, ENCEFALOPATÍA PREVIA Y NIVELES BAJOS DE ALBÚMINA COMO FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES CIRRÓTICOS

M. López^a, E. Llop^a, A. Puente^b, P. Ruiz^b, J. de la Revilla^a, C. Fernández^a, F. Pons^a, J.L. Martínez^a, N. Fernández^a, M. Trapero^a, S. Álvarez^b, J. Crespo^b y J.L. Calleja^a

^aHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ^bHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La trombosis venosa portal (TVP) es una complicación de la cirrosis hepática (CH).

Objetivos: Evaluar la incidencia anual de TVP y factores de riesgo relacionados.

Métodos: Se revisaron de forma retrospectiva las características basales de todos los pacientes consecutivos con CH en seguimiento en dos hospitales universitarios. Se excluyeron pacientes con HCC que no cumplía criterios de Milán, TVP conocida, TIPS y embarazo. A todos los pacientes con diagnóstico ecográfico de TVP se les realizó una prueba de confirmación (angioRM o angioTAC).

Resultados: Desde septiembre 2013 hasta septiembre 2014, 747 pacientes fueron revisados, 179 fueron excluidos. Incluimos 568 pacientes, edad media 60 (DE 11), predominio sexo masculino (397, 69,9%), predominio etiología VHC (261, 46%) Analítica basal: creatinina 0,8 mg/dl (DE 0,4), bilirrubina 1,3 mg/dl (DE 1,5), ALT 59 U/L (DE 70), AST 61 U/L (DE 47), GGT 136 U/L (DE 163), plaquetas, 125×10^3 (DE 62), albúmina 3,9 g/dl (DE 0,5), INR 1,3 (DE 0,6). Descompensaciones previas: descompensación hidrópica (DH) 179 (31%), sangrado variceal (SV) 126 (22,2%), encefalopatía hepática (EH) 63 (11,1%), HCC 45 (7,9%), peritonitis bacteriana espontánea (PBE) 12 (2,1%) y varices esofágicas (VE) 224 (39,4%). MELD medio fue 10 (DE 4). 160 (28,1%) pacientes recibían profilaxis primaria o secundaria de SV con betabloqueantes (BB). Ecografía doppler basal: diámetro vena porta (DVP) 10,8 mm (DE 2,1), velocidad venosa portal (VVP) 16,3 cm/seg (DE 4,1) y diámetro bazo (DB) 13 cm (DE 3). 23 pacientes (4%) presentaron TVP. Las características basales fueron comparadas en el grupo de TVP y no TVP. Diferencias estadísticamente significativas se observaron en: albúmina (3,4 DE 0,8 vs 4 DE 0,5; $p < 0,001$), AST (41,5 DE 23,2 vs 62 DE 47; $p = 0,04$), hemoglobina (12,6 DE 2,3 vs 13,8 DE 2,2; $p = 0,01$) y actividad de protrombina (0,64 DE 0,16 vs 0,77 DE 0,18; $p = 0,01$). La presencia de DH (60,9% vs 29,7%; $p = 0,02$), VE (77,3% vs 39,1%; $p < 0,001$), EH (39,1% vs 9,9%; $p < 0,01$), PBE (13% vs 1,7%; $p < 0,01$), SV (56,5% vs 20,8%; $p < 0,01$) y BB (65,2% vs 26,6%; $p < 0,01$) fueron también asociados de forma significativa. En el análisis multivariado los BB (OR 4,3 IC 1,4-12,6; $p = 0,01$) y la EH (OR 3,2 IC 1,1-8; $p = 0,03$) fueron factores de riesgo y niveles elevados de albúmina (OR 0,3 IC 0,2-0,8 $p = 0,01$) fue factor protector. Además diferencias significativas se observaron en DVP (12,2 DE 5 vs 10,7 SD2; $p = 0,02$) y DB (15 DE 3 vs 13 DE 2,6; $p < 0,001$). Aunque la VVP no era más baja de forma significativa en pacientes con TVP, pacientes con BB tenían de forma significativa una VVP menor (15 DE 4,2 vs 16,4 DE 3,9; $p < 0,003$). 20 (87%) pacientes recibieron anticoagulación con una mediana de duración de 9 meses (1-12). 5 pacientes alcanzaron la repermeabilización.

Conclusiones: La incidencia de TVP fue del 4%. Los factores de riesgo fueron el uso de BB y HE. Niveles elevados de albúmina fueron un factor protector.

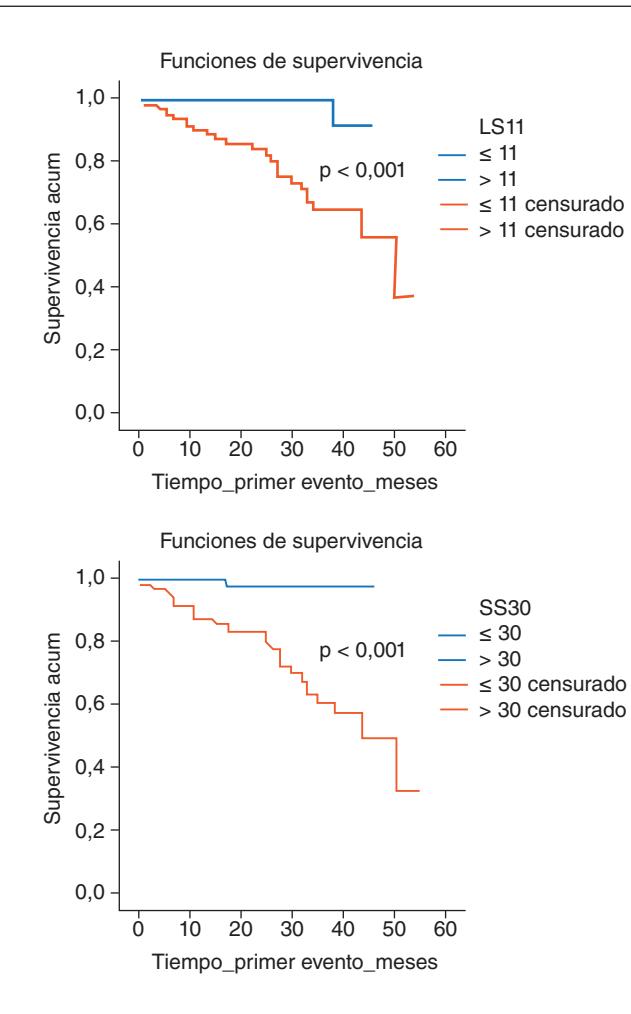
P-48. ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA ESPLÉNICA (SS) Y HEPÁTICA (LS): RELACIÓN CON LA MORBIMORTALIDAD RELACIONADA CON ENFERMEDAD HEPÁTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

J. Aguilera Reina^a y J.M. Praena Fernández^b

^aServicio de Aparato Digestivo, Instituto de Biomedicina de Sevilla; ^bUnidad de Estadística, Metodología y Evaluación de la Investigación, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: Relacionar los valores de LS y SS y mortalidad y presencia de complicaciones en enfermedad hepática crónica (EHC) en la práctica real siguiendo una cohorte que se estudió anteriormente para determinar, en el momento de la evaluación de LS Y SS, la relación de estos parámetros con la presencia de varices esofágicas, y en la que se encontró que sólo aparecían varices si LS > 11 Kpa y si SS > 30 Kpa (AEEH, oral 2014).

Métodos: Se siguen 161 pacientes con (EHC) (116 por VHC) desde el momento en que fue realizado estudio de LS y SS. El seguimiento terminó por abandono, fallecimiento o tratamiento capaz de modificar la evolución. Se determinó la fecha de aparición de complicaciones de EHC o exitus. El estudio se realizó sobre la cohorte completa (CC) y se repitió sólo con los infectados por VHC (C-VHC) (en los que se calcularon los índices APRI, FIB4 y Forns).



Resultados: CC: Seguimiento: 30 meses [21-37] (1-53). Complicaciones: 30 (18,6%), aparecidas en 29 meses [19-36] (1-53). Exitus: 5 (todos relacionados con complicaciones). Valores de la cohorte completa: LS: 14,7 Kpa [8,8-27] (3-75), SS: 32,1 Kpa [21,7-57,1] (6,1-75). AUROC en relación con complicaciones: LS: 85,3%; SS: 82%. Presentaron LS ≤ 11 Kpa 57 (35%) y > 11 Kpa, 104 (64,6%), y estos 29/30 episodios de complicación (0,001). Igualmente 29/30 episodios de complicación con SS > 30 Kpa (0,001) (fig.). Ausencia de complicación: a) para LS ≤ 11 Kpa: S = 42,7%; E = 96,7%; VPP = 98%; VPN = 27,9%, b) para SS ≤ 30 Kpa: S = 55%; E = 96,7%; VPP = 98,6%; VPN = 33%. Todos los fallecidos tuvieron LS > 11 Kpa y SS > 30 Kpa. C-VHC: complicaciones: 20 (17,2%), 19 de los cuales tenían > 11 Kpa (0,06) y SS > 30 Kpa (0,001). Hubo diferencias significativas entre complicaciones y ausencia de las mismas para los valores de los siguientes parámetros, cuyas AUROC (%) fueron: LS: 86,3; SS: 81,9; APRI: 83,5; FIB4: 74,8; Forns: 81,3. La combinación de diversos valores de LS y SS con > 100.000 plaquetas o con diferentes valores de índices serológicos no mejoran la predicción de ausencia de complicaciones.

Conclusiones: Los valores de SS y LS que permitieron anteriormente descartar la presencia de varices esofágicas son adecuados también para descartar el desarrollo de complicaciones y mortalidad relacionadas con EHC en la práctica habitual. Los resultados de este estudio validan, de modo indirecto, los del estudio anterior.

P-49. DETERMINACIÓN DEL CORTISOL EN SALIVA BASAL Y TRAS ESTIMULACIÓN CON ACTH COMO TEST DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

J. Profitós^a, L. Albert^b, O. Giménez-Palop^b, M. Vergara^{a,c}, B. Dalmau^a, M. Miquel^{a,c}, M. Casas^a, I. Capel^b, D. Subías^b, M. Rigla^b, E. Berlanga^d y J. Sánchez Delgado^{a,c}

^aUnidad de Hepatología; ^bUnidad de Endocrinología; ^cUnidad de Laboratorio (UDIAT), Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. ^dCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III.

Introducción: La prevalencia de insuficiencia suprarrenal (ISR) en el paciente con cirrosis hepática (CH) descompensada sin respuesta inflamatoria sistémica (RIS) no es bien conocida. La disminución de las proteínas transportadoras (albúmina y CBG) hace que el cortisol total sérico no se correlacione con el cortisol libre. El cortisol en saliva se correlaciona mejor con el cortisol libre que el sérico.

Objetivos: Validar la prueba de estimulación del cortisol en saliva y poder calcular la prevalencia de ISR en pacientes con CH.

Métodos: Se realizó la prueba de estimulación con 250 ug ACTH en 45 voluntarios sanos, 39 pacientes con ISR conocida y 39 cirróticos descompensados sin RIS. Se determinó el cortisol sérico y en saliva en tiempo: 0', 30', 60' y 90'. Se consideró una respuesta normal un cortisol sérico a los 30' = 18 ug/dL, y en saliva un cortisol a los 60' = 1,43 ug/dL (valor más bajo de cortisol en saliva a los 60' en el grupo de sanos).

Resultados: 15 (38,5%) pacientes con CH tenían un cortisol sérico bajo a los 30' compatible con el diagnóstico de ISR. 7 de estos pacientes tenían el cortisol en saliva normal a los 60' (falsos positivos). La prevalencia de ISR según el test de saliva fue del 20,5% (8 pacientes). El subgrupo de pacientes cirróticos con ISR presentaban insuficiencia hepática moderada/grave (Child B, C (03/05)). No se encontraron diferencias significativas entre los cirróticos con o sin ISR en cuanto a los niveles de proteínas, albúmina, prealbúmina, presencia o ausencia de ascitis, encefalopatía hepática o HDA. El cortisol sérico y en saliva se correlacionó en el grupo de controles sanos y pacientes con ISR conocida.

Conclusiones: La ISR es prevalente en los pacientes con CH descompensada sin RIS. El cortisol en saliva es más específico para el diagnóstico de ISR que el cortisol sérico y debería ser de elección en estos pacientes.

P-50. LA DESCONTAMINACIÓN INTESTINAL SELECTIVA CON NORFLOXACINO SE ASOCIA CON UN INCREMENTO EN EL PORCENTAJE DE CÉLULAS T REGULADORAS Y CON LOS NIVELES SÉRICOS DE IL-10

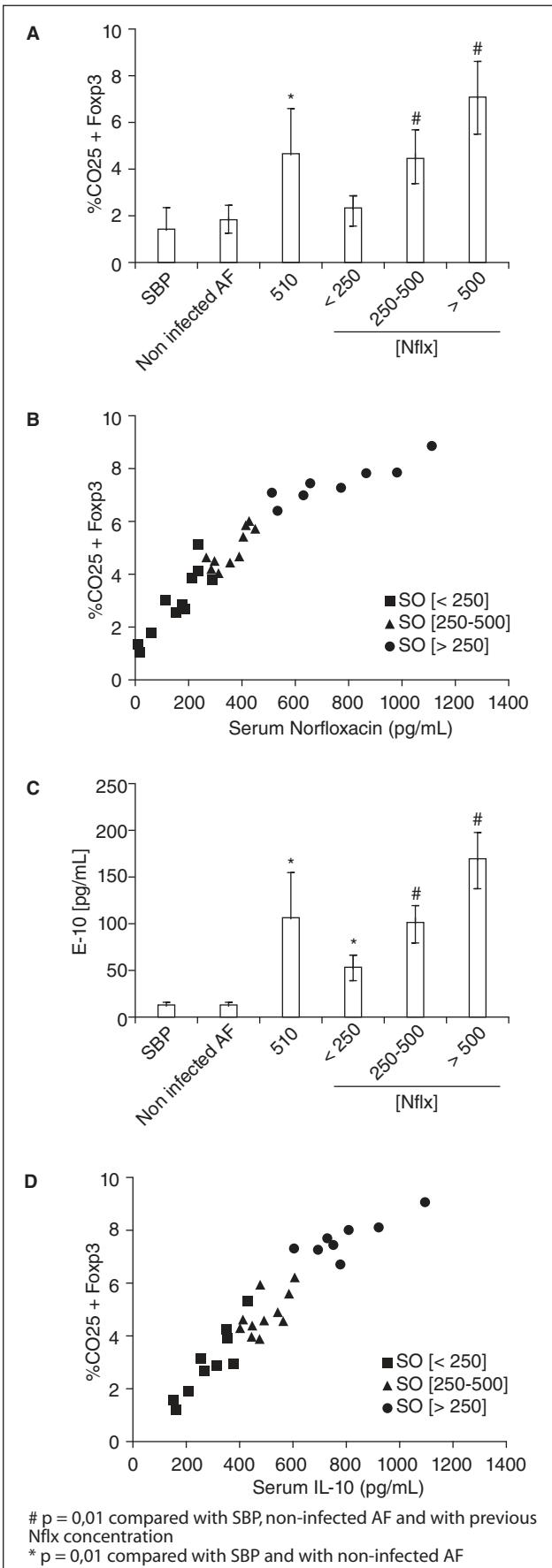
O. Juanola^a, I. Gómez-Hurtado^a, P. Zapater^a, A. Moratalla^a, J.M. González-Navajas^a, J. Such^b y R. Francés^{a,c}

^aCIBERehd, Hospital General Universitario de Alicante. ^bDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic, Abu Dhabi, UAE.

^cDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante.

Introducción: La descontaminación intestinal selectiva (DIS) con norfloxacino como profilaxis secundaria de PBE modula la respuesta inflamatoria induciendo la secreción de interleucina (IL)-10. Sin embargo, se desconoce el mecanismo de inducción de IL-10 por norfloxacino. Las células T reguladoras (Tregs) son una subpoblación de células T CD4+ que es clave en la homeostasis del intestino delgado.

Métodos: Los pacientes con cirrosis y AF fueron admitidos de forma consecutiva y se agruparon como: PBE (grupo PBE), pacientes sin infecciones bacterianas sin norfloxacino (grupo AF no infectados), y pacientes con norfloxacino como profilaxis secundaria de PBE (grupo DIS). Se registraron datos clínicos y analíticos. El por-



p = 0,01 compared with SBP, non-infected AF and with previous Nflx concentration

* p = 0,01 compared with SBP and with non-infected AF

centaje de células Treg fue evaluado en sangre periférica por citometría de flujo usando anticuerpos anti CD3, CD4, CD25 y Foxp3. El norfloxacino en plasma se analizó mediante HPLC usando una columna de fase reversa Eclipse XDB-C18. Los niveles séricos de IL-10 fueron cuantificados por ELISA.

Resultados: La población Treg aumentó significativamente en el grupo de pacientes SID en comparación con los grupos PBE y AF no infectado (fig. 1A). Cuando el grupo de pacientes DIS se distribuye de acuerdo a los niveles de norfloxacino, se observa una correlación positiva entre la población Treg y los niveles séricos de norfloxacino (fig. 1B). Del mismo modo, los niveles séricos de IL-10 mostraron un incremento significativo junto con los niveles de norfloxacino en el grupo de pacientes SID comparado con los grupos PBE y AF no infectada (fig. 1C). Este incremento se correlacionó con el porcentaje de células Treg en sangre periférica de los pacientes (fig. 1D).

Conclusiones: Estos datos identifican a las células Treg como una población relevante de células secretoras de IL-10 en pacientes con DIS y sugieren su implicación en la disminución de los niveles séricos proinflamatorios observados en cirrosis derivados del uso de norfloxacino.

P-51. TREM-2 PROTECTS THE LIVER FROM IMMUNE-MEDIATED HEPATOCELLULAR DAMAGE

M.J. Perugorria^{a,b,c}, O. Sharif^{d,e}, F. Oakley^f, A. Esparza-Baquer^b, A. Korosec^{d,e}, J. Mann^f, I. Labiano^b, D. Tiniakos^f, R. Gawish^{d,e}, R. Jiménez-Agúero^b, L. Bujanda^{a,b}, J.M. Banales^{a,b,c}, S. Knapp^{d,e} and D.A. Mann^f

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bDepartment of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián. ^cIKERBASQUE, Basque Foundation for Science. ^dDepartment of Medicine I, Laboratory of Infection Biology, Medical University of Vienna, Austria. ^eResearch Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. ^fInstitute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, UK.

Introduction: Impaired intestinal permeability may promote liver inflammation due to the translocation of bacterial components into the liver. The consequent hepatic inflammatory response is in part mediated by toll like receptors (TLRs). The pivotal role of TLR signaling within the liver has been illustrated by studies showing that TLR4^{-/-} mice are protected from different forms of liver injury. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM-2) has been proposed to attenuate TLR4-mediated inflammation in bone marrow derived macrophages, but its function in liver injury and inflammation is unknown.

Methods: TREM-2 mRNA expression was analyzed in liver tissue samples from patients with chronic liver injury compared to control individuals, as well as in different experimental models of acute and chronic liver injury. To evaluate the role of TREM-2 in liver injury, acute and chronic CCl4 liver injury models as well as bone marrow transplantation (BMT) were carried out in wild type (WT) and trem-2^{-/-} mice. Primary liver cells from WT and trem-2^{-/-} mice were isolated for in vitro experiments.

Results: TREM-2 expression is highly upregulated in different forms of liver injury in mice (acute CCl4, chronic CCl4 and BDL) and humans. TREM-2 expression is restricted to non-parenchymal Kupffer cells (KCs) and hepatic stellate cells (HSCs). KCs and HSCs isolated from trem-2^{-/-} mice show increased TLR4 driven pro-inflammatory cytokine and chemokine production, including the neutrophil chemoattractants CXCL1 and TNF-α compared to WT cells. Similarly, in vivo acute CCl4 administration also resulted in in-

creased cytokine and chemokine production, which was accompanied by augmented neutrophil influx in trem-2^{-/-} compared to WT mice. Chronic CCl4 injury in trem-2^{-/-} mice led to an increased hepatic inflammation and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) expression, which was associated with more liver injury, lipid peroxidation and recruitment of liver injury associated monocyte derived macrophages.

Conclusions: During liver injury, TREM-2 downregulates TLR driven inflammation in non-parenchymal liver cells both in vitro and in vivo. In chronic liver injury, TREM-2 is associated with HSC activation where it also attenuates damage. These effects are dependent on both immune and resident TREM2 expression. Strategies aimed to therapeutically activate this receptor may provide valuable tools to suppress liver inflammation caused by hepatocellular injuries.

P-52. CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA DEL SÍNDROME DE “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” (ACLF) Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO

C. Solé^a, E. Solà^a, M. Morales-Ruiz^{b,c}, G. Fernàndez^d, P. Huelin^a, I. Graupera^a, R. Moreira^a, G. de Prada^a, X. Ariza^a, E. Pose^a, N. Fabrellas^{e,f}, S. Kalko^d, W. Jiménez^{b,c} y P. Ginès^a

^aHospital Clínic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bIDIBAPS & CIBERehd. ^cLaboratorio de Bioquímica y Biología Molecular, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

^dDepartamento de Bioinformática, IDIBAPS-CEK, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona. ^eEscuela de Enfermería de la Universidad de Barcelona. ^fInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Introducción: La patogenia del síndrome de ACLF se desconoce, aunque se ha relacionado con la existencia de una reacción inflamatoria sistémica. No obstante, ni la supuesta reacción inflamatoria ni sus mediadores se han estudiado con detalle.

Objetivos: Investigar las características de la reacción inflamatoria sistémica en el síndrome de ACLF y evaluar si se correlaciona con el pronóstico.

Métodos: Estudio prospectivo de 64 pacientes con cirrosis (26 con ACLF). La reacción inflamatoria se analizó mediante la determinación de los niveles plasmáticos de mediadores de la inflamación (moléculas de adhesión y migración leucocitaria, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento) por un sistema multiplex (Procarta® Immunoassay Kit).

Resultados: La presencia de ACLF se relacionó de manera significativa con niveles anormales de 12 mediadores, en especial mediadores de la adhesión y migración leucocitaria, factores endoteliales y quimiocinas que participan en el reclutamiento de linfocitos Th1, células NK y monocitos-macrófagos: VCAM-1, VEGF-A, fractalina, MIP-1alfa, eotaxina, IP-10, RANTES, GM-CSF, IL-1beta, IL-2, ICAM-1 y MCP-1. Los mediadores que tuvieron una relación más intensa con la presencia de ACLF fueron VCAM-1 y VEGF-A (AUCROC: 0,78; p = 0,001). La relación entre ACLF y los mediadores inflamatorios fue independiente de la existencia de infección. Existió una relación significativa entre algunos de los mediadores inflamatorios y la mortalidad a 3 meses, en particular VCAM-1, ICAM-1, MIP-1alfa, IP-10, GM-CSF (AUCROC > 0,7; p < 0,05). Los pacientes con VCAM < 1,9 µg/ml tuvieron una supervivencia a los 3 meses de 85% en comparación con sólo 55% de los pacientes con VCAM = 1,9 µg/ml (p = 0,02). VCAM-1 y ICAM-1 fueron factores predictivos independientes de mortalidad. Las diferencias entre ACLF y cirrosis descompensada sin ACLF se comprobaron mediante análisis de componentes principales de los mediadores inflamatorios (PCA). Integrando los datos en Ingenuity Pathway Analysis (IPA), los mediadores diferencialmente expresados en ACLF estuvieron significati-

vamente enriquecidos en vías implicadas en la migración y quimiotaxis leucocitaria. IRF3 fue el factor de transcripción relacionado de forma más significativa con los mediadores estudiados.

Conclusiones: El síndrome de ACLF se caracteriza por una intensa reacción inflamatoria, con activación de los mediadores de adhesión y migración leucocitaria y alteración de los niveles de quimiocinas. La intensidad de la reacción inflamatoria se correlaciona con el pronóstico.

P-53. NORFLOXACINO ESTIMULA LA PRODUCCIÓN DE IL-10 POR CÉLULAS T REGULADORAS EN LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

I. Gómez-Hurtado^a, O. Juanola^a, P. Zapater^a, A. Moratalla^a, J.M. González-Navajas^a, J. Such^b y R. Francés^{a,c}

^aCIBERehd, Hospital General Universitario de Alicante. ^bDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic, Abu Dhabi, UAE.

^cDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante.

Introducción y objetivos: La translocación bacteriana en la cirrosis se relaciona con una mayor respuesta inflamatoria y un peor pronóstico. El uso de norfloxacino en estos pacientes previene la recurrencia de infecciones bacterianas, modulando la respuesta pro-inflamatoria mediante la secreción de interleucina (IL)-10, pero se desconocen el nexo de unión entre el uso de norfloxacino y la inducción de IL-10 en pacientes con cirrosis. El objetivo del estudio fue evaluar si norfloxacino estimula la producción de IL-10 por Tregs.

Métodos: Se indujo cirrosis experimental a ratones C57BL/6 wild-type (WT) y ratones inmunodeficientes RAG 1/– mediante administración oral de CCl4 dos veces por semana. Doce semanas tras el inicio de la inducción, se purificaron células T y Treg de bazos de ratón C57BL/6 WT por selección negativa y citometría de flujo, y se inyectaron a los ratones Rag 1/– IP (2×10^5 células T o 1×10^5 células T junto a 1×10^5 células Treg). Las laparotomías se realizaron dos semanas tras la transferencia, obteniendo sangre de la vena cava. Se midieron los niveles séricos de IFN-gamma, IL-2, e IL-10 mediante ELISA.

Resultados: Norfloxacino fue capaz de disminuir significativamente los niveles de IL-2 e IFN-gamma sólo cuando la subpoblación de células T fue restaurada en ratones Rag 1/– con células Treg de los ratones WT (fig. 1 AB). El norfloxacino no fue capaz de reducir la respuesta Th1 y el aumento de los niveles de IL-10 en ratones

Rag 1/– ni en ratones Rag 1/– transferidos con células T CD4+. El uso de norfloxacino se asoció con una disminución en la respuesta Th1 y un aumento en suero de los niveles de IL-10 sólo cuando los ratones Rag 1/– fueron cotransferidos con células T CD4+ y células T FoxP3+ (fig. 1C).

Conclusiones: El norfloxacino requiere de la participación de la población de células Treg para modular la respuesta proinflamatoria en la cirrosis experimental.

P-54. EL MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN-1 (MCP-1) ES UN FACTOR PREDICTIVO DE MALA EVOLUCIÓN DE LA CIRROSIS. ESTUDIO PROSPECTIVO

I. Graupera^a, E. Solà^a, R. Moreira^a, N. Fabrelles^{b,c}, C. Solé^a, P. Huelin^a, G. de Prada^a, E. Pose^a, X. Ariza^a, A. Risso^a, S. Albertos^a, M. Morales^{c,d}, W. Jiménez^{c,d} y P. Ginès^a

^aHospital Clínic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bEscuela de Enfermería de la Universidad de Barcelona. ^cInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i

Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^dHospital Clínic, Barcelona.

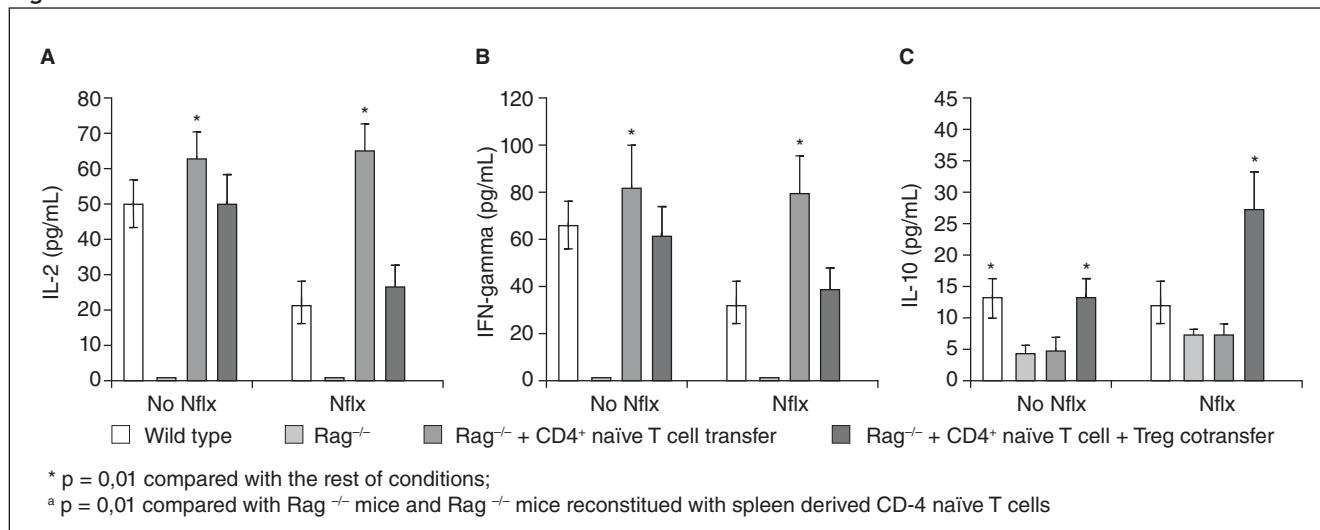
Introducción: El MCP-1 es una citoquina inflamatoria que atrae a los monocitos y linfocitos-T activados. Los niveles de MCP-1 se han encontrado elevados en diferentes enfermedades, como el síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardiaca, y se relacionan con la evolución y pronóstico. Existe muy poca información sobre MCP-1 y cirrosis.

Objetivos: Investigar la relación entre MCP-1 y la evolución y el pronóstico en la cirrosis hepática descompensada.

Métodos: 218 pacientes ingresados consecutivamente por complicaciones de la cirrosis. Se midieron los niveles urinarios de MCP-1, así como de otros biomarcadores inflamatorios: osteopontina (OPN), trefoil-factor3 (TTF3) y liver-fatty-acid-binding protein (LFAB) (RBM Human Kidney Toxicity Panel 2, Bio-Rad). Como control se midieron los niveles urinarios de biomarcadores no inflamatorios: cistatina-C (Cys-C) y beta-2-microglobulina (β2M). Se analizó la relación entre los biomarcadores y los reingresos por complicaciones y la mortalidad a 3 meses.

Resultados: Durante los 3 meses de seguimiento, 67 pacientes (30%) reingresaron y 30 pacientes (14%) murieron. Los niveles de los biomarcadores inflamatorios en toda la serie fueron significativamente superiores que los de un grupo de voluntarios sanos. De todos los biomarcadores analizados, sólo MCP-1 y OPN se relacionaron con la probabilidad de reingreso (0,85 vs 0,48 μg/g creat y

Figura P-53



2.039 vs 1.132 ug/g creat, en pacientes con y sin reingreso, respectivamente; $p < 0,05$; mediana (RIQ)). Asimismo, los niveles de MCP-1 i OPN se relacionaron significativamente con la mortalidad (1,01 vs 0,48 $\mu\text{g/g}$ creat i 2.324 vs 1.225 $\mu\text{g/g}$ creat, en pacientes fallecidos y vivos a 3 meses; $p < 0,05$, respectivamente). Entre los diferentes biomarcadores, el MCP-1 fue el único factor predictivo independiente de reingreso y mortalidad a 90 días.

Conclusiones: Los niveles de MCP-1 están aumentados en la cirrosis descompensada y son un factor predictivo independiente de mala evolución. Estos resultados confirman la existencia de una reacción inflamatoria en la cirrosis que condiciona un mal pronóstico.

P-55. DESCENSO DEL ARN DEL VHC DURANTE EL TRATAMIENTO EN PACIENTES ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE HÍGADO CON DISTINTOS GRADOS DE FIBROSIS Y CIRROSIS: ANÁLISIS COMBINADO DE LOS ENSAYOS SOLAR

M. Prieto^a, J.L. Calleja^b, M. Buti^c, T.M. Welzeld^d, K. Rajender Reddy^e, M.P. Manns^f, S.L. Flamm^g, D.J. Mutimer^h, E.J. Ganeⁱ, R.H. Hyland^j, M. Lin^j, P.S. Pang^j, J.G. McHutchison^j, D. Samuel^k, M.R. Charlton^l, G.T. Everson^m, S. Zeuzem^d, N.H. Afdhalⁿ y X. Fornsⁿ

^aHospital La Fe, CIBEREhd, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Valencia. ^bHospital Puerta de Hierro, Madrid. ^cHospital Vall d'Hebron & CIBEREhd, Barcelona. ^dJohann Wolfgang Goethe University Medical Center, Frankfurt, Alemania. ^eUniversity of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, EEUU. ^fHannover Medical School, Hannover, Alemania. ^gNorthwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, EEUU. ^hHospital and University of Birmingham, Reino Unido. ⁱAuckland Clinical Studies, Auckland, Nueva Zelanda. ^jGilead Sciences, Inc., Foster City, EEUU. ^kUniversité Paris-Sud, Villejuif, Francia. ^lIntermountain Medical Center, Murray, EEUU. ^mUniversity of Colorado Denver, EEUU. ⁿBeth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EEUU. ⁿLiver Unit, IDIBAPS, CIBEREHD Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción y objetivos: En los estudios SOLAR-1 y SOLAR-2, ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF)+ribavirina (RBV) durante 12 o 24 semanas dio lugar a elevadas tasas de RVS en pacientes infectados por VHC de genotipo 1 o 4 con cirrosis descompensada o que habían recibido un trasplante de hígado. En este gran análisis combinado posterior de los niveles de ARN del VHC durante el tratamiento en los participantes de los estudios SOLAR-1 y SOLAR-2, investigamos si la respuesta durante el tratamiento varió según la población de pacientes y/o si fue predictiva de la respuesta al tratamiento.

Métodos: Se combinaron los datos de los estudios SOLAR1 (NCT01938430) y SOLAR 2 (NCT02010255) que tenían un diseño idéntico. Seis grupos de pacientes infectados por VHC de genotipo 1 o 4 fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 12 o 24 semanas de tratamiento con LDV/SOF+RBV: pacientes sin trasplante y 1) cirrosis Child-Pugh-Turcotte (CPT) B o bien 2) cirrosis CPT C; o pacientes que se habían sometido a un trasplante y que 3) no tenían cirrosis (de F0 a F3) o bien 4) tenían cirrosis CPT A, 5) cirrosis CPT B, o 6) cirrosis CPT C. Los pacientes con hepatitis colestásica fibro-sante fueron excluidos de este análisis. Para el análisis de la cinética inicial del virus, se combinaron las duraciones de tratamiento de 12 y de 24 semanas. El ARN del VHC en suero se cuantificó utilizando Roche CAP/CTM v2.0 con un límite inferior de cuantificación (LIC) de 15 UI/ml.

Resultados: Los pacientes con enfermedad hepática avanzada tuvieron unas tasas de RVS12 del 86-89%. Los pacientes después del trasplante de hígado tuvieron unas tasas de RVS que oscilaban entre el 96-98% en los pacientes con fibrosis F0-F3 y el 60-75% en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se observaron rápidos

descensos del ARN del VHC en todos los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes consiguieron un ARN del VHC > LIC en la semana 4. Entre las variables en el basal, la elevada carga viral y la presencia de cirrosis hepática se asociaron a un descenso más lento del ARN del VHC durante el tratamiento. Los datos de RVS12 de SOLAR 2 están pendientes. Se presentará un análisis exhaustivo de variables en el basal, ARN del VHC durante el tratamiento y RVS12.

Conclusiones: El descenso inicial del virus durante el tratamiento con LDV/SOF + RBV es rápido en pacientes con hepatitis C compensada y descompensada antes y después del trasplante de hígado. El porcentaje que consiguió un ARN del VHC < LIC en la semana 2 fue más elevado en pacientes sin cirrosis, fue similar entre pacientes con cirrosis CTP A y B y fue más bajo en pacientes con CPT C.

P-56. EVIDENCIA DE LA SOBREEXPRESIÓN DE CANALES DE NA DEPENDIENTES DE ALDOSTERONA Y GENES FUNCIONANTES EN EL COLON DE RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

J.A. Díaz Acosta^a, N. Serrano^b, G. Hernández Mesa^a, F.J. González-Paredes^c, B. Abrante^c, E. Quintero^a, D. de la Rosa^b y M. Hernández-Guerra^a

^aHospital Universitario de Canarias, Servicio de Aparato Digestivo, Tenerife. ^bDepartamento de Fisiología, Universidad de La Laguna, Tenerife. ^cCIBICAN.

Introducción: La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona participa en la fisiopatología de la ascitis en la cirrosis, aumentando la reabsorción de Na y agua en el túbulo distal y colector renal. Este efecto es mediado por el aumento de canales epiteliales de Na (ENaC) dependiente del receptor mineralocorticoide. Sin embargo, se desconoce el papel de ENaC en el colon y la participación de distintos genes reguladores de estos canales relacionados con la aldosterona en la cirrosis descompensada. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar, en un modelo experimental de cirrosis con hipertensión portal y presencia de ascitis, la expresión de ENaC en el colon y de genes vinculados a su función, así como su asociación con el grado de disfunción circulatoria.

Métodos: Ratas Sprague-Dawley ($n = 25$) controles y con cirrosis inducida por ligadura de colédoco, fueron sacrificadas 30 días después de la cirugía. Se obtuvo muestras de colon distal para estudio de la expresión de mRNA de la subunidad β -ENaC, genes reguladores de su función (Sgk1, CHIF, KiRas y GILZ) y genes relacionados con la replicación celular inducidos por aldosterona (HNRNPA2B1, Cyclin A2, Ki67). También se realizaron determinaciones séricas (hemograma, renina, aldosterona, creatinina, iones), urinarias (creatinina, iones) y hemodinámicas (presión portal, presión arterial media). Se agruparon según la presencia o no de ascitis.

Resultados: Las ratas cirróticas con ascitis presentaron un mayor grado de hipertensión portal y disfunción circulatoria. Se observó una mayor expresión de ENaC en el colon de ratas cirróticas con ascitis con respecto a ratas cirróticas compensadas y las controles ($7,9 \pm 2,1$ vs $2,1 \pm 0,89$, vs $0,9 \pm 0,46$, respectivamente; $p < 0,05$). Paralelamente, esta sobreexpresión se asoció a su vez con una mayor expresión de genes (KiRas y CHIF; $p < 0,05$) que intervienen en la regulación de la función de ENaC y genes relacionados con la proliferación celular (HN.A2B1; $p < 0,05$). Se observó correlación entre ENaC y HNRNPA2B1 ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Conclusiones: El aumento de expresión de ENaC y de genes reguladores a nivel del colon distal, es mayor cuanto mayor es el grado de disfunción circulatoria. Nuestros resultados, sugieren que ENaC y sus genes reguladores en el colon podrían intervenir en la fisiopatología de la ascitis, lo que podría tener implicaciones terapéuticas de confirmarse su sobreexpresión en el paciente cirrótico.

P-57. LA ESPLENOMEGALIA EN PACIENTES CON CIRROSIS SE ASOCIA A LA PRESENCIA DE CIRCULACIÓN HIPERDINÁMICA

L. Ibáñez-Samaniego^a, R. Latorre^a, J. Vaquero^{a,b}, D. Rincón^{a,b}, M.D. Ponce^c, E. Ramón^c, R. Bañares^{a,b} y C. Ripoll^{a,b}

^aUnidad de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IIS, Madrid. ^bCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^cServicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IIS, Madrid.

Introducción: La esplenomegalia es uno de los hallazgos característicos de la cirrosis, típicamente considerado un marcador indirecto de la presencia de hipertensión portal. Sin embargo no existe información sobre la relación del volumen esplénico con la fisiopatología de la hipertensión portal. El objetivo del estudio es evaluar los factores asociados al volumen esplénico en pacientes con cirrosis.

Métodos: Se incluyeron en este estudio transversal todos los pacientes cirróticos con estudio hemodinámico realizado consecutivamente en un periodo de 18 meses y una tomografía computarizada o resonancia magnética contemporánea (\pm 4 meses) que permitió el cálculo del volumen esplénico. La volumetría esplénica se calculó como la suma del producto de la superficie de cada imagen por el grosor de cada corte. Se consideró esplenomegalia un volumen esplénico superior a 350 cm³. Se definió la presencia de circulación hiperdinámica como la combinación de GC (gasto cardíaco) $>$ 8 l/min y RVS (resistencia vascular sistémica $<$ 800 dyn·sec·cm⁻⁵). Las variables se describen con medianas [rango intercuartílico] o porcentajes.

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes [varones 56 (78%), edad mediana 52 años (46-59), Child-Pugh A 35 (48%); B 27 (38%) y C 10 (14%), puntuación mediana MELD 11 (8-15)] con cirrosis principalmente debido a hepatitis C (n = 32, 44%) o alcohol (n = 26, 36%). Sesenta y cuatro pacientes (88,8%) presentaron esplenomegalia. No hubo diferencias entre los pacientes con o sin esplenomegalia con respecto a la edad, el sexo, la etiología de enfermedad hepática, su gravedad valorada por Child-Pugh y MELD o la presencia de descompensación. El gradiente de presión venosa hepática fue similar entre los pacientes con y sin esplenomegalia (18 mmHg [15-21] vs 14 mmHg [7-29,5]; p = 0,56). Sin embargo, los pacientes con esplenomegalia tuvieron mayor GC (7,4 l/min [6,4-8,6] vs 5,8 l/min [4,2-6,1]) y menor RVS (869 dyn·sec·cm⁻⁵ [699-1.086] vs 1.470 dyn·sec·cm⁻⁵ [1.003-1.958]). Diecisiete pacientes tenían circulación hiperdinámica. Interesantemente, la presencia de circulación hiperdinámica fue exclusiva del grupo de pacientes con esplenomegalia (17/53 (32,0%) vs 0/8 (0%), p = 0,037). En toda la población, el volumen esplénico se asoció con el recuento de plaquetas (r = 0,322, p = 0,006), leucocitos (r = 0,405, p = 0,001) y RVS (r = 0,339, p = 0,008). Se evaluaron los factores asociados al volumen esplénico según la presencia de descompensación previa. El volumen esplénico se asoció a la RVS (r = 0,360, p = 0,06) y al GPVH (r = 0,397, p = 0,022) únicamente en pacientes compensados. En pacientes descompensados no se encontraron variables hemodinámicas asociadas al volumen esplénico.

Conclusiones: La esplenomegalia se asocia a la circulación hiperdinámica, definido por un aumento de gasto cardíaco junto con una reducción de la RVS. Los factores hemodinámicos sistémicos (RVS) y esplácnicos (GPVH) se asocian al volumen esplénico en pacientes compensados pero no en descompensados.

P-58. ANÁLISIS PROSPECTIVO DE LA INFLUENCIA SOBRE LA MORTALIDAD DE LOS REINGRESOS PRECOCES EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

L. Franco^a, J. Ferrusquía^a, S. Antón^b, A. Ríos^b, C.A. Navascués^a, J. de la Vega^b, L. González-Diéguez^a, M. Varela^a, V. Cadahia^a y M. Rodríguez^a

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

Introducción: Los reingresos precoces tras el alta en pacientes con cirrosis descompensada son frecuentes, incrementan el gasto sanitario y pueden ser, al menos en parte, evitables. Sin embargo no es conocido su papel como indicador pronóstico de mortalidad a medio-largo plazo.

Objetivos: Conocer la influencia que tienen los reingresos precoces, definidos como los que ocurren en los 30 días que siguen al alta, sobre la mortalidad en una serie de pacientes dados de alta hospitalaria tras un ingreso por una complicación de la cirrosis hepática.

Métodos: 254 pacientes dados de alta consecutivamente en 2 centros entre oct/12 y sep/14 fueron seguidos prospectivamente durante un año. La mayoría eran varones (75,6%) y la edad media fue de $62,8 \pm 11,8$ años. Las causas más frecuentes de la cirrosis fueron el alcohol (74,4%) y el VHC (13,4%), mientras que los motivos más frecuentes del ingreso índice fueron la ascitis (28,7%) y la hemorragia por varices (22%). Se analizó la influencia de 8 variables sobre la supervivencia al año del alta hospitalaria. En el análisis estadístico se utilizaron las curvas ROC, la prueba de Kaplan-Meyer para el análisis univariado y la regresión de Cox para el multivariado.

Resultados: 59/254 (23,2%) de los pacientes reingresaron precozmente y 80 (31,5%) fallecieron durante el primer año. La probabilidad acumulativa de supervivencia a los 12 meses fue significativamente mayor en los pacientes que no reingresaron precozmente que en aquellos que sí lo hicieron (72,5% vs 30,5%; p < 0,001). Otras variables asociadas con peor supervivencia en el análisis univariado fueron: edad $>$ 60 años (p = 0,01), VHC como causa de la cirrosis (p = 0,03), Child al alta $>$ 8 puntos (p < 0,001), MELD al alta $>$ 17 puntos (p < 0,001) e índice de comorbilidad de Charlson al alta $>$ 6 puntos (p < 0,001). El sexo y el motivo del ingreso no se asociaron con la supervivencia (p = 0,67 y p = 0,09 respectivamente). En el análisis multivariado, las variables que se asociaron con una peor supervivencia fueron el reingreso precoz (OR 3,88; IC95% 2,39-6,32; p < 0,001), MELD al alta $>$ 17 (OR 2,88; IC95% 1,74-4,76; p < 0,001), Charlson al alta $>$ 6 (OR 2,21; IC95% 1,22-3,99; p = 0,009), VHC como causa de la cirrosis (OR 2,10; IC95% 1,13-3,92; p = 0,019) y edad $>$ 60 años (OR 1,69; IC95% 1,002-2,85); p = 0,04).

Conclusiones: Los reingresos precoces tras el alta hospitalaria por una descompensación de la cirrosis hepática son frecuentes y se asocian con una mayor mortalidad, independientemente de otras variables clínicas o demográficas asociadas con un peor pronóstico. Sería conveniente establecer programas de atención extrahospitalaria tras el alta en pacientes con factores de riesgo para prevenir los reingresos precoces.

P-59. RELEVANCIA CLÍNICA DEL VOLUMEN HEPÁTICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO Y DE LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS

J.I. Fortea^a, A. Puente^a, F.J. González^b, P. Ruiz^a, C. Alonso^a, J. Cabezas^a, A. Cuadrado^a, A. Estébanez^c, E. Fábrega^a y J. Crespo^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^bServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cGrupo de Infección e Inmunidad y Patología Digestiva, IDIVAL.

Introducción: Escasos estudios han valorado la influencia del tamaño hepático en la historia natural de la cirrosis hepática (CH). Nuestro objetivo fue valorar su posible utilidad para determinar el pronóstico y la presencia de hipertensión portal (HTP) en pacientes con CH.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyó a pacientes con CH con un estudio hemodinámico (EHD) y una tomografía computarizada separados por un intervalo de tiempo menor de 6 meses. Del EHD se recogió el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y la respuesta aguda a betabloqueo, mientras que los volúmenes esplénico y hepático total y de ambos lóbulos (VLHD y VLHI, disponibles en 40 pacientes) fueron estimados a través de la tomografía, y ajustados al peso corporal y a la talla de cada paciente. Los parámetros de función hepática, así como la presencia de varices esofágicas (VE) y de otras complicaciones asociadas a la HTP también fueron recogidos. Se realizó un seguimiento posterior para registrar la aparición de descompensación, fallecimiento o realización de trasplante hepático (TH).

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes con una mediana de edad de 60 años (27-80) (varones 78%). La causa más frecuente de HC fue el alcohol (n = 38, 76%). La mediana de la escala MELD fue de 11 puntos (6-27), y su distribución en función de la escala de Child-Pugh fue la siguiente: A (n = 26, 53%), B (n = 20, 41%) y C (n = 3, 6%) (1 paciente sin datos disponibles). La mediana del GPVH fue 16 mmHg (7-34) y un 58% respondieron al test de betabloqueo agudo (disponible en 38 pacientes). Un 91% de los pacientes tuvieron VE (76% grandes, gastroscopia disponible en 48 pacientes). La mediana de seguimiento fue de 26 meses (5-60). Hubo 2 fallecimientos (4%), 12 TH (24%) y la aparición de descompensaciones fue baja (la más frecuente la encefalopatía hepática 24%, n = 12). Los pacientes con HTP significativa (> 10 mmHg) y presencia de VE tuvieron un VLHD significativamente mayor (794 ± 297 cc vs 1.298 ± 821 cc; $p = 0,01$, AUC = 0,673; y 734 ± 191 cc vs 1.266 ± 777 cc; $p = 0,01$, AUC = 0,742). Sin embargo, no hubo diferencias volumétricas en función de la respuesta al test de betabloqueo agudo. Las escalas Child y MELD se correlacionaron con el VLHD ($r = 0,33$, $p = 0,047$; y $r = 0,33$, $p = 0,046$), y con sus respectivos cocientes ajustados a peso corporal (PC) (VLHD/PC; $r = 0,4$, $p = 0,02$; y $r = 0,4$, $p = 0,01$) y a talla (VLHD/Talla; $r = 0,37$, $p = 0,04$; y $r = 0,4$, $p = 0,03$). Ningún parámetro volumétrico se asoció con la presencia de complicaciones de la HTP en el momento de realización del EHD ni con el desarrollo posterior de descompensación, mortalidad o necesidad de TH.

Conclusiones: El volumen hepático derecho, y no el total, se asocia a la presencia de HTP significativa y varices esofágicas y se correlaciona débilmente con las escalas pronósticas MELD y Child en una cohorte de pacientes con CH leve-moderada y de etiología mayoritariamente alcohólica.

P-60. RÁPIDA MEJORÍA DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA Y ESPLÉNICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON LOS NUEVOS ANTIVIRALES PARA EL VHC

M. Pons^{a,b,c}, B. Santos^{a,b,c}, M. Simón-Talero^{a,b,c}, M. Ventura-Cots^{a,b,c}, S. Augustin^{a,b,c,d} y J. Genescà^{a,b,c,d}

^aHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^bUniversitat Autònoma de Barcelona. ^cVall d'Hebron Institut de Recerca, Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Barcelona. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción y objetivos: En la infección crónica por VHC, la respuesta viral sostenida (RVS) puede mejorar el grado de fibrosis hepática y reducir el gradiente de presión venosa hepática. La elastografía de transición hepática es útil para estimar el grado de fibrosis hepática y la esplénica se ha utilizado como método no invasivo para estimar el grado de hipertensión portal. El objetivo de este estudio es estudiar el efecto del tratamiento antiviral en la elastografía hepática (EH) y esplénica (ES).

Métodos: Se incluyeron pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA) por VHC que iniciaban tratamiento antiviral

(sofosbuvir + simeprevir + ribavirina 12 semanas para genotipo 1 o 4 y sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 24 semanas para genotipo 3). En todos se practicó una EH y una ES con un FibroScan Touch 502 al inicio, a las 4 semanas y al final del tratamiento, y se recogieron variables clínicas y analíticas durante todo el seguimiento. La ES se realizó con ayuda de localización ecográfica.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes (genotipo 1: 87,5%). En todos se observó una carga viral indetectable a la semana 4 de tratamiento y hasta la fecha 29 de 30 pacientes presentan RVS (96,7%). Globalmente, durante el tratamiento se evidenció un aumento significativo de la cifra de plaquetas y de la albúmina y una disminución de la EH, ES y de la ALT. La EH basal (mediana 20,8 kPa, rango 11,1-75) mejoró rápidamente en el control a las 4 semanas de tratamiento (17,5 kPa, 7,8-48; $p = 0,001$), manteniéndose estable al final del tratamiento (17,1 kPa, 7,8-61,5). Estos cambios se correlacionaron con el nivel basal de ALT, pues los pacientes con ALT = 2xLSN fueron los que presentaron una disminución significativa de la EH durante las primeras 4 semanas (media $-5,9$ kPa; IC95%: $-9,8$ kPa a $-2,0$ kPa), comparado con los pacientes con ALT < 2xLSN (media $-3,8$ kPa; IC95%: $-8,1$ kPa a $0,4$ kPa). La ES tuvo un comportamiento similar a la EH, pero más acusado. La ES basal (45,7 kPa, 17,3-75) también mejoró rápidamente en el control a las 4 semanas de tratamiento (34,6 kPa, 13,9-75; $p = 0,05$), manteniéndose estable al final del tratamiento (33,2 kPa, 12,3-75). Aquellos pacientes que presentaron una disminución de la ES durante el tratamiento, en comparación con los que no la presentaron, mostraron un aumento significativo de la cifra de plaquetas (media de aumento $21 \times 10^9/L$, IC95%: $7,2 \times 10^9/L$ a $35 \times 10^9/L$), ya evidente a las 4 semanas de tratamiento, junto con una disminución significativa de la EH entre el inicio (mediana 20,9 kPa, 11,1-75) y el final del tratamiento (15,6 kPa, 8,8-61,5; $p = 0,01$). Los pacientes sin mejoría en la ES, no presentaron mejoría en la cifra de plaquetas, ni en la EH (basal 19 kPa, 11,9-61,6; final 25,4 kPa, 7,8-48; $p = 0,889$).

Conclusiones: En pacientes con EHCA los nuevos antivirales mejoran muy rápidamente la EH por una disminución en la inflamación hepática y la ES por una disminución de la presión portal y/o inflamación esplénica.

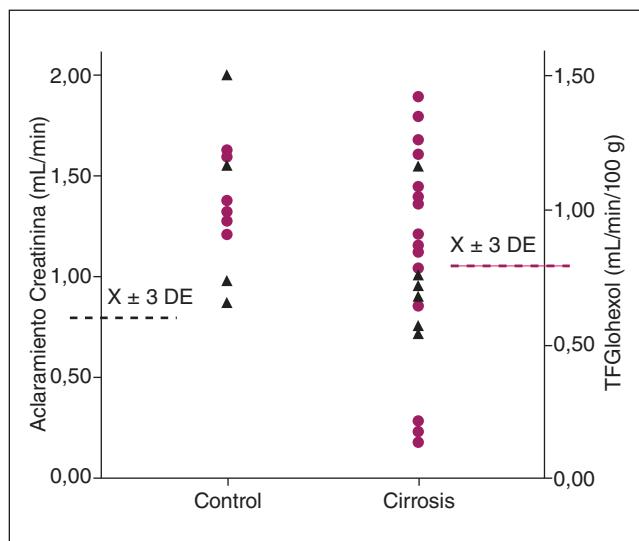
P-61. LA DETERMINACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR POR ACLARAMIENTO PLASMÁTICO DE IOHEXOL MEJORA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA RENAL EN RATAS CIRRÓTICAS

G. Hernández Mesa^a, S. Luis-Lima^b, J.A. Díaz Acosta^a, F.J. González-Paredes^a, B. Abrante^a, E. Quintero^a, E. Porrini^b y M. Hernández-Guerra^a

^aHospital Universitario de Canarias, Servicio de Aparato Digestivo, Tenerife. ^bCentro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN), Universidad de La Laguna, Tenerife.

Introducción: En la cirrosis hepática es frecuente la coexistencia de insuficiencia renal, infraestimada por la evaluación de la creatinina. El aclaramiento plasmático de una molécula exógena como el iohexol es un patrón oro para la medición del filtrado glomerular (FG). Nuestro objetivo fue evaluar si en ratas cirróticas este método mejora el diagnóstico de insuficiencia renal.

Métodos: Grupos de ratas Sprague-Dawley fueron sometidas a laparotomía con ligadura de colédoco (cirróticas, n = 27) o simulada (controles, n = 13). A las 4 semanas se recogieron parámetros biométricos y muestras de sangre y orina para calcular FG por HPLC tras 129,4 mg de iohexol, y de creatinina. A las 24 horas se evaluó la presencia de ascitis tras laparotomía, y parámetros hemodinámicos hepáticos (presión portal, flujo hepático), esplácnicos (flujo arterial mesentérico), sistémicos (presión arterial, frecuencia cardíaca) y renales (flujo renal). Se consideró una tasa FG baja cuando fuera inferior a la media ± 3 DE.



Resultados: Como era de esperar, las ratas cirróticas experimentaron cambios con respecto a las controles en parámetros biométricos, analíticos y hemodinámicos. Ninguna de las ratas experimentó incrementos en la creatinina sérica. Sin embargo, el 26% de las cirróticas presentaron un FG disminuido frente a ninguna de las controles (7/27 vs 0/13, $p = 0,043$). De estas ratas sólo en dos se objetivó un aclaramiento de creatinina bajo (fig.). Entre el grupo de ratas cirróticas con FG bajo no se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de ascitis, hemodinámica hepática, sistémica ni esplácnica. Tampoco en los pesos. Sin embargo, se objetivó un menor flujo renal en el grupo de ratas cirróticas con FG disminuido ($3,6 \pm 0,4$ vs $1,9 \pm 0,7$ ml/min 100 g; $p = 0,044$).

Conclusiones: El FG por aclaramiento de iohexol mejora el diagnóstico de insuficiencia renal en ratas cirróticas. Nuestros resultados sugieren que este método debería ser explorado en pacientes con cirrosis.

P-62. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

L. Melcarne^a, J. Sopeña^b, F.J. Martínez-Cerezo^c, S. Machlab^a, M. Vergara^a, M. Miquel^a, D. Portilla^b, Y. González^b, M. Real^c, C. Carpintero^c y M. Casas^a

^aUnidad de Hepatología, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona. ^bHospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

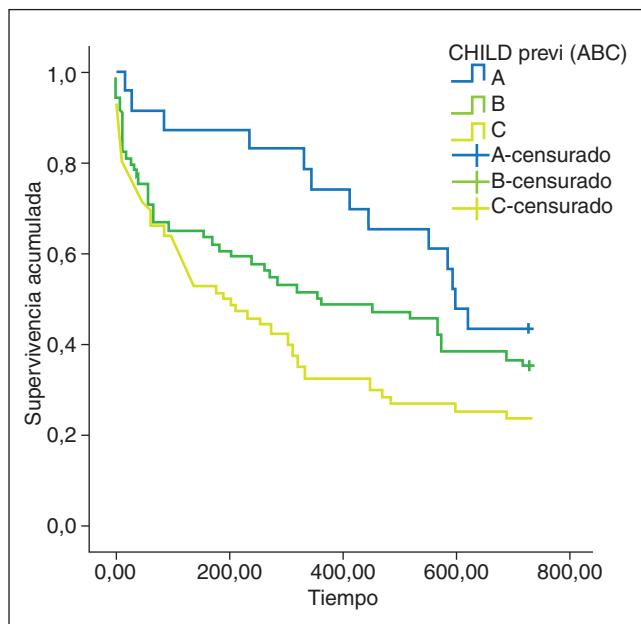
^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Tarragona.

Introducción: La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) representa el 24% de las complicaciones infecciosas en los pacientes con cirrosis y ascitis. La PBE es un factor de mal pronóstico con una mortalidad al año del 50-70%.

Objetivos: Analizar la supervivencia y los factores pronósticos asociados a la PBE.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo de la supervivencia de la PBE entre enero 2008 a diciembre 2013. Se han analizado las variables clínicas y analíticas relacionadas de forma independiente con la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 159 pacientes: 114 hombres (71,7%) con una edad media de 63,5 años (DE 13,3). La etiología más frecuente de la cirrosis fue alcohol (48%) y VHC (25,8%). El 85,6% de los pacientes presentaban un Child B o C y una puntuación media de MELD de 19 (DE 9,4). El 25% de los casos fueron intrahospitalarias. El cultivo del líquido ascítico fue positivo en el 37%. En 18 casos (11,3%) hubo bacteriemia. La mortalidad intrahospitalaria



fue del 37%. La mortalidad a los 30 y 90 días, al año y dos años fue respectivamente de 21%; 31%, 55% y 68,8%. La tasa de recidiva fue de 22%. Los factores que se relacionaron en el análisis univariado con la mortalidad a corto plazo fueron la bacteriemia, insuficiencia renal y encefalopatía hepática. El MELD demostró ser un buen indicador de supervivencia a corto y largo plazo (AUC 0,7 IC95% 0,6-0,8). El Child-Pugh ($p: 0,03$) y el índice de Charlson ($p: 0,00$) se relacionan con la supervivencia a largo plazo.

Conclusiones: Los factores de mal pronóstico en la PBE son la insuficiencia renal, la encefalopatía hepática y la bacteriemia. El MELD es un buen predictor de la supervivencia a corto y largo plazo.

Enfermedad hepática por depósito de grasa

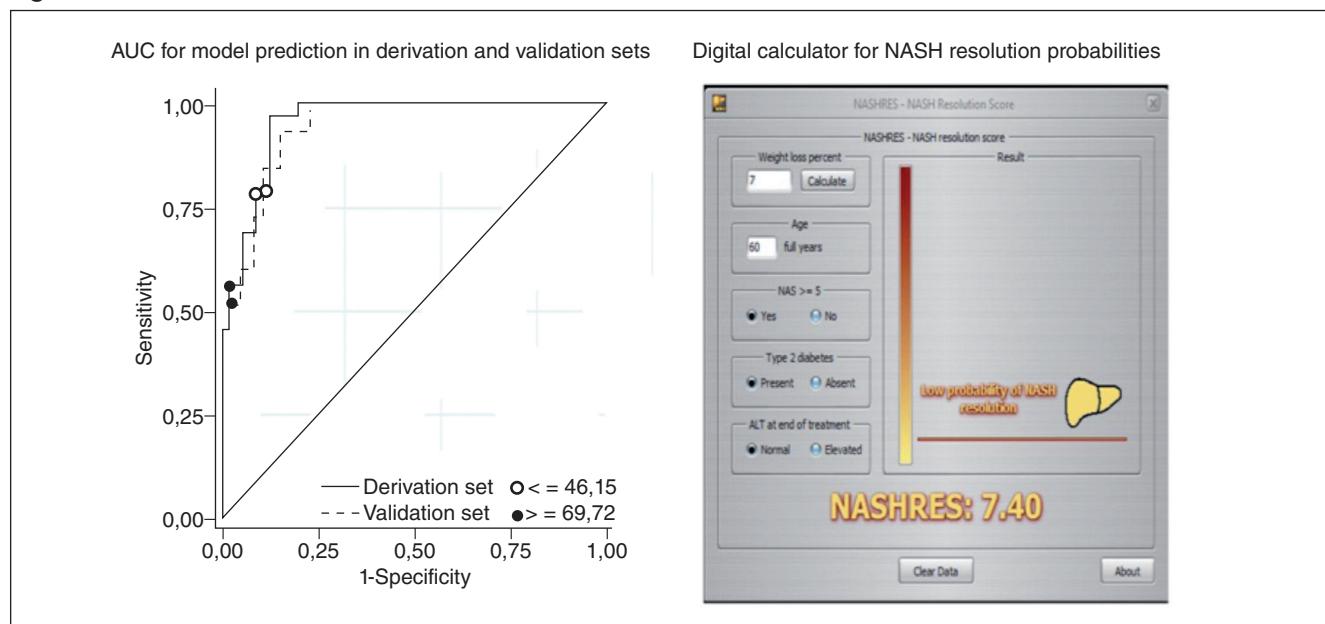
P-63. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A NONINVASIVE PREDICTION MODEL FOR NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS RESOLUTION AFTER LIFESTYLE INTERVENTION

E. Vilar Gómez^a, L. Calzadilla Bertot^a, B. Grá Oramas^a, L. González Fabián^a, S.L. Friedman^b, M. Diago^c and M. Romero Gómez^d

^aInstituto Nacional de Gastroenterología, Habana, Cuba. ^bDivision of Liver Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. ^cLiver Unit, Department of Gastroenterology, Valencia University General Hospital, Valencia. ^dUCM Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Sevilla.

Introduction and objectives: Liver biopsy is the gold standard method to assess nonalcoholic steatohepatitis (NASH) resolution after therapeutic interventions. We developed and validated a simple and noninvasive scoring system to predict NASH resolution without fibrosis worsening after 1 year of lifestyle intervention.

Figura P-63



Methods: This was a prospective cohort study conducted in 261 patients with histologically proven NASH who were treated with lifestyle changes for 52 weeks and underwent a second liver biopsy to confirm NASH resolution. We divided the data into development (140 subjects) and validation (121 individuals) sets. NASH resolution occurred in 28% (derivation group) and 27% (validation group). Subjects were excluded if they had a histologic diagnosis cirrhosis or uncontrolled type 2 diabetes (HbA1C > 9).

Results: At the multivariable analysis, weight loss (OR, 2.75; 95%CI, 1.65-4.58; $p < 0.01$), type 2 diabetes (OR, 0.04; 95%CI, 0.005-0.49; $p = 0.01$), normal levels of ALT at the end of intervention (OR, 9.84; 95%CI, 2.21-44.1; $p < 0.01$), age (OR, 0.89; 95%CI, 0.83-0.97; $p = 0.01$) and a nonalcoholic fatty liver activity score (NAS) ≥ 5 (OR, 0.08; 95%CI, 0.01-0.43; $p < 0.01$) were independent predictors of NASH resolution. The area under the ROC curve of the selected model was 0.956 and 0.945 in the derivation and validation cohorts, respectively. Using a score threshold of ≤ 46.15 , negative predictive values were 92% in the derivation and validation groups, respectively. By applying a cutoff ≥ 69.72 , positive predictive values were 92% and 89% in the derivation and validation groups, respectively. Using both cutoffs, a liver biopsy would have been avoided in 229 (88%) of 261 patients with a correct prediction in 209 (91%).

Conclusions: A noninvasive prediction model including weight loss, type 2 diabetes, ALT normalization, age and a NAS ≥ 5 may be useful to identify NASH resolution in patients under lifestyle intervention.

P-64. MODULACIÓN DE LA ALTERACIÓN DEL EJE INTESTINO-HÍGADO Y DEL METABOLISMO LIPÍDICO POR LA QUERCETINA EN UN MODELO IN VIVO DE OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD)

D. Porras Sanabria^a, M.V. García-Mediavilla^{a,b}, S. Martínez-Flórez^a, E. Nistal^{a,c}, J.L. Olcoz^{b,c}, R. Jover^{b,d}, J. González-Gallego^{a,b} y S. Sánchez-Campos^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

^cServicio de Gastroenterología, Complejo Asistencial Universitario de León. ^dUnidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe, Valencia.

Introducción: Se ha identificado a la microbiota intestinal como un factor clave en el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico y NAFLD. Así, el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico y su evolución a esteatohepatitis se asocia a la existencia de disbiosis y al incremento de la permeabilidad intestinal que induce endotoxemia. Dichos hallazgos plantean la posible utilidad de nuevas aproximaciones terapéuticas basadas en la modificación de la microbiota intestinal y la modulación del eje intestino-hígado. A este respecto, se ha sugerido la capacidad de la quercetina de actuar como agente prebiótico.

Objetivos: Evaluar el efecto beneficioso del tratamiento con quercetina como agente antioxidante, antiinflamatorio y prebiótico en la patogénesis de NAFLD asociada a obesidad.

Métodos: Ratones macho C57BL6/J se alimentaron con dieta rica en grasa (HFD) con o sin quercetina (0,05%) durante 16 semanas. El acúmulo lipídico y la lipoperoxidación se evaluaron mediante microscopía de fluorescencia. El desarrollo de endotoxemia (concentración de LPS y etanol), se llevó a cabo mediante kits comerciales. La expresión de los genes relacionados con el metabolismo lipídico, el estrés oxidativo y la inflamación se cuantificó mediante RT-qPCR.

Resultados: HFD causó un aumento de la ganancia de peso corporal y peso hepático (+140% y +29%) y el desarrollo de esteatosis como principal hallazgo histológico (NAS: 3,5), daño hepático (AST: +19%; ALT: +207%) y síndrome metabólico (TG plasma e hígado: +46% y +186%; HOMA-IR: +545%). HFD indujo endotoxemia e inflamación relacionada con la alteración del eje intestino-hígado (LPS: +74%; etanol: +35%; TLR4: +1416%; TNFalfa: +229%; IL-6: +77%), acompañado de estrés oxidativo (CYP2E1: +67%) y lipoperoxidación. Además, el incremento del acúmulo intrahepático de lípidos se asoció con una alteración en la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico (LXRalfa: +14%; FAT/CD36: +136%; FABP1: -20%) como resultado de la desregulación de sus principales moduladores (FOXA1: -26%; C/EBPalfa: +30%). La quercetina disminuyó la resistencia la insulina (HOMA-IR: -36%), el peso hepático (-16%) y el índice de actividad de la enfermedad (NAS: 1,9), reduciendo el acúmulo intrahepático de lípidos (TG: -28%), efecto derivado de su capacidad para modular el metabolismo lipogénico y la

lipotoxicidad (LXRalfa: -27%; FAT/CD36: -31%; FABP1: +50%; FOXA1: +39%; C/EBPalfa: -15%). La quercetina redujo además la endotoxemia (LPS: -35%; Etanol: -22%), disminuyendo la respuesta inflamatoria inducida por la alteración del eje intestino-hígado (TLR4: -67%; TNFalfa: -65%; IL-6: -43%).

Conclusiones: Estos resultados apoyan la idoneidad de la quercetina como enfoque terapéutico para el síndrome metabólico y NAFLD a través de su capacidad antioxidante, antiinflamatoria, moduladora del metabolismo lipídico y su posible capacidad prebiótica.

Financiado por BFU2013-48141-R, BIO/LE02/15 y LE135U13. CIBERhd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

P-65. FACTORS PREDICTING COMPLETE FIBROSIS RESOLUTION ONE YEAR AFTER LIFESTYLE INTERVENTION FOR BIOPSY-PROVEN NASH

E. Vilar Gómez^a, L. Calzadilla Bertot^b, B. Grá Oramas^b, L. González Fabián^b, M. Diago^c, R. Gallego Durán^a, J. Ampuero^a, S.L. Friedman^d and M. Romero Gómez^a

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases, IBIS, CIBERHED, Sevilla.

^bInstituto Nacional de Gastroenterología, La Habana, Cuba. ^cLiver Unit, Department of Gastroenterology, Valencia University General Hospital, Valencia. ^dDivision of Liver Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Introduction and objectives: Regression of hepatic fibrosis after lifestyle intervention is a major goal in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Although a weight loss (WL) > 10% is associated to higher rates of fibrosis regression, other factors predicting this outcome are unknown. We explored predictors of complete fibrosis resolution after 1 year of lifestyle changes.

Methods: One-hundred and two patients with histologically proven NASH and the presence of fibrosis at baseline were managed with lifestyle intervention for one year. Paired liver biopsies (at baseline and at the end of intervention) were performed to assess fibrosis regression, and potential clinical, biochemical and histological predictors were recorded. Subjects were excluded if they had a histologic diagnosis of cirrhosis. Diabetic patients were included if they were moderately controlled (hemoglobin A1c < 9%) with stable doses of antidiabetic medication for at least 3 months prior to enrollment. The primary endpoint was complete fibrosis resolution at the end of intervention.

Results: Complete fibrosis resolution occurred in 45 (44%) of 102 patients, of whom 15 of 21 (77%) had stage 1 fibrosis (F1), 24 of 54 (44%) had F2 and 6 of 27 (22%) had F3. A WL > 10% led to higher rates of fibrosis resolution (80%), with no significant difference in resolution between patients with F1 (100%) and F2-F3 (75%), $p = 0.33$. By multivariable analysis, WL > 10% (OR, 11.1; 95%CI, 2.25-26.5; $p < 0.01$), normalization of ALT (OR, 3.43; 95%CI, 1.17-10.1; $p = 0.02$), HOMA-IR > 5 or type 2 diabetes (OR, 0.24; 95%CI, 0.07-0.57; $p = 0.02$), baseline ALT (OR, 0.97; 95%CI, 0.96-0.99; $p < 0.01$) and AST (OR, 0.94; 95%CI, 0.91-0.98; $p < 0.01$) levels and age (OR, 0.94; 95%CI, 0.87-0.98; $p = 0.03$) were independently associated with complete fibrosis regression. The resolution of NASH (OR, 5.33; 95%CI, 1.11-25.5; $p = 0.02$) or 2-point improvement in NAS (OR, 16.5; 95%CI, 3.4-29.7; $p < 0.01$) without fibrosis worsening were also positively associated with fibrosis resolution. The severity of fibrosis at baseline (OR, 0.29; 95%CI, 0.07-0.79; $p = 0.04$) and a noninvasive score as APRI > 0.7 (OR, 0.06; 95%CI, 0.01-0.33; $p < 0.01$), FIB-4 > 1.5 (OR, 0.06; 95%CI, 0.01-0.31; $p < 0.01$) and NAFLD FS > -0.67 (OR, 0.08, 95%CI, 0.02-0.32; $p < 0.01$) were also independent predictors of fibrosis resolution. A combination of weight loss > 10%, ALT normalization and a NAFLD SF > -0.67 had the best predictive capability for predicting fibrosis resolution (AUC, 0.81; 95%CI, 0.73-0.88, SE, 0.04).

Conclusions: Successful lifestyle modifications determined by significant weight loss (> 10%) or ALT normalization were strongly linked to resolution of fibrosis. Likewise, NASH resolution or NAS improvement was associated with higher rates of fibrosis resolution. The severity of fibrosis prior to intervention as determined by histology or noninvasive scores was an important determinant in fibrosis resolution rates.

P-66. EL POLIMORFISMO RS1421085 T > C EN EL GEN FTO SE ASOCIA CON LA PRESENCIA DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

M.T. Arias-Loste^a, C. Alonso^a, P. Irizubietta^a, S. Llerena^a, J.I. Fortea^a, D. Ramos^a, A. Estébanez^a, J.M. Olmos^a, P. Ruiz^a, S. Álvarez^a, A. Puente^a, M. López-Hoyos^b, E. Fábrega^a y J. Crespo^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Introducción: Recientemente se ha descrito la asociación entre la obesidad y la presencia de un polimorfismo en el gen FTO (rs1421085; T > C). Su relevancia radica en la traducción funcional de dicho SNP, que implica una modificación en la capacidad de termogénesis del tejido adiposo que favorece el desarrollo de obesidad. Su relación con el desarrollo de enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) es desconocida.

Objetivos: Estudiar una posible asociación entre el SNP rs1421085 del gen FTO y la presencia de EHDG.

Métodos: De manera retrospectiva se ha analizado una cohorte de pacientes procedentes de práctica clínica en los que el diagnóstico de EHDG se ha establecido de acuerdo con criterios clínicos (alteración en pruebas de función hepática y/o resistencia a la insulina) y presencia de aumento de ecogenicidad hepática. El polimorfismo T > C se ha estudiado mediante RT-PCR Taq Man en estos enfermos y en una cohorte control de sujetos sanos.

Resultados: Se han genotipado 393 sujetos: 185 pacientes con diagnóstico de EHDG y 208 voluntarios sanos. Los pacientes se han clasificado en dos grupos: esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o esteatosi (ES). En 88 casos (47,6%), se disponía de biopsia hepática. Se ha considerado NASH aquellos sujetos con confirmación histológica de la misma (53/185) o bien aquellos con datos clínicos, analíticos y de elastometría compatibles con la presencia de una fibrosis avanzada, aun en ausencia de biopsia confirmatoria (5/185). De manera estadísticamente significativa, se ha encontrado una mayor proporción de pacientes portadores en homocigosis del alelo de riesgo C entre los pacientes con un diagnóstico de NASH comparados con aquellos con diagnóstico de ES (NASH y CC: 19/58 comparado con ES y CC: 22/127; $p = 0.03$; OR [IC95%] = 2.33 [1,14-4,76]). Estas diferencias se acentúan al realizar un subanálisis en 75 pacientes, tras excluir a aquellos sujetos con obesidad mórbida (106/185) (NASH y CC: 10/25 comparado con ES y CC: 7/50; $p = 0.02$; OR [IC95%] = 4.10 [1,32-12,69]). No se han encontrado diferencias significativas entre los enfermos y los controles sanos.

Conclusiones: Este es el primer trabajo que apunta hacia una asociación entre la presencia del polimorfismo rs1421085 T > C del gen FTO, asociado con la obesidad, y la gravedad de la EHDG. La disminución de la capacidad termogénica de los adipocitos que se asocia a la presencia de dicho polimorfismo puede explicar, al menos parcialmente, la aparición de formas evolutivas más agresivas, en especial y de forma muy interesante, en los pacientes en los que la enfermedad no se asocia a la presencia de obesidad mórbida.

P-67. VALIDACIÓN DEL TEST OWLIVER DE SEGUNDA GENERACIÓN, UN TEST LIPÍDÓMICO NO INVASIVO PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO

M.T. Arias-Loste^a, P. Iruzubieta^a, A. Cuadrado^a, E. Fábrega^a, I. Martínez-Arranz^b, A. Castro^b, W. García^b y J. Crespo^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^bOWL (One Way Liver S.L.), Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio, Bizkaia.

Introducción: El gold standard en el diagnóstico de NAFLD es la biopsia hepática. El test no invasivo OWLiver, que analiza el perfil lipídico del paciente, ya demostró en su primera versión que era capaz de diagnosticar con una exactitud del 89,9% la presencia de esteatosis o NASH.

Objetivos: Analizar la sensibilidad y especificidad del test OWLiver de segunda generación en una cohorte de 10 individuos sanos y 57 pacientes de NAFLD diagnosticados por biopsia.

Métodos: Se realizó de forma ciega el test OWLiver de segunda generación en estos 67 individuos, obteniendo el perfil lipídico del suero mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS), y se realizó el análisis semicuantitativo de 28 metabolitos. Los resultados del test –el cual se compone de dos partes: OWLiver Care, que separa NAFLD/no NAFLD, y OWLiver que separa esteatosis/NASH– fueron comparados con el diagnóstico histológico.

Resultados: La población estudiada estaba formada por 26 hombres y 41 mujeres con una edad de 44,9 años (DE: 12,8) y un IMC de 41,1 kg/m² (DE: 10,7). Otros parámetros analizados fueron NAFLD Fibrosis Score (M: -2,582, DE: 4,725), GPT (M: 45,48, DE: 45,54), GOT (M: 34,31, DE: 33,18), GGT (M: 59,65, DE: 107,91) y NAS Score para pacientes con NASH (M: 4,617, DE: 1,231). El test OWLiver demostró una correlación con el diagnóstico histológico del 94%. La prueba tuvo asociada un AUC de 0,927 (DE: 0,045) en el OWLiver Care (no NAFLD/NAFLD) y clasificó correctamente a todos los pacientes excepto 1 con el OWLiver (esteatosis/NASH) (tabla).

Correlación entre los diagnósticos histológicos (biopsia) y aciertos del resultado del test OWLiver

Diagnóstico	Biopsia	OWLiver	Notas
Control sano/ No NAFLD	10	9	1 sujeto diagnosticado como esteatosis
No NAFLD	7	5	1 sujeto diagnosticado como esteatosis y 1 NASH
Esteatosis	20	20	
NASH	30	29	1 sujeto diagnosticado no NAFLD

El test fue capaz de diagnosticar correctamente 63 de las 67 muestras analizadas.

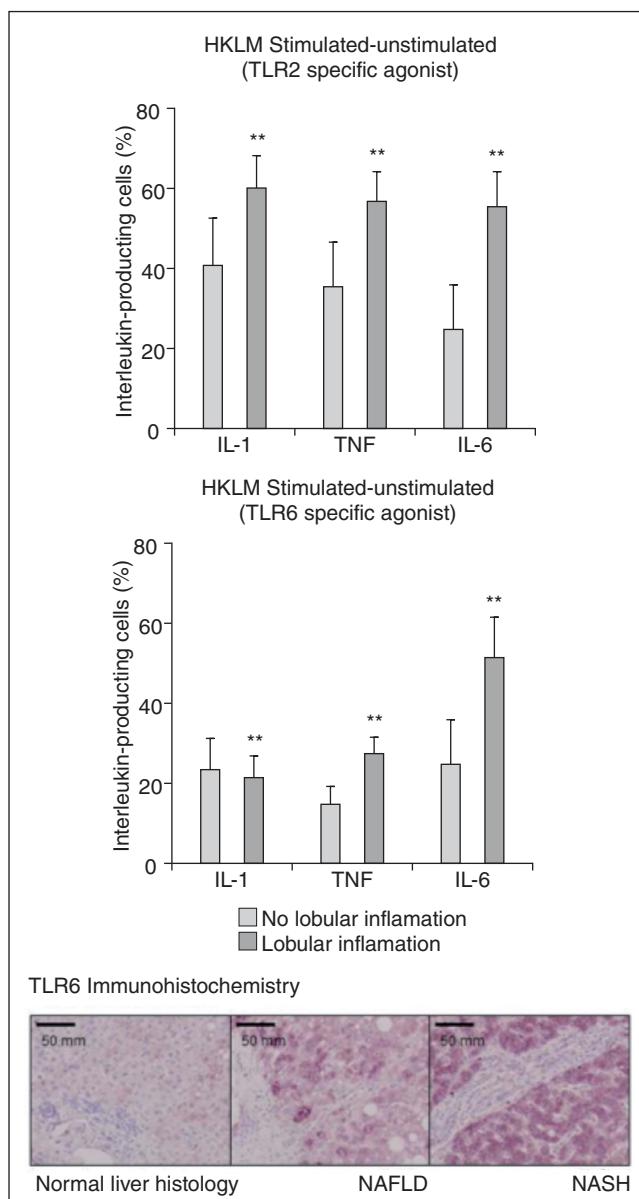
Conclusiones: El test OWLiver de segunda generación, presenta una elevada especificidad y sensibilidad y es una herramienta útil no invasiva para el diagnóstico de la enfermedad hepática por depósito de grasa en cualquiera de sus estadios. Por lo tanto, esta prueba basada en lipidómica puede ser una herramienta eficaz no sólo para el diagnóstico, sino también para el seguimiento de la enfermedad.

P-68. AUMENTO DE EXPRESIÓN Y FUNCIONALIDAD DE TLR6 EN MONONUCLEARES SANGUÍNEOS Y HEPATOCITOS EN SUJETOS OBESOS MÓRBIDOS CON ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA

M.T. Arias-Loste^a, P. Iruzubieta^a, C. Alonso^a, S. Llerena^a, A. Puente^a, J.I. Fortea^a, D. Ramos^a, A. Estébanez^a, S. Álvarez^a, P. Ruiz^a, A. Cuadrado^a, M. López-Hoyos^b, E. Fábrega^a y J. Crespo^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Introducción: La disbiosis intestinal asociada con la enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) en obesos incluye un predominio del filo Firmicutes, compuesto principalmente por bacterias Gram-positivas (GP). Los componentes de la pared de GP son reconocidos específicamente por TLR2, cuyo bloqueo se asocia con la prevención del desarrollo de EHDG en diferentes modelos. Sin embargo, el papel de TLR6, capaz también de reconocer componentes celulares de GP, no ha sido descrito.



Objetivos: analizar la expresión y función de TLR6 y TLR2 en mononucleares sanguíneos (PBMC) de obesos mórbidos (OM) y correlacionarlo con el grado de lesión histológica y su expresión en tejido hepático.

Métodos: Prospectivamente se analizó en 40 OM sometidos a cirugía bariátrica la expresión de TLR6 y TLR2 en PBMCs y su función, tras estimulación con ligandos específicos, mediante citometría de flujo. Se obtuvo una biopsia hepática en la que se determinó la presencia y gravedad de EHDG. La expresión de TLR6 y TLR2 en tejido hepático se determinó con inmunohistoquímica.

Resultados: La expresión de TLR6 es significativamente mayor en PBMC de sujetos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) comparada con esteatosis simple (ES). Estas diferencias no se observan en el caso de TLR2. Sin embargo, la funcionalidad de TLR2 y TLR6 está aumentada significativamente al analizar la producción de citoquinas proinflamatorias dependiente de su estímulo específico en los pacientes que presentan inflamación lobulillar (fig.). Existe a su vez una mayor expresión de TLR6 a nivel hepatocitario en los sujetos que presentan EHDG comparados con aquellos que tienen una histología normal (fig.). Estas diferencias en tejido hepático no se encuentran con TLR2.

Conclusiones: TLR6 puede jugar un papel importante en el desarrollo de EHDG en OM, explicando la asociación existente entre disbiosis y enfermedad. Además, estos resultados sugieren que TLR6 pudiera comportarse como un marcador periférico específico de EHNA en OM.

P-69. LA HIPOXIA CONTRIBUYE A LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA MEDIANTE LA INDUCCIÓN DE LA ÁCIDO GRASO TRANSLOCASA CD36 Y LA ACTIVACIÓN DE LA APOPTOSIS EN LOS HEPATOCITOS: EVIDENCIAS IN VIVO E IN VITRO

A. González Rodríguez, G. Mateo, I. Soro-Arnáiz, M. Torres-Capelli, A. Elorza, J. Aragónés y C. García-Monzón

Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBEREHD, Madrid.

Introducción: El hígado graso no alcohólico (HGNA) se puede manifestar como una simple acumulación de grasa en el hepatocito (esteatosis simple no alcohólica, ESNA) o como una esteatosis con inflamación y lesión hepatocelular (esteatohepatitis no alcohólica, EHNA) con estadios variables de fibrosis que puede evolucionar a cirrosis y hepatocarcinoma. Por otro lado, desde un punto de vista epidemiológico, el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, un trastorno frecuente caracterizado por episodios recurrentes de apnea o hipopnea durante el sueño acompañados de hipoxia intermitente, se asocia significativamente con el HGNA. Nuestra hipótesis es que la hipoxia puede contribuir a la esteatosis hepática y al daño hepatocelular induciendo en los hepatocitos la expresión de transportadores de ácidos grasos y apoptosis.

Objetivos: Determinar si la hipoxia produce ESNA o EHNA in vivo y evaluar el perfil de expresión del transportador de ácidos grasos CD36, el contenido lipídico y la presencia de apoptosis en células de hepatoma humano HepG2 en condiciones de hipoxia y sobrecarga de ácidos grasos saturados (ácido palmitico, AP) e insaturados (ácido oleico, AO).

Métodos: Se analizó el tejido hepático de ratones deficientes del gen Vhl (VhlKO), un modelo genético de hipoxia que se caracteriza por una marcada sobreexpresión intracelular de los factores inducibles por hipoxia (HIF) 1 y 2, mediante hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, inmunohistoquímica (IHQ) y western blot (WB). Además, se determinó el perfil de expresión de CD36 (citometría de flujo, CF), el contenido lipídico (CF) y el nivel de apoptosis en células HepG2 incubadas durante 24 y 48 horas con diferentes con-

centraciones de AO o AP en condiciones de normoxia (21% O₂) e hipoxia (1% O₂).

Resultados: Los ratones VhlKO presentaban signos histológicos de EHNA pero sin fibrosis mientras que los ratones controles (CT) tenían hígados histológicamente normales. Los hígados de los ratones VhlKO tenían grandes cantidades de HIF-1 y HIF-2 por WB mientras que estos factores no se detectaron en el hígado de los ratones CT. Mediante IHQ, observamos que CD36 se expresaba intensamente en la mayoría de los hepatocitos de los ratones VhlKO a diferencia de los ratones CT donde la expresión hepática de CD36 fue mínima. En las células HepG2 incubadas con dosis crecientes de AO o AP, el contenido lipídico y la expresión de CD36 aumentaba de manera dosis y tiempo-dependiente en condiciones de hipoxia y normoxia, pero era significativamente mayor (2,5 veces y 3 veces a las 48 horas, respectivamente, $p < 0,05$) en condiciones de hipoxia que de normoxia. Las células HepG2 incubadas con AP presentaban apoptosis (detección de caspasa 3 activa por WB) sólo en condiciones de hipoxia.

Conclusiones: La hipoxia contribuye a la patogenia de la EHNA debido, al menos en parte, a que induce la expresión del transportador de ácidos grasos CD36 y activa la apoptosis en los hepatocitos sometidos a sobrecarga lipídica.

P-70. NUEVOS MICRORNAS PARA LA PREDICCIÓN NO INVASIVA DE ESTEATOSIS, INFLAMACIÓN Y FIBROSIS EN LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA)

M. López-Riera^a, E. Sáez^b, I. Conde^c, Blázquez^b, S. Benlloch^c, M. Prieto^c, R. Jover^e y A. Zaragoza^c

^aUnidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe, Valencia. ^bServicio de Medicina Digestiva, Hospital La Fe, Valencia. ^cServicio de Medicina Digestiva, Sección de Hepatología, Hospital La Fe, Valencia. ^dUnidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe, CIBEREHD, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia.

Introducción: La prevalencia alta y creciente de la EHNA y la necesidad de una alternativa diagnóstica no invasiva a la biopsia hepática lleva actualmente al estudio de biomarcadores de inflamación y fibrosis serológicos. En los últimos años se ha puesto de manifiesto la utilidad de los microRNAs circulantes como herramientas predictivas capaces de discriminar entre estadios de la enfermedad. El miR-122 circulante se ha propuesto como biomarcador de EHNA, aunque no correlaciona con el grado de fibrosis. Además, su aumento en diversas hepatopatías lo convierte en un marcador general inespecífico de daño hepático.

Objetivos: Realizar un análisis miRNómico de sueros de pacientes con EHNA con el fin de identificar nuevos miRNAs circulantes que muestren diferencias entre pacientes con distinto grado de esteatosis, inflamación, y fibrosis.

Métodos: Estudio observacional analítico (de cohortes) y prospectivo, que incluye 45 pacientes con EHNA y biopsia hepática compatible. También se reclutaron en el estudio 10 pacientes "control" sometidos a cirugía por colelitiasis pero sin EHNA (aspecto macroscópico, analítica y ecografía universal). Los distintos miRNAs se valoraron por real-time Q-PCR utilizando un primer específico, un primer universal y una sonda TaqMan. La normalización de los niveles en cada paciente se hizo con la media geométrica de los miR-25 y miR-Let7a. Se determinó la concentración sérica de miR-21 (5p y 3p), miR-22 (5p y 3p), miR-27a (5p y 3p), miR-24-2-5p, miR-29a-3p, miR-663a, miR-1260a, miR-126-3p, miR-15a-5p y miR-122. El análisis estadístico se realizó usando el software SSPSv22.

Resultados: La histología se evaluó según la escala Brunt modificada (NASH CRN) y estadio de fibrosis. Un 19% de pacientes se

clasificaron como No-NASH (NAS_0-2), 26,2% indeterminado (NAS_3-4) y 54,8% NASH (NAS_5-8). Un 29% presentó esteatosis grado 1 (6-33%), un 27% grado 2 (34-66%) y un 44% grado 3 (> 66%). Un 33% presentó estadio F0 de fibrosis, 16,7% estadio F1, 14,3% F2, 26,2% F3 y 9,5% F4. Los análisis de los resultados mediante pruebas T y ANOVA mostraron diferencias significativas en los niveles de: miR-663a (Control vs NAFLD, $p < 0,05$); miR-22-3p y miR-29a-3p (no esteatosis y grado 1 vs grado 2-3, 0-33% vs > 33%, $p < 0,01$); miR-22-5p (no NASH vs NASH (NAS = 3), $p < 0,001$). El nivel sérico del miR-22 mostró además diferencias significativas entre distintos grados de NASH (Control vs NAS < 5 vs NAS = 5, $p < 0,05$). Por último el miR-22-3p se indujo en pacientes con fibrosis ($p < 0,01$). Los resultados obtenidos con el miR-122 mostraron tendencias similares, aunque la variabilidad fue mayor y la significación fue inferior en algunas ocasiones.

Conclusiones: El análisis combinado de los miR-663a, miR-29a-3p y miR-22 (5p y 3p) podría facilitar el diagnóstico no invasivo de diferentes estadios de esteatosis, inflamación y fibrosis en pacientes con EHGNA.

P-71. E2F1: UN FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADO EN LA DESREGULACIÓN METABÓLICA ASOCIADA A OBESIDAD

D. Mestre^{a,b}, I. Aurrekoetxea^{a,b}, L. Fernández-Ares^{a,b}, X. Buqué^{a,b}, J.L. García-Rodríguez^{a,b}, B. Gómez-Santos^{a,b}, D. Sáenz de Urturi^b, A. Iglesias^c, A. Zubia^c y P. Aspichueta^{a,b}

^aBioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. ^bDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Leioa.

^cDepartamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Leioa.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). El CHC puede derivar de la enfermedad del hígado graso no alcohólica, que la padecen el 70-80% de pacientes con obesidad. El factor de transcripción E2F1, además de ser regulador del ciclo celular, modula el metabolismo oxidativo en tejido adiposo y músculo esquelético. Sin embargo, se desconoce su implicación como regulador metabólico en el tejido hepático. Por ello, el objetivo de este trabajo fue investigar el papel del factor de transcripción E2F1 en las complicaciones metabólicas hepáticas asociadas al desarrollo de obesidad. Se utilizaron ratones macho E2F1-/- y sus controles (WT), alimentados con dieta normal o rica en grasa (HFD) durante 10 o 30 semanas. Se realizaron curvas de tolerancia a glucosa e insulina y análisis de parámetros séricos. Se realizaron tinciones de hematoxilina-eosina en muestras de tejido hepático, se midió el contenido hepático lipídico y la expresión de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico, así como la secreción hepática de triglicérido (TG). La HFD no provocó en ratones E2F1-/- el aumento de peso corporal ni de la ingesta calórica que fue observado en ratones WT. Sin embargo, la administración de HFD durante 30 semanas provocó un mayor incremento del peso de tejido adiposo en animales E2F1-/- en comparación con sus controles. La ausencia en E2F1 no evitó el desarrollo de intolerancia a glucosa y resistencia a insulina asociadas a la HFD. No obstante, protegió a los animales frente al desarrollo de hepatosteatosis tras 10 y 30 semanas de HFD. Asociado a la resistencia del desarrollo de esteatosis hepática, en animales E2F1-/- se observó un incremento en los cuerpos cetónicos séricos, indicativo del catabolismo hepático de ácidos grasos (AG), y un descenso de los AGs en suero. Además, la administración de HFD en ratones E2F1-/- no provocó el aumento en el contenido hepático de glicerolípidos ni TG observado en animales control. Tanto la secreción hepática de

TG como los niveles séricos de TG se encontraban aumentados en ratones deficientes en E2F1 en comparación a sus controles, pero no había cambios en la expresión de proteínas implicadas en la lipogénesis. En conclusión, el factor de transcripción E2F1 está implicado en la desregulación metabólica de la enfermedad del hígado graso no alcohólica asociado a obesidad. En concreto, es un regulador de la secreción de VLDL, del catabolismo hepático de lípidos y de la lipólisis del tejido adiposo.

P-72. EVALUACIÓN PROSPECTIVA EN CIEGO DEL TEST LIPIDÓMICO OWLIVER COMO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

R. Aller^a, C. Alonso^b, I. Martínez-Arranz^b, M.C. García^a, E. Berroa^a, C. Tafur^a, N. Mora^a, G. González^a, S. Gómez^a, S. Lorenzo^a y D.A. de Luis^a

^aHospital Clínico Universitario de Valladolid. ^bOWL, Parque tecnológico de Bizkaia, Derio.

Introducción: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental. La biopsia sigue siendo el método elegido para diagnosticar la EHGNA y distinguir entre esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pero la necesidad de un método no invasivo es clara. Dado que la principal función fisiológica del hígado es metabólica, y por tanto los metabolitos son los mejores indicadores de su función, hemos desarrollado un método basado en la metabolómica capaz de diferenciar entre hígado normal y EHGNA (OWLiverCare) y entre esteatosis simple y EHNA (OWLiver).

Objetivos: Validar en ciego los test OWLiverCare y OWLiver en una muestra de pacientes biopsiados.

Métodos: OWLiverCare y OWLiver se han desarrollado en una cohorte de 467 pacientes, clasificados histológicamente en hígado normal (90), esteatosis (246) y EHNA (131). Los test son dependientes del índice de masa corporal y permiten discriminar entre hígado normal y EHGNA con un área bajo la curva de 0,90 [sensibilidad (se) = 0,98; especificidad (sp) = 0,78] y entre esteatosis y EHNA con un área de 0,95 (se = 0,93; sp = 0,93). Se evaluaron ambos test en ciego, en una muestra de 30 individuos biopsiados. El resultado de la biopsia hepática se evaluó mediante el NAS score.

Resultados: Edad media $45,7 \pm 11,8$ años, 20 varones y 10 mujeres, índice de masa corporal $31,7 \pm 4,8$ Kg/m². 28 pacientes fueron correctamente diagnosticados de los 30 estudiados. Únicamente una muestra con NAS score = 2 fue diagnosticada como EHNA, mientras que una muestra con NAS score = 5 fue diagnosticada como esteatosis (tabla). Un NAS-score = 5 fue considerado EHNA (n = 6; 20%).

Clasificación de las muestras							
	NAS score						
OWLiver	0	1	2	3	4	5	6
No NAFLD	1	0	3	0	0	0	0
Esteatosis	0	1	6	6	5	1	0
NASH	0	0	1	0	1	3	1

Conclusiones: El test OWLiver discrimina entre los distintos estadios de la EHGNA, por lo que puede ser considerado como una herramienta no invasiva tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para su seguimiento.

P-73. EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA ESTEATOSIS Y LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

T. Broquetas^a, M. Puigvehí^a, S. Coll^a, M. García-Retortillo^a, N. Cañete^a, R. Fernández^a, B. Cabrero^a, M.D. Giménez^a, J. Gimeno^b, F. Bory^a, J. Pedro-Botet^c, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^cServicio de Endocrinología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona.

Introducción: La esteatosis hepática es la causa más frecuente de hepatopatía en los países occidentales y puede empeorar el pronóstico de otras enfermedades hepáticas. Su prevalencia es más elevada en hombres, aumenta con la edad, el sobrepeso y la presencia de síndrome metabólico. Dada la elevada prevalencia (en torno a un 25% de la población adulta) son necesarias herramientas de diagnóstico no invasivo para el diagnóstico y el seguimiento de esta enfermedad.

Objetivos: Evaluar la fiabilidad diagnóstica del “controlled attenuation parameter” (CAP) y la elastografía de transición (ET) para identificar esteatosis y fibrosis significativas en pacientes con enfermedad hepática e índice de masa corporal (IMC) > 28 kg/m².

Métodos: Desde mayo de 2013 a abril de 2015, se evaluaron de forma consecutiva los pacientes con un IMC > 28 kg/m² afectos de hepatitis crónica por VHC (HCC), por VHB (HCB) o enfermedad grasa no alcohólica (EGNA). Se registraron de forma prospectiva las variables antropométricas, analíticas, elastográficas y anatomo-patológicas (24 ± 6 meses). Se definió síndrome metabólico según los criterios de la ATPIII y se calculó el NAFLD fibrosis score según lo publicado. Se categorizó los pacientes según los índices histológicos aceptados (NAS y Metavir) en: ausencia (S < 2) o presencia de esteatosis significativa (S > 2) y ausencia (F < 2) o presencia de fibrosis significativa (F > 2). Análisis univariado y multivariado para identificar variables independientes de esteatosis y fibrosis. Fiabilidad diagnóstica (AUROC) para identificar S > 2 y F > 2.

Resultados: Se han incluido pacientes con IMC > 28 kg/m² y valores adecuados de ET (sonda M), CAP, NAFLD fibrosis score y biopsia hepática (n = 85). La enfermedad hepática fue HCC en 41 (48%) pacientes, HCB en 23 (27%) y EGNA en 21 (25%). El 69% eran hombres, la edad mediana 49 años y el IMC 31 Kg/m², el 34% con síndrome metabólico. El estudio histológico mostró que el 24% presentaba S > 2 y el 35% F > 2. La única variable relacionada independientemente (OR, IC95%, p) con la esteatosis fue el CAP (1,02; 1,0-1,03; p = 0,002). Las variables relacionadas con la fibrosis fueron la ET (1,4; 1,2-1,7, p < 0,001) y el NAFLD fibrosis score (2,0; 1,02-3,9; p = 0,04). El AUROC del CAP para identificar S > 2 fue de 0,77 (p < 0,001) y de la ET para identificar F > 2 de 0,92 (p < 0,001). Un valor de CAP > 268 dB/m identificó el 86% de los pacientes con S > 2 y un valor de ET > 7,6 kPa el 87% de los F > 2.

Conclusiones: El sistema CAP y la ET permiten identificar en una única exploración más del 85% de los pacientes obesos con esteatosis y fibrosis significativa independientemente de la etiología de la enfermedad hepática.

P-74. ALTA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO GRASO EN PACIENTES CON TRASTORNOS DENTRO DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA: ESTUDIO PROSPECTIVO A 3 AÑOS

M.T. Arias-Loste^a, M.J. Morlán-Coarasa^b, P. Iruzubieta^a, C. Alonso^a, S. Llerena^a, M. González^a, O. Martínez-García^b, A. Estébanez^a,

V. Ortiz-García de la Foz^b, A. Puente^a, E. Fábrega^a, B. Crespo-Facorro^b y J. Crespo^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander.

Introducción: Los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia (EQZ) tienen una menor esperanza de vida, debido especialmente a morbilidad de origen cardiovascular (CV). Aunque los fármacos antipsicóticos mejoran el control de su enfermedad, presentan efectos secundarios como la ganancia de peso y sus complicaciones metabólicas. Por ello, es esperable un aumento en la incidencia de enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG), aunque no existen estudios que confirmen esta hipótesis.

Objetivos: Analizar la incidencia de EHDG en pacientes con trastornos EQZ sometidos a tratamiento antipsicótico.

Métodos: Estudio prospectivo y de aleatorización abierta en el que se incluyeron pacientes naïve que cumplen los criterios del DSM-IV para trastornos EQZ. Se excluyeron los casos con dependencia de sustancias. Los pacientes recibieron aleatoriamente y con flexibilidad de dosis risperidona, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona. Fueron valorados basalmente, a los 3 meses y posteriormente de manera anual durante 3 años. Al inicio y en todos los puntos de seguimiento se recogieron datos antropométricos, clínicos y analíticos. Con estas variables y de forma retrospectiva se han aplicado scores no invasivos de fibrosis hepática (NAFLD fibrosis score, FIB-4) y esteatosis (FLI) para valorar el desarrollo de EHDG.

Resultados: Se incluyeron 205 pacientes. De acuerdo con el score FLI, 14 (6,83%; 14/205) obtuvieron basalmente un resultado predictor de esteatosis significativa y fueron excluidos. La población final de análisis fue de 191 sujetos, en cuya mayoría se descartó la presencia de esteatosis (157/191; 82,2%), obteniéndose un resultado indeterminado en un 17,8% (34/191). Al final del seguimiento, un 25,1% (48/191) desarrolló esteatosis de acuerdo con el FLI, mientras que en un 55,5% (106/191) este diagnóstico se descartó y en un 19,4% (37/191), el score fue indeterminado. El 64,7% de pacientes con resultado basal indeterminado desarrollaron esteatosis, principalmente en los primeros 2 años, mientras que en los casos en los que se había excluido basalmente, sólo un 16,6% la desarrolló. Ninguno de los pacientes alcanzó un nivel significativo de fibrosis. El desarrollo de esteatosis fue más frecuente en varones (75%; p < 0,001) y en los casos que desarrollaron rasgos propios del síndrome metabólico (incremento > 7% del IMC [p < 0,001]; triglicéridos > 150 mg/dl [p < 0,001]; HDL < 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres [p = 0,001]; HTA [p = 0,002]; perímetro abdominal > 102 cm varones y 88 cm mujeres [p < 0,001]).

Conclusiones: A pesar de ser necesarios estudios que incluyan técnicas de imagen, elastografía y/o diagnóstico histológico, estos resultados apuntan hacia una incidencia de EHDG alta y precoz en los pacientes que reciben tratamiento antipsicótico. Debido a su alta morbilidad de origen CV, la detección temprana del desarrollo de EHDG puede contribuir a mejorar las estrategias de prevención de eventos CV, así como de enfermedad hepática avanzada.

P-75. PAPEL DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN NFKAPPAB Y PI3K/AKT/PTEN EN EL DESARROLLO DE ESTEATOSIS, ESTEATOHEPATITIS Y HEPATOCARCINOMA EN UN MODELO NUTRICIONAL IN VIVO DE NAFLD. EFECTO MODULADOR DEL FLAVONOIDE QUERCETINA

A. Martínez-Ferreras^a, M.V. García-Medivilla^{a,b}, S. Martínez-Flórez^a, A. Gómez-Moreno^a, S. Pisonero-Vaquero^a, A. García-Palomo^c, J.L. Mauriz^{a,b}, J. González-Gallego^{a,b} y S. Sánchez-Campos^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
^cServicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León, Hospital de León.

Introducción: La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) incluye desde esteatosis a esteatohepatitis (NASH), cirrosis y hepatocarcinoma (HCC). En el hígado esteatósico se observa una activación de la vía del PI3K/AKT y una inhibición de PTEN, lo que se relaciona con la evolución de la enfermedad y el desarrollo de tumores. Por otra parte, la activación de la vía del factor nuclear kappaB (NFkappaB) se asocia con la respuesta inflamatoria involucrada en la evolución de la enfermedad, en respuesta a la activación del inflamasoma, la existencia de estrés oxidativo y el estrés de retículo.

Objetivos: Profundizar en los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de esteatosis y su evolución a esteatohepatitis y HCC en un modelo nutricional in vivo de NAFLD y establecer el potencial papel de la modulación de las vías de señalización PI3K/AKT/PTEN y NFkappaB mediante el tratamiento experimental con quercetina en el manejo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Métodos: Ratones macho C57BL6/J se alimentaron con dieta MCD con o sin quercetina (0,05%) durante cuatro semanas. La activación de las vías NFkappaB y PI3K/AKT/PTEN se analizó mediante western blot. La activación del inflamasoma y el estrés de retículo se analizaron mediante RT-pPCR.

Resultados: El estudio actual constituye la continuación de un trabajo previo en el que observamos que los ratones MCD mostraban las características histopatológicas típicas de NASH, lo que se acompañó de un incremento de la lipoperoxidación, inflamación y acúmulo lipídico, asociado a la activación de la vía PI3K/AKT y a la desregulación de la expresión génica de los principales genes relacionados con el metabolismo lipídico, la inflamación y el estrés oxidativo, y en el que el tratamiento con quercetina fue capaz de modular dichos parámetros revirtiendo el efecto de la dieta MCD. Profundizando en el estudio de los mecanismos patogénicos involucrados en la evolución de NAFLD a esteatohepatitis y HCC, en dicho modelo la dieta MCD provocó la activación del inflamasoma, incrementándose la expresión del receptor tipo NOD NLRP3, asociado a la alteración del eje intestino-hígado, y del estrés de retículo, al sobreexpresarse GRP78, así como del factor de transcripción NFkappaB. Además, la inducción de la activación de vía del PI3K/AKT se acompañó de la inhibición de PTEN. El tratamiento con quercetina fue capaz de modular dichas vías de señalización, reduciendo así mismo la activación del inflamasoma y el estrés de retículo.

Conclusiones: Estos resultados refuerzan la capacidad de la quercetina como estrategia terapéutica potencial para evitar la progresión de NAFLD, al actuar como agente antioxidante y antiinflamatorio con capacidad de limitar la lipogénesis y de modular las vías involucradas en la evolución de la enfermedad, incluyendo el desarrollo de tumores hepáticos.

Financiado por BFU2013-48141-R, BIO/LE02/15 y LE135U13. CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

P-76. IMPACTO DE LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA HISTOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

R. Aller^a, O. Izaola^b, C. García^a, E. Berroa^a, N. Mora^a, C. Tafur^a, S. Gómez^a y J.M. González^a

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

Introducción: Los datos clínicos sobre el impacto de la dieta mediterránea en el estadio de la enfermedad por hígado graso no

alcohólica (EHGNA) son limitados y los estudios existentes tienen diseños heterogéneos.

Objetivos: Decidimos explorar las posibles asociaciones entre la adherencia a la dieta mediterránea y las características histológicas de los pacientes con hígado graso no alcohólico.

Métodos: Se analizó una muestra de 82 pacientes en un estudio de corte transversal diagnosticados de EHGNA mediante biopsia hepática. Para evaluar el nivel de adhesión al patrón de dieta mediterránea se utilizó la herramienta de evaluación de la dieta mediterránea de 14-Item. La biopsia hepática se clasificó según el NAS -score de Kleiner. Determinaciones: edad, peso, circunferencia de la cintura, tensión arterial, índice de masa corporal, glucosa basal, insulina, HOMA-IR, colesterol total y LDL-HDL colesterol, triglicéridos, y niveles séricos de adiponectina y leptina.

Resultados: Treinta y cinco pacientes (42,7%) tenían un bajo grado de esteatosis (grado 1 de la clasificación) y 47 pacientes (57,3%) tenían un alto grado de esteatosis (grado 2 y 3). Cincuenta y seis pacientes (68,3%) tenían esteatohepatitis y cuarenta y dos pacientes (51,2%) tenían fibrosis hepática. En el análisis de regresión logística, el aumento de una unidad de la Herramienta de Evaluación de Dieta Mediterránea 14-ítems se asoció con un menor probabilidad de desarrollar esteatohepatitis 0,43 (IC95%: 0,29 hasta 0,64) y esteatosis 0,42 (IC95%: 0,26-0,70). En segundo lugar, cada incremento de una unidad de HOMA-IR se asocia con mayor probabilidad de esteatosis 2,01 (IC95%: 1,08 a 3,71) y de fibrosis hepática 1,38 (IC95%: 1,10 a 1,80).

Conclusiones: La mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una menor probabilidad de presentar esteatosis y esteatohepatitis.

P-77. PAPEL DE LA OSTEOPONTINA EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO DURANTE EL ENVEJECIMIENTO HEPÁTICO

B. Gómez-Santos^a, M. Núñez-García^a, D. Sáenz de Urturi^a, L. Fernández-Ares^{a,b}, D. Mestre Congregado^{a,b}, J.L. García-Rodríguez^a, X. Buqué^{a,b}, I. Aurrekoetxea^{a,b} y P. Aspichueta^{a,b}

^aDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Leioa. ^bBioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

El envejecimiento está caracterizado por una pérdida progresiva de la integridad fisiológica. La osteopontina (OPN) es una glicoproteína multifuncional que muestra expresión incrementada en patologías derivadas del síndrome metabólico y en varios tipos de cáncer, siendo la prevalencia de estas patologías mayor con la edad. Nuestro objetivo fue determinar si OPN ejerce algún papel en el envejecimiento hepático modulando el metabolismo y en tal caso definir el mecanismo implicado. Se emplearon ratones deficientes en OPN (OPN-KO) y sus controles de 3, 10 y 20 meses de edad. Parte de los ratones de 10 y 20 meses fueron alimentados durante 16 semanas con una dieta rica en grasa. Se estudió el contenido lipídico hepático y actividades enzimáticas involucradas en el metabolismo de triglicéridos y colesterol. Se analizaron parámetros séricos y rutas de señalización ligadas a procesos de síntesis y oxidación de lípidos. Los resultados mostraron que en animales control los niveles séricos de OPN aumentaban de 3 a 10 meses y se mantenían de 10 a 20 meses. Este mismo patrón se observó en la expresión proteica de OPN en tejido hepático. Los ratones de 20 meses sometidos a dieta rica en grasa presentaban niveles séricos de OPN incrementados respecto a los animales con dieta control. Sin embargo, este incremento inducido por la dieta rica en grasa no se produjo en animales de edad intermedia. Los cambios producidos en los animales de 10 meses respecto a los animales jóvenes mostraron que la deficiencia en OPN durante el envejecimiento

resulta en un aumento del índice hepático, del contenido hepático en colesterol esterificado y triglicírido así como en distintos glicerofofolípidos. Los cambios en las actividades enzimáticas analizadas no parecían ser causantes del incremento lipídico observado en los ratones OPN-KO de 10 meses. Sin embargo, se observó mayor expresión proteica de la acetil-CoA carboxilasa, enzima limitante en la síntesis de novo de ácidos grasos, y menor porcentaje de su forma fosforilada, compatible con su mayor actividad. Como conclusión, OPN ejerce un papel en la modulación del el metabolismo lipídico hepático durante el envejecimiento. En concreto, su falta en edad intermedia resulta en el incremento del almacén lipídico, debido, al menos en parte, al incremento de la síntesis de novo de ácidos grasos.

P-78. EXTRACTOS NATURALES IMPIDEN LA ACUMULACIÓN LIPÍDICA EN UN MODELO IN VITRO DE EHGNA CON GENOTIPO DESFAVORABLE GG DE PNPLA3

A. Rojas^a, R. Maldonado^b, P. Gallego^c, J. Bautista^c, J.A. del Campo^a y M. Romero-Gómez^{a,e}

^aServicio de Aparato Digestivo, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^bUnidad de Farmacología Experimental y Clínica (UFEC) del Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla. ^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. ^dUGMQ de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^eHospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud.

Introducción y objetivos: La esteatosis hepática se define como un acúmulo excesivo de triglicéridos en formas de vacuolas lipídicas (VL) en el citoplasma de los hepatocitos. La presencia del alelo G del gen PNPLA3 favorece la aparición de esta patología. El objetivo de nuestro estudio es examinar la quercetina y otros extractos naturales acuosos (champiñón (M) y alcachofa (A)) en un modelo de esteatosis hepática in vitro con genotípico GG-PNPLA3.

Métodos: La línea Huh7.5 fue expuesta a ácido oleico (AO)1mM y tratada con quercetina (Q) (50 μ M) y extractos naturales (0,1 mg/ml) durante 48h. La acumulación de lípidos neutros se analizó por fluorescencia (Oil red) así como la concentración de triglicéridos (Nile Red). El tamaño de las VL se cuantificó con el software cell^F y los niveles de expresión de genes lipídicos mediante PCR.

Resultados: La Q y los extractos redujeron la concentración de lípidos intracelulares tanto en presencia como no de AO (fig.), sin embargo sólo en el modelo de esteatosis el contenido de triglicéridos disminuyó con los tratamientos (Q: 66 \pm 2,04%; M: 20,40 \pm 3,63% y A: 24,61 \pm 0,19%). La Q modificó el tamaño de las VL de forma signifi-

cativa (área (μ m²): Huh7.5:1 \pm 0,21; Huh7.5+Q: 0,59 \pm 0,32 AO: 8,45 \pm 0,47; AO+Q: 1,44 \pm 0,68 (p < 0,001)). Los extractos redujeron el tamaño tanto en las células no tratadas (p < 0,05) como en presencia de AO (área (μ m²): Huh7.5+M: 0,56 \pm 0,10; AO+M: 2,44 \pm 0,87; Huh7.5+A: 0,56 \pm 0,13; AO+A: 2,60 \pm 0,53 p < 0,001)). Los niveles de expresión de SREBP-1c, PPAR-gamma y ACAT1 disminuyeron con la Q la cual incrementó los niveles de PPARa. Esta misma tendencia fue observada tras el tratamiento con los extractos (figura).

Conclusiones: La Q mostró un efecto similar a los extractos acuosos, disminuyendo la acumulación de lípidos intracelulares en un modelo de esteatosis hepática GG-PNPLA3. Estos compuestos tienden a reducir la expresión de SREBP-1 inhibiendo el proceso de lipogénesis e incrementando la capacidad antioxidativa mediada por PPARa.

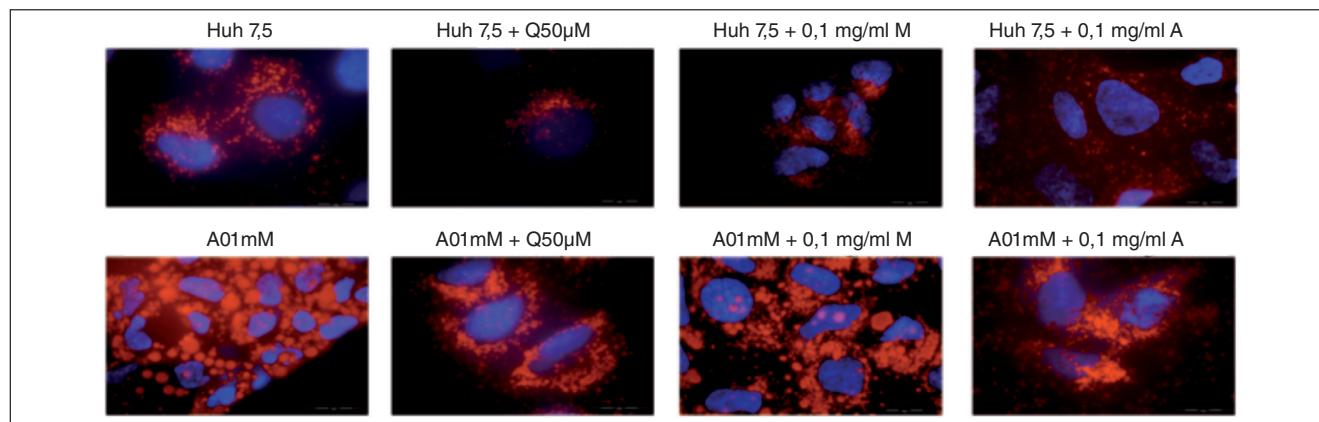
P-79. VALIDACIÓN CLÍNICA DE UN TEST DIAGNÓSTICO LIPÍDICO NO INVASIVO EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (NAFLD)

S. Blanco^a, P. Salvador^b, N.M. Irazábal-Remuiñan^c, I. Martínez-Arranz^d, L.F. Eraña-Ledesma^c, I. Mincholé^d, F. Menéndez^a, R. Mayo^d, P. Ruiz^e, R. González-Monasterio^e, E. Delgado^f, J.I. Arenas^g, M. Martos^g, A. Otegui^h, G. Arregi^h, M.C. Eizmendi^h, S. Urquiola^h, R. San Vicente^h, A. Castro^d, P. Ortiz^d, J.I. Pijoánⁱ y J. Bustamante^b

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Basurto, Vizcaya. ^bUnidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Cruces, BioCruces Health Research Institute, Barakaldo. ^cUnidad de Gastroenterología, Hospital Universitario Araba (Santiago), Vitoria-Gasteiz. ^dONE WAY LIVER, S.L., Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio. ^eUnidad de Gastroenterología, Hospital San Eloy, Barakaldo. ^fUnidad de Gastroenterología, Hospital Universitario Araba (Txagorritxu), Vitoria-Gasteiz. ^gUnidad de Gastroenterología, Hospital Universitario Donostia, Donostia-San Sebastián. ^hCentro de Salud de Zumárraga, Zumárraga. ⁱUnidad de Epidemiología Clínica y Soporte Metodológico, Hospital Universitario Cruces, BioCruces Health Research Institute, Barakaldo.

Introducción: La enfermedad por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) es la hepatopatía crónica más frecuente en la mayoría de los países desarrollados. NAFLD comprende desde el desarrollo de esteatosis simple, la aparición de inflamación, hasta daño celular y fibrosis progresiva (NASH, non-alcoholic steatohepatitis), que puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. La prevalencia de NAFLD es muy alta, y su incidencia ha aumentado recientemente en la mayoría de países debido a la epidemia de obesidad. Por tanto, existe una

Figura P-78



necesidad de marcadores no invasivos que permitan el diagnóstico de la enfermedad, sin necesidad de una biopsia hepática.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es conocer la capacidad de la prueba diagnóstica OWLiver, basada en lipídica, para diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis (valor diagnóstico) y su valor predictivo en el seguimiento y pronóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) (valor pronóstico).

Métodos: Participan un total de 22 clínicos de 7 centros de Osakidetza, 6 Hospitales y un centro de atención primaria. Se reclutaron 98 pacientes, con un seguimiento de 18 meses desde el momento de su inclusión en el estudio, con una visita intermedia a los 9 meses. Se les prescribió como tratamiento, dieta y ejercicio. La determinación del perfil lipídico en el suero de los pacientes se realizó en las 3 visitas: inicial, 9 meses y 18 meses. El reclutamiento de los pacientes finalizó en septiembre de 2015, por lo que se presentan los resultados preliminares del estudio con la inclusión de 77 pacientes de los que se dispone de los datos de las 3 visitas.

Resultados: Se incluyeron 40 mujeres y 37 hombres con un promedio de edad de 50 años (DE: 10,0) y un IMC promedio de 30,2 kg/m² (DE: 11,3). Los resultados de OWLiver son consistentes con los resultados de los análisis bioquímicos y antropométricos, y la adherencia del paciente al tratamiento de su enfermedad (en términos de dieta y ejercicio) que se produce en el 19% de los pacientes estudiados. En aquellos pacientes que cambian significativamente su índice de masa corporal de una visita a la siguiente, los resultados sugieren que 9 meses es poco tiempo para que el perfil metabólico se estabilice. Sin embargo, el seguimiento de 18 meses en algunos de los pacientes de este tipo permite apreciar el cambio en el perfil metabólico (ej. esteatohepatitis a esteatosis o esteatosis a hígado sano). Por otro lado, solamente en sujetos con mucha fibrosis/cirrosis el test no resulta útil ya que en estos casos el perfil metabólico no se distingue del de un hígado normal.

Conclusiones: El test permite diferenciar entre esteatosis y esteatohepatitis (NASH) a partir del análisis del perfil lipídico de los pacientes y de manera no invasiva, en una muestra de sangre, aunque el test pueda no resultar preciso en casos extremos, como pueden ser pacientes con mucha fibrosis/cirrosis. Hasta ahora, ese diagnóstico solamente era posible mediante biopsia hepática. El test se revela como una herramienta muy útil para su uso por el especialista con el objetivo de identificar aquellos pacientes que presentan esteatosis o hígado sano y que podrían ser derivados nuevamente a Atención Primaria, manteniendo el seguimiento únicamente de los pacientes que realmente están en riesgo de padecer o padecerán NASH.

Enfermedades colestásicas

P-80. OVEREXPRESSION OF MIRNA-506 IN HUMAN CHOLANGIOCYTES CAUSES PRIMARY BILARY CHOLANGITIS (PBC)-LIKE FEATURES INCLUDING MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND INCREASED SENSITIVITY TO APOPTOSIS

O. Erice^a, P. Muñoz-Garrido^{a,b}, J. Vaquero^c, M.J. Perugorria^{a,b,d}, M.G. Fernández-Barrena^{b,e}, E. Sáez^{b,e}, A. Arbelaitz^a, A. Santos-Laso^a, R. Jiménez-Agüero^a, J. Fernández-Irigoyen^f, E. Santamaría^f, V. Torrano^g, A. Carracedo^{d,g}, M. Marzoni^h, J. Prieto^{b,e}, U. Beuersⁱ, R.O. Elferinkⁱ, N.F. LaRussa^j, L. Bujanda^{a,b}, J.J. Marín^{b,c} and J.M. Banales^{a,b,d}

^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, Salamanca.

^dIKERBASQUE, Basque Foundation for Science. ^eDivision of Hepatology, CIMA of the University of Navarra, Pamplona.

^fProteomics Unit, Proteored-ISCI, Navarrabiomed, Fundación Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, IdiSNA, Pamplona. ^gCIC bioGUNE, Derio, Bizkaia. ^hDepartment of Gastroenterology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy. ⁱTytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands. ^jDivision of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

Introduction and objectives: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic liver disease associated with autoimmune phenomena targeting cholangiocytes. These patients develop anti-mitochondrial autoantibodies against the pyruvate dehydrogenase complex E2 (PDC-E2). Changes in miRNAs (miR) expression were reported in the liver of PBC patients compared to normal control. We reported that miR-506 is overexpressed in the bile duct epithelial cells of PBC livers, promoting cholestasis by direct targeting Cl-/HCO₃⁻ anion exchanger 2 (AE2) and inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R). Here, we investigated the regulation of miR-506 expression and its direct effect on cholangiocyte pathophysiology.

Methods: MiR-506 promoter (3,000 bp) was cloned in a luciferase expression vector and transfected in a human cholangiocyte cell line (H69). The role of pro-inflammatory cytokines, bile acids, estrogens and glucocorticoids was evaluated on the promoter activity. MiR-506 and a negative control miR sequence were cloned in expression vectors and then stably transfected in H69 cells; mass spectrometry-based quantitative proteomics was carried out and the role of miR-506 on cell metabolism, ATP production, apoptosis, proliferation, migration and adhesion was evaluated.

Results: Pro-inflammatory cytokines found overexpressed in PBC livers such as interleukins 8, 12, 17 and 18 all stimulated miR-506 promoter activity. In contrast, bile acids, estrogens and glucocorticoids did not alter this activity. Overexpression of miR-506 in human cholangiocytes downregulated AE2 protein expression and dysregulated the expression of proteins involved in mitochondrial energetic metabolism and cell adhesion. MiR-506 overexpression altered the mitochondrial energetic metabolism, increasing the proton-leak and decreasing the ATP production. This miRNA also induced PDC-E2 protein overexpression and sensitized cholangiocytes to the apoptosis induced by toxic bile acids. Moreover, miR-506 inhibited cholangiocyte cell proliferation, adhesion and migration.

Conclusions: Upregulation of miR-506 in PBC cholangiocytes may be promoted by pro-inflammatory cytokines found overexpressed in the microenvironment of PBC livers. This miRNA causes PBC-like features in cholangiocytes such as mitochondrial dysfunction, PDC-E2 overexpression, abnormalities in cell proliferation and adhesion, and sensitizes cholangiocytes to bile acid-induced apoptosis. MiR-506 may represent a key therapeutic target for PBC.

P-81. EL TRATAMIENTO CON GLUCORTICOIDES ALTERA LA HOMEOSTASIS DE LOS ÁCIDOS BILIARES AL INTERFERIR CON LA VÍA DE COMUNICACIÓN INTESTINO-HÍGADO MEDIADA POR FXR/FGF19

F.A. Al-Aqil^a, M.J. Monte^{a,b}, R. Rosales^a, M.A. Serrano^{a,b}, E. Herráez^{a,b}, F. Jiménez^{a,b}, L. Sanz-Ort^a, R. González^{b,c}, C. Pizarro^a, C.J. Aranda^c, O. Borja^d, F. Sánchez de Medina^{b,c}

O. Martínez-Augustin^{b,d}, I. Uriarte^{b,e}, M.A. Ávila^{b,e}, J.J.G. Marín^{a,b}
y M.R. Romero^{a,b}

^aHepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cDepartamento de Farmacología; ^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada. ^eHepatología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), IDISNA, Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: La utilidad farmacológica de los glucocorticoides (GC) está limitada por la aparición de efectos adversos, entre los que pueden incluirse alteraciones en el metabolismo hepático de los ácidos biliares, que está regulado por diferentes mecanismos, como la liberación a sangre portal desde el intestino de la hormona FGF19 (Fgf15 en roedores) en respuesta a la activación en el ileon del receptor nuclear FXR por los propios ácidos biliares.

Objetivos: Evaluar los efectos del tratamiento con GC a dosis no hepatotóxicas sobre la vía de señalización enterohepática FXR/FGF19 y su repercusión en el metabolismo de los ácidos biliares.

Métodos: Se investigaron tres GC de uso habitual en clínica: dexametasona, prednisolona y budesonida. Se realizaron estudios *in vitro* con células Alexander de hepatoma humano (sin expresión endógena de FXR) transfundidas con FXR/RXR, e *in vivo* con ratones KO para Fxr, Fgf15, y selectivamente para el receptor de GC (GR-/-) en intestino.

Resultados: En ratones de cepa silvestre, el tratamiento con GC redujo de forma drástica y dosis-dependiente (0,25-5 mg/kg pc/día durante 7 días) la expresión intestinal de Fgf15 mientras que elevó la del transportador de ácidos biliares Asbt, sin afectar a la de Fxr. La dexametasona, a dosis (0,5 mg/kg pc/día durante 7 días) que no producía toxicidad hepática (sin cambios en los niveles de transaminasas ni en la colanemia medida por HPLC-MS/MS), reducía la expresión intestinal de Fgf15 sin afectar a la expresión hepática de Cyp7a1, enzima clave en la síntesis de ácidos biliares y cuya expresión es sensible a la inhibición por Fgf15. Tampoco se afectaron otros genes implicados en el transporte (Bsep, Ntcp, Mrp2) o el metabolismo de los ácidos biliares (Baat). En ratones Fxr-/- la expresión ileal de Fgf15 estaba basalmente deprimida y el tratamiento con GC produjo una bajada adicional de dicha expresión. Mientras que en los ratones GR-/-, que también presentaban una menor expresión ileal basal de Fgf15, ésta era insensible al tratamiento con GC. Por el contrario, en ratones Fgf15-/- los GC indujeron una subida en la expresión de Cyp7a1. En células de hepatoma el tratamiento con GC inhibió la expresión de SHP de forma FXR-dependiente y FXR-independiente, además de potenciar el efecto estimulador del agonista de FXR GW4064 sobre la expresión de BSEP. Sin embargo, en células Alexander que no expresan CYP7A1, los GC estimularon, sólo de forma FXR-independiente, la expresión de CYP27A1, otra enzima llave en la síntesis de ácidos biliares. Por el contrario, apareció una disminución de la expresión de FGF19, aún en presencia del agonista GW4064.

Conclusiones: Los GC interfieren con la regulación de la síntesis hepática de ácidos biliares, alterando el control que ejerce FXR a través de la vía de señalización mediada por el péptido intestinal FGF19, lo que puede contribuir a la aparición de alteraciones en la función hepatobiliar en pacientes con tratamientos prolongados con GC.

P-82. BEZAFIBRATO: UNA NUEVA Y EFICAZ ALTERNATIVA PARA TRATAR EL PRURITO DE LA COLESTASIS

A. Reig, P. Sesé y A. Parés

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

Introducción y objetivos: El prurito es un síntoma frecuente en los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP), y en ocasiones puede llegar a ser una indicación para trasplante hepático. Se han propuesto diferentes opciones terapéuticas incluyendo resinas, rifampicina, naltrexona, setralina y diálisis con albúmina. Recientemente se ha observado que los fibratos podrían mejorar el prurito de la colestasis, pero no hay estudios específicos que lo hayan analizado este efecto terapéutico. El objetivo ha sido evaluar el efecto de los fibratos sobre el prurito en paciente con CBP y respuesta subóptima al ácido ursodeoxicólico (AUDC).

Métodos: 46 pacientes (43 mujeres; edad media $54,3 \pm 1,5$ años) con respuesta insuficiente a UDCA recibieron bezafibrato (400 mg/d). Además de los cambios bioquímicos se cuantificó la intensidad del prurito mediante cuestionarios específicos (PBC-40 y del prurito) y con una escala visual (EAV), antes de administrar bezafibrato y tras una media de 29 ± 4 meses de tratamiento. En 13 pacientes se suspendió la administración bezafibrato para evaluar los cambios bioquímicos y la intensidad del prurito.

Resultados: 27 pacientes (58,7%) tenían prurito antes de iniciar bezafibrato (EAV $4,4 \pm 0,5$). Entre los pacientes con y sin prurito no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración del tratamiento con AUDC, la edad, el género ni la intensidad de la colestasis bioquímica. Únicamente la ALAT fue superior en los pacientes con prurito. Los triglicéridos y el colesterol así como los valores del fibroscan fueron similares en ambos grupos. El tratamiento con bezafibrato se asoció a un descenso significativo del prurito (EAV de $4,4 \pm 0,5$ a $0,8 \pm 0,2$, $p < 0,001$). El prurito desapareció de forma completa en 17 pacientes y parcial en siete. Tres pacientes (11%) no mostraron cambios en el prurito. La retirada del tratamiento con bezafibrato en 13 pacientes (6 sin nada de prurito, y 7 con mínimo prurito) se asoció con un aumento significativo del prurito en todos los casos tras una intervalo de 19 a 120 días (EAV de $0,8 \pm 0,3$ a $5,7 \pm 0,6$, $p < 0,001$). En estos pacientes el prurito desapareció o disminuyó tras reiniciar el tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con bezafibrato se asocia a una mejoría del prurito en los pacientes con cirrosis biliar primaria. Estos datos indicarían que el bezafibrato debería tenerse en cuenta como tratamiento alternativo del prurito de la colestasis.

P-83. PERFIL METABOLÓMICO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA TRATADOS CON BEZAFIBRATO Y CAMBIOS TRAS LA MEJORÍA DEL PRURITO

A. Reig, M. Pérez-Cormenzana, R. Mayo, P. Sesé, A. Castro y A. Parés

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

Introducción y objetivos: La administración de bezafibrato es un tratamiento prometedor en los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) con respuesta subóptima al ácido ursodeoxicólico, ya que además de mejorar la colestasis disminuye el prurito. Se desconocen los cambios metabolómicos inducidos por los fibratos en la colestasis, aunque su acción puede ser debida a que los fibratos son agonistas de los receptores PPAR alfa y que aumentarían la expresión de algunos transportadores de ácidos biliares. Por lo tanto, se ha evaluado el perfil metabolómico de pacientes tratados con bezafibrato, y particularmente en aquellos con prurito, para definir los posibles mecanismos de acción de bezafibrato en esta enfermedad colestásica.

Métodos: Se obtuvieron muestras de suero de 29 pacientes con CBP antes y después de la terapia bezafibrato. Además, en 14 de estos pacientes con prurito, las muestras se obtuvieron antes, durante y después de la interrupción bezafibrato. Las muestras se fraccionaron en alicuotas con metabolitos de similares propiedades fisicoquímicas para la extracción y análisis metabolómico. Se utilizó

zaron 3 plataformas analíticas distintas de UPLC-MS para el análisis de ácidos biliares, ácidos grasos, esteroides, lisoglicerofosfolípidos, aminoácidos, glicerofosfolípidos, lípidos de esterol y esfingolípidos.

Resultados: Se identificaron más de 530 metabolitos. Considerando cada tipo de metabolito de forma individual 93 cambiaron durante la administración de bezafibrato. Aumentó la cantidad de PE (0:0/16:1), ChoE (16:1), mientras que disminuyeron las PC (17:0/18:2), PC (17:0/0:0), PC (15:0/22:6), PC (18:3/18:3) y PC (18:0/20:4). En los pacientes que presentaron mejoría o desaparición del prurito se identificó un descenso ($p < 0,01$) en 38 metabolitos, sobretodo diminuyeron los niveles de PC (18:3/18:3), PC (18:0/20:4), PC (38:5), PC (16:0/22:6), PC (14:0/20:4), TG (56:5) y PC (15:0/22:6) ($p < 0,001$). En los pacientes que quedaron sin prurito también se identificó descenso del ácido araquidónico omega 6, 20:4n-6 y de varios PC con la cadena de ácidos grasos esterificada 20:4 y ChoE (20:4). 22 de estos metabolitos aumentaron tras la suspensión del bezafibrato, principalmente fosfatidil y lisofosfatidcolinas ($p < 0,001$), androsterona y sulfato de androsterona con sus respectivos isómeros ($p < 0,02$).

Conclusiones: El tratamiento con bezafibrato se asocia a una disminución de los metabolitos circulantes, especialmente descenso de fosfolípidos y algunos esteroides. El análisis metabolómico identifica un panel de biomarcadores que puede facilitar el reconocimiento del efecto metabolómico del bezafibrato en la CBP, que pueden intervenir en la patogenia del prurito colestásico.

P-84. IDENTIFICACIÓN DE UN DEFECTO GENÉTICO EN LA ETAPA PEROXISOMAL DE SÍNTESIS DE ÁCIDOS BILIARES QUE OCASIONA DAÑO HEPATOCELULAR POR ACUMULACIÓN DE PRECURSORES TÓXICOS

M. Alonso^a, M.J. Monte^{a,b}, O. Briz^{a,b}, E. Herráez^{a,b}, R. Al-Abdulla^a, J.M. Argemí^{b,c}, J. Prieto^{b,c} y J.J.G. Marín^{a,b}

^aHepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cDepartamento de Medicina, Clínica Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: Los defectos genéticos en la síntesis de ácidos biliares causan enfermedades raras caracterizadas por acumulación de especies moleculares de ácidos biliares minoritarios y/o de metabolitos intermediarios, algunos de ellos con capacidad hepatotoxicidad.

Objetivos: Investigar el caso de un varón adulto joven con hipertransaminasemia persistente de causa no identificada, cuyos síntomas y signos clínicos hacían sospechar una alteración en el metabolismo de los ácidos biliares.

Métodos y resultados: El análisis por HPLC-MS/MS del suero y la orina reveló la existencia de niveles extremadamente bajos de ácidos biliares normales en comparación con 5 sujetos sanos (suero: $0,06 \pm 0,01 \mu\text{M}$ vs $4,68 \pm 0,61 \mu\text{M}$; orina: $0,07 \pm 0,02 \mu\text{M}$ vs $1,18 \pm 0,13 \mu\text{M}$), junto a evidencias de la presencia, en forma tauro-conjugada, de un metabolito intermediario en la síntesis de ácido cárboxílico, el ácido trihidroxicolestanoico (THC), lo que se confirmó por determinación de "masa exacta" mediante HPLC-TOF. Para estudiar las bases genéticas del trastorno, a partir del ADN del paciente se amplificaron (PCR de alta fidelidad) y se secuenciaron todos los exones de las enzimas potencialmente responsables de la acumulación de este metabolito. Sólo se encontró como cambio sospechoso una mutación en homocigosis (c.673C > T, exón 6, gen ACOX2) que ocasiona un cambio de aminoácido (p.Arg225Trp) en la enzima peroxisomal ACOX2 implicada en el acortamiento de la cadena lateral

del THC. Para investigar su repercusión funcional, se clonó la ORF de ACOX2 y mediante mutagénesis dirigida se obtuvo la variante mutada (ACOX2mut). Utilizando vectores lentivirales, las variantes ACOX2 y ACOX2mut se expresaron establemente en células de hepatoblastoma humano HepG2. Mediante western blot e inmunofluorescencia se observó que la mutación no altera ni el tamaño de la proteína ni su localización peroxisomal. La síntesis de ácidos biliares en estas células se investigó utilizando como sustrato THC. El análisis por HPLC-MS/MS de los productos de la ruta biosintética mostró que en células que expresaban ACOX2mut la formación de ácido cárboxílico a partir de THC se reducía en un 94% respecto a las que expresaban ACOX2, observándose también la acumulación del precursor. En las células que expresaban ACOX2mut, la exposición (72 h) a diferentes concentraciones de THC causó un marcado estrés oxidativo (medido por citometría de flujo utilizando CellROX®) y una menor viabilidad celular (test de formazán) que en las que expresaban ACOX2.

Conclusiones: Este es el primer caso descrito de deficiencia en la actividad de la enzima peroxisomal ACOX2, en cuyo gen se ha identificado una mutación que en homocigosis produce una alteración funcional en la vía de síntesis de ácidos biliares con acumulación de metabolitos hepatotóxicos, lo que justifica la hipertransaminasemia persistente en el paciente afectado. La identificación de las bases moleculares de este trastorno constituye un paso esencial para la elección de su tratamiento.

P-85. PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA EN CÉLULAS OSTEOBLÁSTICAS TRATADAS CON ÁCIDO LITOCÓLICO O BILIRRUBINA. IMPLICACIONES EN LA PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

S. Ruiz-Gaspà^a, N. Guañabens^b, M. Dubreuil^a, P. Peris^a, A. Monegal^a y A. Parés^a

^aUnidades de Hepatología y de Patología Metabólica Ósea, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bUnidades de Hepatología y de Patología Metabólica Ósea, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: La característica principal de la osteoporosis asociada a la colestasis y a los estadios finales de la enfermedad hepática es la baja formación ósea. Estudios previos han mostrado los efectos perjudiciales de las sustancias retenidas en la colestasis como el ácido litocólico (LCA) y la bilirrubina (BIL) sobre los osteoblastos humanos y células osteoblásticas, incluyendo la expresión diferencial de algunos genes implicados en la osteoclastogénesis y la apoptosis de células osteoblásticas. Estos efectos se neutralizan total o parcialmente por el ácido ursodesoxicólico (UDCA).

Objetivos: Evaluar la expresión diferencial de genes en células osteoblásticas tras su exposición a sustancias retenidas en la colestasis y a ácido ursodesoxicólico.

Métodos: Los experimentos se han realizado en células de osteosarcoma humano (Saos-2), cultivadas con LCA (10 μM), BIL (50 μM) o UDCA (10 y 100 μM) durante 2 y 24 horas. La expresión de genes de diferentes rutas de señalización relacionadas con el metabolismo óseo fue analizada mediante tecnología TaqMan usando microfluidic cards. Los 88 genes analizados cubrían una amplia gama de actividades funcionales que incluyen la apoptosis, la diferenciación de los osteoblastos y osteoclastos, y la mineralización, así como la expresión de genes implicados en la síntesis y degradación de colágeno, factores de crecimiento y vascularización.

Resultados: El LCA aumenta la expresión de diversos genes relacionados con la apoptosis (BAX, BCL10, BCL2L13, BCL2L14), pero también de MGP (matrix Gla protein), BGLAP (osteocalcina), SPP1 (osteopontina) y CYP24A1, y disminuye la expresión de las bone morphogenetic proteins (BMP3 y BMP4) y DKK1 (Dickkopf-related

protein 1). Se observan efectos similares con la BIL, que aumenta la expresión de genes apoptóticos y CSF2 (colony-stimulating factor 2), y además disminuye la expresión de genes antiapoptóticos BCL2 y BCL2L1. Por otra parte, la BIL aumenta la expresión de BMP3 y BMP4, DPP1 y SMAD6. El UDCA tiene efectos específicos sobre la expresión génica siendo más pronunciados a 100 μ M, aumentando la expresión de BMP2, BMP4, BMP7, CALCR (calcitonin receptor), SPOCK3 (osteonectina), SPP1 y DMP1, y disminuyendo la expresión de genes apoptóticos y RANKL. Además, UDCA disminuye la expresión de los genes relacionados con el colágeno pero sin producir cambios en la expresión de las metaloproteinasas, MAP quinasas, factores de crecimiento, vascularización y oncogenes.

Conclusiones: Se han identificado nuevos genes diana en la regulación del metabolismo óseo por las sustancias retenidas en la colestasis. Ello proporciona nuevas perspectivas en la patogenia de la osteoporosis de la colestasis crónica y de los estadios finales de la enfermedad hepática.

Hepatitis víricas

P-86. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS COMBINACIONES DE ANTIVIRALES DIRECTOS EN PACIENTES CON EDAD AVANZADA: REGISTRO HEPA-C

S. Lens^a, S. Llerena^b, Z. Mariño^a, J.M. Pascasio^c, M. Buti^d, I. Fernández^e, J.L. Calleja^f, M. Prieto^g, A. Albillos^h, M. Fernándezⁱ, J.M. Moreno^j, J. García-Samaniego^k, C. Fernández^l, M. Romero^m, J.I. Herrerosⁿ, J. Turnes^o, J. Salmerón^o, C. Pons^p, M.M. Salcedo^q, J.L. Montero^r, E. Badia^s, J.A. Carrión^t, A. González^u y X. Forns^a

^aHospital Clínic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^dHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona.

^eHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^fHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Majadahonda, Madrid. ^gHospital La Fe, CIBERehd, Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Valencia.

^hHospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁱHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^jC.H.U. de Albacete. ^kHospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ^lHospital Universitario de Alcorcón, Alcorcón, Madrid. ^mHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ⁿClinica Universitaria de Navarra, Pamplona. ^oComplejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra. ^pHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^rHospital General Universitario de Castellón, Castellón. ^qHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

^tHospital Reina Sofía, Córdoba. ^uHospital Universitario de Burgos. ^vHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^wHospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

Introducción: Las combinaciones de agentes antivirales directos (AAD) con mejor perfil de seguridad y eficacia han permitido tratar a pacientes previamente considerados "dificiles" incluyendo aque-llos con edad avanzada. La presencia de comorbilidades, las interacciones farmacológicas en contexto de plurimedición así como la ausencia de datos en los ensayos clínicos de registro suponen un reto en esta población.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de las combinaciones de AAD en la práctica clínica real en pacientes de edad avanzada (> 65 años).

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes con hepatitis crónica C > 65 años que recibieron tratamiento antiviral con AAD en el registro nacional Hepa-C.

Resultados: Se recogieron los datos de 332 pacientes con media-na (rango) de edad 69 (65-82) años (41% > 70 años), 167 (50%) varo-

nes, la mayoría genotipo 1 (96%, [88% g1b]) y un 57% no respondedores a un tratamiento previo. El 34% presentaba diabetes y el 46% enfermedad cardiovascular. La medicación concomitante más frecuente incluía anti-hipertensivos (32%), IBPs (16%) y antidiabéticos orales (9%). En global, el valor de Fibroscan® al inicio del tratamiento fue de 21 (3-75) kPa; 207 (62%) pacientes presentaban diagnóstico de cirrosis, de éstos 149 (45%) tenían varices esofágicas, 103 (31%) albúmina < 3,5 g/l, 160 (48%) plaquetas < 100.000, 113 (54%) antecedente de descompensación y 73 (22%) de hepatocarcinoma. La combinación antiviral usada con más frecuencia fue SOF+SIM (53%) seguida de SOF/LDV (18%), SOF+DCV (13%), 3D/2D (7%), SIM+DCV (5%) y SOF+RBV (4%). En global, el 60% de los pacientes recibió RBV. El 37% y el 97,7% (219/224) de los pacientes presentaron respuesta virológica en semana 4 y 12 del tratamiento, respectivamente. La tasa de RVS12 global fue del 95,5% (n = 204 con datos), 94,8% en el subgrupo de pacientes cirróticos (n = 135) y 95,1% en los > 70 años (n = 82). El efecto adverso más frecuente fue anemia (42%). Un 16% presentó descompensación durante el tratamiento y un 12% algún episodio infeccioso. Once (3%) pacientes cirróticos fallecieron; en 6 pacientes la causa de exitus fue progresión de enfermedad hepática asociado o no a sepsis y en 5 por causas extrahepáticas y no relacionadas con el tratamiento.

Conclusiones: La eficacia del tratamiento antiviral con las diferentes combinaciones de DAA en pacientes con edad avanzada es alta y comparable a la obtenida en pacientes de similares características más jóvenes. No obstante, existe una mayor incidencia de efectos adversos graves en pacientes con cirrosis. Se presentarán datos completos de RVS12 y de seguridad en el congreso de la AEEH.

P-87. LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO TRAS LA PÉRDIDA DEL HBsAg ES SEGURA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B (HCB) TRATADOS CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS/TIDOS (AN): UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPETIVO (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. Figueroela^k, M. Diago^l, R.M. Morillas^l, J.M. Zozaya^m, J.L. Callejaⁿ, M. Casado^o, E. Molina^o y J. Fuentes^p

^aHospital Valme, Sevilla. ^bHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^cHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona.

^dHospital La Fe, CIBERehd, Valencia. ^eHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^fHospital Central de Asturias, Oviedo. ^gHospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ^hHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁱHospital Donostia, San Sebastián. ^jHospital Virgen de la Salud, Toledo.

^kClinica Quirón-Universidad Católica de Valencia, Valencia.

^lHospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona, Barcelona.

^mHospital de Navarra, Pamplona. ⁿHospital Puerta de Hierro, CIBERehd, Majadahonda, Madrid. ^oHospital Torrecárdenas, Almería. ^pComplejo Hospitalario de Santiago, Santiago de Compostela. ^qHospital Miguel Servet, Zaragoza.

Objetivos: La pérdida del HBsAg es el objetivo ideal del tratamiento de HCB. Las guías de práctica clínica recomiendan suspender el tratamiento con AN tras conseguirlo, pero hay pocos datos de seguimiento posterior. El objetivo del estudio fue analizar la evolución de los pacientes tras la suspensión del tratamiento con AN.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con HCB tratados con AN que suspendieron el tratamiento tras la pérdida del HBsAg.

Resultados: Se incluyeron 69 pacientes (91,3% hombres y 95,7% caucásicos) con edad mediana de 50 años en el momento de la pérdida del HBsAg. Eran HBeAg + al inicio del tratamiento 50,7%. Presentaron fibrosis severa/cirrosis 29,4% (10/34). La pérdida del

HBsAg se produjo en pacientes tratados con TDF (40,6%), ETV (23,2%), LAM (14,5%) o ADV (8,7%). No habían recibido ningún tratamiento previo 55,1%. El tratamiento se suspendió tras una mediana de 11,3 (rango: 0-82) meses tras la pérdida del HBsAg. En el momento de la suspensión ADN-VHB era detectable en 8,8% (6/68) con valor mediano de 15 (rango: 12-20) UI/mL y antiHBs positivo en 54% (34/63) con título mediano de 66,5 (rango: 5-809) UI/mL. Después de la suspensión el seguimiento mediano fue 24,8 (rango: 1,1-88,9) meses. Durante el seguimiento: 2 pacientes con ADN-VHB detectable (45 UI/mL y 2111 UI/mL) a los 94 días de mediana tras la suspensión del tratamiento. 7 pacientes con elevación de ALT (media: $96 \pm 59,3$ UI/L) a los 368 días de mediana tras la suspensión del tratamiento. Ningún paciente presentó reaparición del HBsAg. Al final del seguimiento: 1,6% (1/64) con ADN-VHB detectable (22 UI/mL). ALT media $23,1 \pm 17,5$ UI/L. Ningún paciente presentó reaparición del HBsAg y 85,7% (54/63) tenían antiHBs positivo. Ningún paciente desarrolló cirrosis o CHC, presentó descompensación hepática ni requirió trasplante hepático.

Conclusiones: La suspensión del tratamiento con AN tras la pérdida del HBsAg es segura. Tras un seguimiento de 24,8 meses ningún paciente presentó reaparición del HBsAg ni complicaciones hepáticas.

P-88. RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS COMBINACIONES DE ANTIVIRALES DIRECTOS EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 3: COHORTE HEPA-C

J. Llaneras^a, S. Llerena^b, M. Riveiro-Barciela^a, I. Fernández^c, A. Castro^d, M. Romero^e, C. Baliellas^f, M. Prieto^g, J.M. Pascasio^h, J.L. Callejaⁱ, E. Badiá^j, C. Fernández^k, J. Salmerón^l, X. Forns^m, J. Turnesⁿ, M.M. Salcedo^o, A. Albillos^o, J.M. Moreno^o, J.A. Carrión^q, J.L. Montero^r y M. Buti^a

^aHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^bHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^dHospital A Coruña. ^eHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^fHospital de Bellvitge, Barcelona. ^gHospital La Fe, Valencia. ^hHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

ⁱHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

^jHospital Universitario de Burgos. ^kHospital Universitario Fundación de Alcorcón, Madrid. ^lHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^mHospital Clínic, Barcelona. ⁿComplejo

Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra. ^oHospital Gregorio Marañón, Madrid. ^pHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

^qHospital Universitario de Albacete. ^oHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^rHospital Reina Sofía, Córdoba.

Introducción y objetivos: El tratamiento con antivirales de acción directa (AADs) para el genotipo 3 es subóptimo en pacientes con cirrosis, especialmente previamente tratados, por lo que es en la actualidad el genotipo más difícil de curar. El objetivo es analizar la eficacia y seguridad de las combinaciones de AADs para genotipo 3 en práctica clínica en España.

Métodos: Análisis de la base Hepa-C que contiene datos demográficos, clínicos, virológicos y efectos adversos de 168 pacientes adultos infectados por genotipo 3 y tratados con AADs hasta octubre 2015.

Resultados: La mayoría eran varones (76%), caucásicos, con edad mediana de 53 años. 54% previamente tratados. 67% eran cirróticos, con Meld > 15 en 8% (mediana 8, rango 6-27). 20 presentaban antecedente de hepatocarcinoma, 19% diabetes mellitus, 3 coinfectados por el VHB y 6 por el VIH. Las combinaciones de tratamiento fueron las siguientes: SOF+DCV ± RBV 69%, SOF/LDV ± RBV 19%, SOF+PegIFN+ RBV 6% y SOF+RBV 6%. La tolerancia al tratamiento fue buena, sin requerir suspensión. El principal

efecto adverso fue el exantema (11%), anemia con suspensión de RBV en 2 casos y descompensación hepática en 5. Actualmente, 47 pacientes han alcanzado la semana 12 postratamiento, siendo la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) del 87% (41/47). 73 pacientes con datos de semana 4 o 12 postratamiento alcanzaron RVS (92%). En 6 pacientes (4 cirróticos naïve y 1 previamente tratado), se constató fallo terapéutico con las siguientes combinaciones: SOF+RBV (N = 1) y SOF+DCV (N = 3) y SOF+DCV+RBV (N = 2). Los factores que se asociaron a una menor respuesta al tratamiento fueron una mayor puntuación MELD y un menor recuento plaquetario.

Características basales asociadas a respuesta virológica sostenida en pacientes con VHC genotipo 3

Características basales asociadas a respuesta virológica sostenida en pacientes con VHC genotipo 3	RVS	No RVS	p
No cirróticos	27/28 (96%)	1/28 (4%)	0,24
Cirróticos	40/45 (89%)	5/40 (11%)	
Cirróticos naïve	15/19 (79%)	4/19 (21%)	0,1
Cirróticos previamente tratados	25/26 (96%)	1/26 (4%)	
Diabetes mellitus	18/21 (86%)	3/21 (14%)	0,22
Edad, años	56	54	0,45
ALT, UI/ml	101,5	51,7	0,08
Albúmina, g/dl	3,8	3,6	0,09
MELD	9,7	13,7	0,01
Plaquetas, 10 ⁹ /l	157	58	0,003

Conclusiones: los AADs consiguen una alta tasa de respuesta en pacientes con genotipo 3 excepto en pacientes con cirrosis avanzada, definido como MELD elevado y bajo recuento plaquetario. Los resultados definitivos de eficacia y seguridad se presentarán durante el congreso.

P-89. DETECCIÓN DEL GENOMA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA (ARN-VHD) EN POBLACIÓN ESPAÑOLA NATIVA E INMIGRANTE CON EVIDENCIA DE INFECCIÓN PASADA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

A. Madejón^a, A.I. Gil^a, I. Francisco-Recuero^a, M. Romero^a, L. Martín-Carbonero^b, A. Hernández^a, A. García-Sánchez^a, A. Olveira^a, P. Castillo^a, J.C. Erdozaín^a y J. García-Samaniego^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, CIBERehd, Madrid. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid.

Introducción: La reciente detección de secuencias del genoma del virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes con evidencia de infección pasada por el virus de la hepatitis B (VHB) sugiere la posible existencia de infecciones activas por VHD en este tipo de pacientes. Sin embargo, se desconoce la incidencia de este fenómeno en la población española nativa e inmigrante.

Objetivos: Estudiar la presencia del genoma del VHD (ARN-VHD) en una población de pacientes con perfil serológico de infección pasada por VHB (HBsAg negativo/Anti-HBc positivo).

Tabla P-90. Niveles de HBsAg, ADN VHB y porcentaje de sujetos con HBsAg < 1.000 UI/ml según genotipo

	GTA (n = 67)	GTD (n = 47)	GTE (n = 35)	GTH o F (n = 20)	p
HBsAg, UI/ml	6.429 ± 7.770	2.923 ± 5.066	8.573 ± 10.061	22.505 ± 20.047	< 0,001
ADN VHB, UI/ml	1.109 ± 1.604	1.705 ± 2.948	2.274 ± 3.258	827 ± 1.222	0,162
HBsAg < 1.000 UI/ml + ADN VHB < 2.000 UI/ml, n/N (%)	17/57 (30%)	26/36 (72%)	7/25 (28%)	2/17 (12%)	< 0,001
HBsAg < 1.000 UI/ml + ADN VHB < 20.000 UI/ml, n/N (%)	17/67 (25%)	29/47 (62%)	9/35 (25%)	2/20 (10%)	< 0,001

Media ± DE.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal en el que se incluyeron 129 pacientes (76 caucásicos y 52 subsaharianos) HBsAg-negativo y anti-HBc-positivo. Sesenta y cuatro (50%) estaban coinfecados por VIH. Ninguno de los pacientes recibía tratamiento antirretroviral en el momento de su inclusión en el estudio. Se analizó la presencia del ADN-VHB y ARN-VHD por nested-PCR y la presencia de anticuerpos anti-VHD y del HDAg mediante kit serológicos comerciales (Radim Assays).

Resultados: Los anticuerpos anti-HD totales fueron detectados con mayor frecuencia en pacientes VIH-negativo [6/65 (5%)] que en los VIH-positivo [2/64 (2%)], aunque sin significación estadística ($p = 0,15$). Por el contrario, el porcentaje de pacientes con ARN-VHD detectable fue idéntico en ambos grupos de pacientes [6/65 (10%) vs 7/64 (10%); $p = 0,76$]. Un comportamiento similar se observó en la detectabilidad del genoma del VHB [5/65 (8%) vs 7/64 (11%) de positividad al ADN VHB en pacientes VIH negativos y positivos, respectivamente; $p = 0,78$]. Únicamente 1/13 (8%) de los pacientes ARN-VHD positivo fue simultáneamente positivo al genoma del VHB. No se encontró correlación entre el anti-HD y el ARN-VHD: la viremia delta fue indetectable en 5/8 (62%) pacientes anti-HD positivos y ello puede estar en relación con infección pasada por VHD. De los 13 pacientes ARN-VHD positivos, únicamente 3 (23%) lo fueron también al anti-HD; 6/10 (60%) pacientes ARN-VHD positivo/Anti-HD negativo estaban coinfecados por VIH y presentaban cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 300 células/ μ l en todos los casos.

Conclusiones: Estos datos sugieren la existencia de infección activa por VHD en pacientes con evidencia de infección pasada por VHB. Dado que el VHD es un virus defectivo, la identificación de pacientes ARN-VHD-positivo/ADN-VHB-negativo sugiere que el porcentaje de hepatitis oculta B puede estar infravalorado en estos pacientes. La inhibición de la replicación del VHB inducida por el VHD podría explicar este patrón serológico.

P-90. ANTÍGENO RELACIONADO CON EL CORE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B: UTILIDAD CLÍNICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES INACTIVOS DEL VHB

M. Riveiro-Barciela^{a,b}, M. Bes^c, M. Homs^{a,d}, D. Tabernero^{a,d}, R. Casillas^d, M. Blasí^{a,d}, L. Nieto^d, S. Sauleda^c, F. Rodríguez-Frías^{a,d}, R. Esteban^{a,e} y M. Butí^{a,b}

^aCIBERehd. ^bServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^cBanc de Sang i Teixits, Institut Català de la Salut. ^dDepartamento de Bioquímica;

^eServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: El antígeno relacionado con el core del virus de la hepatitis B (HBcrAg) es un marcador serológico que se ha correlacionado con los niveles de ADN VHB y el cccADN. El objetivo de este trabajo ha sido investigar los niveles de HBcrAg en una serie bien documentada de pacientes con infección crónica por VHB.

Métodos: Se estudiaron muestras de 116 pacientes HBsAg positivo, HBeAg negativo con valores normales de ALT y ADN VHB < 20.000 UI/ml (definidos como portadores inactivos del VHB) e infectados por distintos genotipos del VHB. Se realizaron niveles cuantitativos de HBcrAg por el ensayo Lumipulse G HBcrAg (FujirebioEurope, Gent, Belgium), que determina simultáneamente HBeAg desnaturalizado, HBcAg y la proteína precore p22cr.

Resultados: Se incluyeron 123 pacientes, 58% varones, la mayoría caucásicos (73%), con edad media 47 ± 14 años. La distribución de genotipos fue: 58%A, 22%D, 2%B o C, 11%E, 7%H o F. La media de valores analíticos fue: ALT 20 ± 10 UI/ml, plaquetas 227.190 ± 50 × 10⁹/L, HBsAg 3,1 ± 1 logUI/ml, ADN VHB 2,6 ± 0,7 logUI/ml y HBcrAg 2,8 ± 20 logU/ml. Tanto los niveles de HBsAg como HBcrAg fueron estadísticamente superiores en los pacientes con ADN VHB > 2.000 UI/ml en comparación con sujetos con ADN VHB entre 2.000 y 20.000 UI/ml (HBsAg 3,1 vs 3,8 logUI/ml, $p = 0,002$; HBcrAg 0,7 vs 2,5 logU/ml, $p = 0,004$). La media de HBsAg fue diferente entre genotipos, pero el HBcrAg y ADN VHB fueron similares (tabla). El punto de corte 1,5 logU/ml presentó una sensibilidad del 88% y eficacia diagnóstica del 80% para identificar a los sujetos con DNA VHB < 2.000 UI/ml. Sin embargo, tan sólo 41% de los pacientes con ADN VHB < 2.000 UI/ml presentó HBsAg < 3 logUI/ml.

Conclusiones: Los niveles de HBcrAg son más bajos en pacientes con ADN VHB < 2.000 UI/ml y ALT normales y no difiere entre los diferentes genotipos, por lo que podría ser una herramienta útil para identificar a los verdaderos portadores inactivos del VHB sin necesidad de ser genotipados.

P-91. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHB EN PORTADORES INACTIVOS (PI) Y EN PACIENTES EN ZONA GRIS (ZG)

M. Bonacci, S. Lens, Z. Mariño, M.C. Londoño, A. Mas, J.M. Sánchez Tapias y X. Forns

Hospital Clínic, Servicio de Hepatología, Barcelona.

Introducción: La EASL define portador inactivo (PI) por HBeAg-, DNA-VHB < 2.000 UI/ml y ALT normal durante al menos 1 año mientras que la Zona Gris (ZG) se define por ALT = 2xULN y DNA-VHB más elevado pero > 20.000 UI/ml. Estos pacientes pueden presentar reactivaciones con elevación de DNA-VHB, de ALT o de ambas, pero no se conoce bien su influencia en la historia natural de la enfermedad.

Objetivos: Evaluar la historia natural clínica y virológica de los pacientes PI y ZG.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con HBeAg-, naíves a tratamiento antiviral (TA), sin cirrosis, con criterios de PI o ZG según la EASL diagnosticados entre 1988 y 2010. Se evaluó: 1) transición entre fases: PI, ZG y hepatitis crónica (HC) con criterio de TA; 2) reactivaciones transitorias [RT (elevación ocasional de DNA > 2.000 UI/ml o > 20.000 UI/ml en PI y ZG, respectivamente)] o per-

sistentes [RP (elevación de DNA > 20.000 UI/mL durante al menos 6 meses)]; 3) pérdida del HBsAg y 4) desarrollo de eventos clínicos (cirrosis, descompensación clínica o HCC). Los pacientes fueron censurados en el momento de iniciar TA, al sufrir un evento o en el último seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 194 pacientes, 144 (74%) PI y 50 (26%) ZG. No hubo diferencias demográficas entre ambos grupo: varones (59% y 56%), mediana de edad (38 y 36 años) y raza caucásica (85% y 86%). Tras una mediana de seguimiento de 12 años (6-19), un 57% de los PI sufrió episodios de RT y un 10% de RP. En la última evaluación, el 73% de los PI permanecían como PI aunque el 43% había presentado episodios de RT. El 19% cambiaron a ZG y el 8% a HC. En el grupo de ZG, con una mediana de seguimiento de 6 (4-14) años, un 24% y un 18% presentaron alguna RT y RP, respectivamente. Al final del seguimiento, un 48% de los pacientes permanecían como ZG (un 15% sufrieron episodios de RT), el 46% se transformaron en PI (8% de episodios de reactivación) y el 6% en HC (100% de episodios de RT). El número de reactivaciones por paciente fue el único factor asociado al desarrollo de HC tanto en PI como en ZG [HR 1,9 (1,1-3,3) p = 0,02; HR 7,8 (2-30) p = 0,003 respectivamente]. La negativización del HBsAg se produjo en 19 PI (13%) y en 2 pacientes ZG (4%). Sólo un PI (0,7%) desarrolló cirrosis. La mediana de FibroScan® de los PI y ZG al final del seguimiento fue de 4,9 kPa (4-6) y 4,6 kPa (4,7-6) respectivamente.

Conclusiones: En la historia natural de la infección crónica por VHB con baja replicación viral los episodios de reactivación son muy frecuentes. Generalmente son transitorios y no comportan un riesgo relevante de empeoramiento de la enfermedad. La transición a hepatitis crónica, tanto en PI como en pacientes en ZG, es poco frecuente y se asocia a un mayor número de episodios de reactivación. El desarrollo de cirrosis es excepcional.

P-92. DIFERENCIAS CLÍNICO-TERAPEÚTICAS DE SUJETOS VIH-/VHC+ Y VIH+/VHC+ TRATADOS CON ANTIVIRALES DIRECTOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

M.L. Montes Ramírez^a, L. Bailón^a, M. Rico-Briñas^a, L. Martín-Carbonero^a, M. Abadía^b, A. Olveira^b, E. Valencia^a, P. Castillo^b, V. Moreno^a, J. García-Samaniego^b, M. Romero^b, A. García^b, J.C. Erdozain^b, B. Benítez^c, F. Moreno^c, L. González-Del Valle^c y J. González-García^a

^aServicio de Medicina Interna, Unidad VIH; ^bUnidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, CIBERehd; ^cServicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

El tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) ha experimentado una gran mejoría en los últimos dos años con la llegada de los fármacos antivirales directos (AAD) independientemente de la gravedad o las características de los pacientes tratados. El objetivo de nuestro trabajo fue comparar las características de los pacientes VIH-/VHC+ y VIH+/VHC+ que recibieron tratamiento con AAD en el Hospital Universitario La Paz durante los 6 meses posteriores a su aprobación. Se incluyeron todos los pacientes del HULP tratados con AAD desde abril a octubre de 2015. Se analizaron las variables recogidas en el momento de la solicitud del tratamiento. Los resultados descriptivos se expresan en porcentajes y media (DE); las pruebas de contraste fueron el test de chi-cuadrado y t-Student con una p < 0,05. Se registraron 844 sujetos: 595 VIH-/VHC+ y 249 VIH+/VHC+. Las características basales se recogen en la tabla. Comparando con los VIH-/VHC+ los pacientes infectados por VIH fueron mayoritariamente varones, más jóvenes, infectados por genotipo 1 a, 3, 4 y con más historia de fracaso a tratamiento con PEG+RBV. El uso de SOF/DCV+RBV fue más frecuente en VIH+/VHC+, sin embargo ajustando las combinaciones por genotipos solo se observó una diferencia significativa en el uso de 3D+ RBV para genotipo 1b (25% VIH-/VHC+ vs 37% VIH+/VHC+; p = 0,03), no hubo

diferencias en las pautas indicadas en el resto de genotipos. El uso global de ribavirina fue similar en ambas poblaciones (23% VIH-/VHC+ vs 26% VIH+/VHC+; p = 0,16) Al cierre del resumen la RVS12 en 99 pacientes es 95%, sin diferencias entre VIH-/VHC+ y VIH+/VHC+. Se presentarán los datos completos de RVS12 en la comuni-

	VIH- (n = 595)	VIH+ (n = 249)	p
Sexo (varones)	302 (51%)	191 (76,7%)	< 0,001
Edad media	60 (DE 12,08)	51 (DE 5,36)	< 0,001
Genotipo			
1	10 (1,7%)	17 (6,8%)	< 0,001
1a	109 (18,3%)	91 (36,5%)	
1b	401 (1,7%)	41 (16,5%)	
2	10 (1,7%)	1 (0,4%)	
3	37 (6,2%)	34 (13,7%)	
4	24 (4%)	62 (24,9%)	
5	2 (0,3%)	0	
1b/2	1 (0,2%)	0	
1/4	0	2 (0,8%)	
CV VHC basal	6,11 (DE 0,65)	6,16 (DE 0,55)	0,3
FibroScan			
F0-F1	28 (5,1%)	7 (2,8%)	0,44
F2	265 (47,9%)	114 (46,2%)	
F3	36 (6,5%)	19 (7,7%)	
F4	224 (40,5%)	107 (43,3%)	
Descompensaciones	61 (10,5%)	34 (13,7%)	0,18
Ascitis	59 (9,9%)	28 (11,2%)	0,6
Hemorragia digestiva	12 (2,0%)	10 (4%)	0,09
Hepatocarcinoma	13 (2,2%)	3 (1,2%)	0,34
MELD (en cirróticos)	9,29 (DE 3,2)	9,4 (DE 3,1)	0,76
Child Pugh (en cirróticos)			
A	180 (80%)	85 (79,4%)	0,66
B	40 (17,8%)	21 (19,6%)	
C	5 (2,2%)	1 (0,9%)	
Tratamiento SOF/ 387 (65%)		147 (59,0%)	< 0,0001
LDV ± RBV			
3D/2D ± RBV	119 (20%)	34 (13,7%)	
SOF/DCV ± RBV	44 (7,4%)	48 (19,3%)	
SOF/SIM ± RBV	27 (4,5%)	15 (6%)	
Otros	18 (3%)	5 (2,0%)	
Tratamiento pre- 242 (43,7%)		130 (52,8%)	0,016
vio PEG + RBV			
Tratamiento 61 (10,3%)		25 (10%)	0,77
previo PEG + RBV			
+ IP			

cación definitiva. La mitad de los pacientes tratados con AAD durante los 6 primeros meses de su aprobación presentaban enfermedad hepática avanzada, sin diferencias entre VIH-/VHC+ y VIH+/VHC+ a pesar de que estos últimos son de media 10 años más jóvenes. Los pacientes VIH-/VHC+ están infectados mayoritariamente por genotipo 1b mientras que los VIH+/VHC+ presentan una distribución más similares de genotipos. A pesar de la mayor probabilidad de interacciones entre AAD y antirretrovirales en pacientes VIH+/VHC+ la indicación de las distintas combinaciones de ADD y RBV fue similar en ambas poblaciones cuando se ajustó por genotipos.

P-93. CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES DIRECTOS DE FIBROSIS (ELF) EN PACIENTES HBEAG-NEGATIVO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS TRAS 1, 3, 5 Y 8 AÑOS DE LA BIOPSIA HEPÁTICA

M. Puigvehí^{a,b}, T. Broquetas^{a,b}, M. García-Retortillo^{a,b}, J.J. Hernández^c, R. Fernández^d, N. Cañete^{a,b}, S. Coll^{a,b}, B. Cabrero^{a,b}, J. Gimeno^e, M.D. Giménez^{a,b}, F. Bory^{a,b}, R. Solà^{a,b} y J.A. Carrión^{a,b}

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^bInstitut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. ^cLaboratori de Referència de Catalunya (LRC), Parc de Salut Mar, Barcelona. ^dHospital del Mar, Consorci Parc de Salut Mar, Barcelona. ^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona.

Introducción: La hepatitis crónica B HBeAg-negativo requiere el uso crónico de análogos de nucleós(t)idos (ANs). La cirrosis hepática determina el pronóstico de los pacientes. Los estudios que evalúan la progresión/regresión de la cirrosis mediante marcadores no invasivos son reducidos y con seguimiento limitado.

Objetivos: Evaluar a largo plazo en pacientes HBeAg-negativo tratados con ANs la estabilidad/regresión de la cirrosis mediante el índice ELF.

Métodos: Cuantificación del índice ELF (ácido hialurónico, inhibidor tisular de las metaloproteinasas tipo 1 y propéptido N-terminal del colágeno tipo III) en suero congelado de pacientes HBeAg-negativo tratados con ANs a nivel basal, tras 1, 3, 5, 8 y > 8 años de la biopsia hepática. Se categorizó a los pacientes según el estadio de fibrosis basal (Metavir) y según el índice ELF para F4 (> 10,1) durante el seguimiento. Se definió progresión o regresión de la cirrosis como el incremento o descenso del valor de ELF.

Resultados: Se han analizado los marcadores de fibrosis y el índice ELF en 447 sueros congelados (de 1992 a 2014) de 112 pacientes con biopsia hepática: basal (n = 112), 1 año (n = 104), 3 años (n = 93), 5 años (n = 78), 8 años (n = 41) y > 8 años (n = 19). Seguimiento medio de 5,1 años. La biopsia basal mostró 36 (32,1%) F > 2 y 14 (12,5%) F4. El índice ELF identificó el 91% (n = 89) de los pacientes sin cirrosis. Durante el seguimiento de los pacientes con F4 el índice ELF mostró valores < 10,1 al año, 3, 5, 8 y > 8 años en 9 (69,2%), 6 (66,7%), 6 (85,7%), 3 (75%) y 2 (66,7%) sugiriendo regresión de la cirrosis. El índice ELF mostró valores > 10,1 al año, 3 años, 5 años, 8 años y > 8 años en tan solo 12 (13,2%), 7 (8,3%), 3 (4,2%), 3 (8,1%) y 1 (6,2%) de los pacientes F0-3 sugiriendo estabilidad de la fibrosis.

Conclusiones: Los valores bajos del índice ELF en muestras congeladas de pacientes HBeAg-negativo tratados con ANs durante un tiempo medio de 5 años sugieren regresión de la cirrosis en el 66-86% de los casos y estabilidad en el 87-96% de los pacientes sin cirrosis.

Estudio subvencionado por el Ministerio de Economía y Competitividad de España (PI14/00540).

P-94. EL ANÁLISIS DE ALTA RESOLUCIÓN PARA GENOTIPOS Y SUBGENOTIPOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C REVELA LA IMPORTANCIA DE LAS INFECCIONES MIXTAS PARA UNA TERAPIA ÓPTIMA

J.A. del Campo^a, M. Parra-Sánchez^b, S. Delgado^b, M. García-Valdecasas^c, J. Gregori^d, J. Quer^d, L. Grande^a, S. Bernal^b, J.C. Palomares^b y M. Romero-Gómez^e

^aUGMQ Enfermedades Digestivas & CIBERehd; ^bUGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases, IBIS, CIBERHED, Sevilla. ^dHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^eHospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud.

Introducción y objetivos: La llegada de la nueva generación de tratamientos de la hepatitis C denominados DAAs (agentes antivirales de acción directa), supone una mejora significativa en las tasas de curación frente a los tratamientos actuales. Sin embargo, estos fármacos tienen un coste muy superior y el impacto presupuestario de su introducción puede multiplicar los costes actuales. La eficacia de los nuevos tratamientos viene condicionada por el genotipo, sub-genotipo y mutaciones de resistencia presentes en cada paciente. El objetivo de este trabajo es la evaluación de una plataforma de secuenciación masiva para el análisis de los genotipos y subgenotipos del virus de la hepatitis C y la optimización del tratamiento.

Métodos: Se han analizado 40 pacientes que firman consentimiento informado. La extracción del RNA se realizó utilizando el QIAamp ARN viral QIAamp kit (Qiagen, Hilden, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante. El subtipado se ha centrado en la región NS5B, concretamente en la región comprendida entre las posiciones 8254-8641 del clón H77. Se compararon los resultados de la metodología de genotipado de virus C empleada habitualmente en nuestro centro (VERSANT HCV Genotype 2.0 assay, LiPA), con la secuenciación masiva. Esta se ha realizado en la plataforma 454/GS-Junior (Roche, Branford, CT 06405, EEUU), utilizando la química de titanio, lo que permite la secuenciación de fragmentos entre 400 y 500 nucleótidos (empleando el GS junior Titanium Sequencing Kit) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Resultados: La carga viral media de los pacientes fue de $6,89 \times 10^6 \pm 7,02 \times 10^5$. Los genotipos virales de las 40 muestras de suero analizado por el sistema LiPA se distribuyeron de la siguiente forma: genotipo 1a (10/37, 25%); genotipo 1b (20/37, 50%); genotipo 3 (1/37; 2,5%); genotipo 3a (2/37, 5%); genotipo 4a/c/d (2/37, 5%). Cuando se analizaron las mismas muestras mediante ultra-secuenciación los genotipos se distribuyeron de la siguiente manera: genotipo 1a (10/39, 25,6%); genotipo 1b (15/39; 38,5%); genotipo 3a (3/39; 7,7%); genotipo 4d (3/39; 7,7%) y genotipo 4f (1/39; 2,6%). El sistema LiPA falló en la determinación de 3 de las 40 muestras analizadas (7,5%), mientras que el sistema de secuenciación masiva lo hizo en una muestra (2,5%). Se detectaron 4 infecciones mixtas en 39 muestras analizadas por ultra-secuenciación (10,2%), donde 3 de ellas fueron infecciones mixtas genotipo 1a/1b, mientras que la otra fue una infección de genotipos 1b/3a. De estas, 2 fallaron al tratamiento con triple terapia.

Conclusiones: El sistema de subtipado basado en secuenciación masiva resulta mucho más fiable y útil que los sistemas empleados en la práctica clínica habitual. La determinación precisa de los genotipos y sub-genotipos virales permiten un óptimo manejo del paciente y la prescripción de la terapia más efectiva. Por otra parte, la detección de infecciones mixtas podría explicar el fallo de algunas terapias.

P-95. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL USO DE OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR, CON O SIN DASABUVIR, EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1 Y 4. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE ACCESO PRECOZ

C. Perelló^a, J.A. Carrión Rodríguez^b, B. Ruiz-Antorán^c, J. Crespo^d, J. Turnes^e, J. Llaneras^f, S. Lens^g, D. Rincón Rodríguez^h, J. Samaniegoⁱ, I. Fernández^j, R.M. Morillas^k, J.M. Pascasio^l, C. Fernández^m, M. Rodríguezⁿ, C. López Núñez^o, F. Jorquer^p, E. Fraga^q, M. Diago^q, J. Ampuero^r y J.L. Calleja Panero^a

^aHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Servicio de Digestivo, Hepatología, IDIPHIM, CIBERehd. Madrid. ^bSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^cHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Servicio de Farmacología Clínica, IDIPHIM, Madrid. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^eComplejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra. ^fServei de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona.

^gUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona. ^hSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁱUnidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid. ^jServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^kUnidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona, Barcelona. ^lUCG Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS, CIBEREHD, Sevilla. ^mHospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid. ⁿHospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Oviedo. ^oHospital Universitario Doctor Josep Trueta, Servicio de Aparato Digestivo, Girona. ^qDepartamento de Gastroenterología, Complejo Universitario Asistencial de León, CIBERehd, León. ^rHospital Universitario Reina Sofía, Unidad de Hepatología, CIBERehd, Córdoba. ^sServicio de Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital General Universitario de Valencia. ^tUGMQ de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

Objetivos: Describir las características de la población tratada con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, así como la efectividad y seguridad de estos fármacos en el contexto del programa de acceso precoz.

Métodos: Registro multicéntrico retrospectivo que incluyó pacientes con hepatitis crónica C (HVC) genotipo 1 y 4, naïve y no respondedores a interferón-pegilado (PEG-INF) y ribavirina (RBV) que recibieron tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y/o dasabuvir + RBV durante 12 o 24 semanas, en el contexto del programa de acceso precoz. La variable principal de efectividad fue la respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12).

Resultados: Se incluyeron 139 pacientes, 66,2% eran varones con una edad media de 58,4 (25-82) años, con un predominio de genotipo 1b (75,4%) (genotipo 1a: 22,3% y genotipo 4: 5,0%). Carga viral basal de 6,2+0,7 log. La distribución del grado de fibrosis fue: F4 (64,7%), F3 (15,8%), F2 (10,8%) y F0-1 (8,6%). Todos los pacientes F4 presentaban un Score Child-Pugh grado A, tenían varices esofágicas un 19,4% y el 2,2% eran trasplantados hepáticos. El 38,8% de los pacientes eran naïve. El 77,6% de los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas y el 22,4% 24 semanas. Del total de pacientes incluidos, 109 pacientes tenían en el momento del análisis datos de RVS4, y 77 de RVS12. La tasa de RVS4 fue del 99,1%, y RVS12 97,4%. Solo dos pacientes no alcanzaron RVS12, un paciente por recidiva y el otro por retirada prematura por efecto adverso, ambos genotipo 1b. El porcentaje de pacientes con carga viral de-

etectable en semana 4 fue de 12,2% (17 pacientes). De estos, el 82,4% eran F4. No se objetivaron diferencias clínicamente relevantes en el índice MELD tras el tratamiento (MELD basal 7,5+2,6 vs MELD semana 12 7,5+2,3). Ningún paciente presentó descompensación clínica. Seis pacientes (4,3%) presentaron efectos adversos graves (3 pacientes anemia, 2 neumonía y 1 absceso), 4 de estos (67%) eran F4 y 5 (83%) recibían tratamiento combinado con ribavirina. En un caso, el efecto adverso (neumonía grave) fue motivo de retirada prematura del tratamiento. Un 7,2% de los pacientes presentó anemia grado I ($Hb < 10$ g/dL) durante el tratamiento, todos en régimen con RBV. Solo uno de ellos presentó niveles de $Hb < 8,5$ g/dL, solo este paciente precisó trasfusiones. Presentaron hiperbilirrubinemia un 23% de los pacientes ($n = 32$), el 46,9% de estos, grado II ($> 1,5-3$ xULN). No hubo diferencias significativas en relación con el grado de fibrosis ni con el tratamiento con ribavirina. Cinco pacientes (3,8%) presentaron hipertransaminasemia, todas grado I (< 3 xULN).

Conclusiones: El tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir es eficaz, con una respuesta viral sostenida (RVS12) del 97,4%, y se asocia con una incidencia baja de efectos adversos graves (4,3%). La incidencia de efectos adversos graves y anemia aumenta en pacientes con fibrosis avanzada y cuando asociamos al tratamiento ribavirina.

P-96. LA VARIABILIDAD DE LA QUASISPECIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA EN INFECCIÓN CRÓNICA ES ELEVADA Y SIMILAR A LA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

M. Homs^{a,b}, J. Gregori^c, D. García-Cehic^c, R. Casillas^{b,c}, D. Tabernero^{a,b}, J. Quer^{a,c}, M. Riveiro-Barciela^{a,d}, R. Esteban^{a,d}, F. Rodríguez-Frías^{a,b,e} y M. Buti^{a,d}

^aCIBERehd. ^bDepartamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^cVall d'Hebron Institut de Recerca, Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Barcelona.

^dDepartamento de Hepatología; ^eDepartamento de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: El virus de la hepatitis delta (VHD) es un viroide de ARN (1.7-kb). El genoma del virus de la hepatitis C (VHC) es de ARN y circula en individuos infectados como una quasispecies. La región NS5A del VHC es uno de los genes codificantes no estructurales más complejos.

Objetivos: Comparar la complejidad de la quasispecies del VHD en pacientes con infección crónica D con la complejidad de la quasispecies del VHC.

Métodos: Se analizaron 15 muestras de suero de 10 pacientes naïve con hepatitis crónica C y 5 pacientes naïve con hepatitis crónica D. Las muestras presentaron valores similares de viremia ($p = 0,84$). La media del ARN-VHC fue 6,5 log copias/mL, DE 0,5 (COBAS-AmpliPrep, límites detección 1,6-7,8 log UI/mL) y los resultados se convirtieron a log copias/mL. La media ARN-VHD fue 6,3 log copias/mL, DE 0,6 (método in-house, límites detección 3,5-8,5 log copias/mL). Se analizó por secuenciación masiva la región NS5A del VHC (posiciones 6299-6735, 436 bp) y la región C-terminal codificante del antígeno Delta (posiciones 910-1270, 360 bp). La frecuencia de mutación (Mf) y la diversidad nucleotídica (Pi) describen la complejidad de la quasispecies, tienen en cuenta la longitud del amplicón y representan el número de sustituciones/sito respecto al haplotipo mayoritario (Mf) o respecto todos los pares de haplotipos (Pi).

Resultados: Se analizaron un total de 187.606 secuencias. La Mf y la Pi mostraron una distribución normal y correlacionaron significativamente ($R^2 = 0,985$, $p < 0,001$), indicando que los dos representan igual la complejidad de la quasispecies. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos virus (tabla).

Tabla P-96.

	VHD	VHC	Valor p
Frecuencia de mutación, media (DE)	$4,3 \times 10^{-3}$ diferencias/sito (DE 2×10^{-3})	$4,5 \times 10^{-3}$ diferencias/sito (DE 2×10^{-3})	0,81
Diversidad nucleotídica, media (DE)	6×10^{-3} diferencias/sito (DE 2×10^{-3})	7×10^{-3} diferencias/sito (DE 3×10^{-3})	0,51

Conclusiones: Este es el primer estudio que analiza la complejidad de la quasispecies del VHD en humanos con infección crónica D. Los niveles de complejidad del VHD son elevados y similares a los del VHC.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS PI14/1416), cofinanciado por el FEDR.

P-97. EVALUACIÓN NO INVASIVA DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC Y FIBROSIS MODERADA (F2). IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL A LARGO PLAZO

J.A. Carrión^{a,b}, N. Cañete^{a,b}, M. Puigvehí^{a,b}, M. García^c, J. Gimeno^c, M. García-Retortillo^{a,b}, T. Broquetas^{a,b}, S. Coll^{a,b}, R. Fernández^d, B. Cabrero^{a,b}, M.D. Giménez^{a,b}, F. Bory^{a,b} y R. Solà^{a,b}

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^bInstitut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^dHospital del Mar, Consorci Parc de Salut Mar, Barcelona.

Introducción: Los estudios que han evaluado el impacto del tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica por el VHC (HCC) con fibrosis moderada (F = 2) son reducidos y el periodo de seguimiento limitado.

Objetivos: Evaluar el impacto del tratamiento antiviral y la evaluación no invasiva de la fibrosis en pacientes con HCC y fibrosis moderada.

Métodos: Análisis retrospectivo de datos introducidos prospectivamente de pacientes con HCC y biopsia con F2 (Metavir). Las biopsias fueron revisadas por 2 patólogos (M.G y J.G). Se categorizó a los pacientes en no-tratamiento (NT), no-respuesta (NR) y respuesta viral sostenida (RVS). Durante el seguimiento se evaluó la fibrosis cada 9 (\pm 3) meses con marcadores serológicos indirectos y desde 2011 con elastografía (ET). Se definió cirrosis precoz (CP) (ET > 14,6 o APRI > 2 y HALT-C > 0,5), cirrosis establecida (CE) (ecografía con hígado irregular y esplenomegalia o endoscopia con varices esofágicas) y cirrosis descompensada (CD) (descompensación o hepatocarcinoma). Se realizó seguimiento hasta el trasplante, perdida o fallecimiento del paciente.

Resultados: Desde enero 1990 a septiembre 2012, se incluyeron 300 pacientes con HCC y F2. Se excluyeron biopsias no concordantes (n = 45) y pacientes con < 1 año de seguimiento (n = 38). La edad media fue 45 años, 65% varones, 21% con VIH, 81 (37,3%) NT, 79 (36,4%) NR y 104 (47,9%) con RVS. Se identificaron 61 (28%) pacientes con CP, 55 (25%) con CE y 36 (16,6%) con CD durante un seguimiento (mediana) de 10,3 años. El tiempo hasta el diagnóstico de la CP, CE y CD fue de 5,6, 7,4 y 8,7 años (p < 0,001). Tan solo 1 (1,6%) paciente con RVS fue diagnosticado de CP y no presentó CE ni CD durante el seguimiento (p < 0,001). La mortalidad por enfermedad hepática en RVSs, NTs y NRs fue del 0%, 17,6% y 20,3% (p < 0,001). La mortalidad por causa hepática se relacionó de forma independiente (OR, IC95%, p) con la edad (1,16; 1,09-1,23; p < 0,001) y durante el seguimiento con la CP (OR: 1,01; 1,001-1,01; p = 0,003) y el consumo de alcohol (0,09; 0,01-0,55; p = 0,01).

Conclusiones: En pacientes con fibrosis moderada por HCC, la evaluación no invasiva repetida permite identificar precozmente la

cirrosis. La RVS evita el desarrollo de cirrosis, descompensación y fallecimiento por enfermedad hepática. El tratamiento antiviral parece esencial en pacientes de mayor edad, con elevación progresiva en los marcadores no invasivos de fibrosis y en aquellos con consumo intermitente de alcohol dada su mayor mortalidad.

P-98. MUTACIONES DE RESISTENCIA EN NS5A DE VHC GENOTIPO 3

A. Avellón Calvo^a, C. Losa Maroto^b, L. Marín Leal^a, M.C. García Galera^a, L. Morago Jiménez^a y J.M. Echevarría Mayo^a

^aCentro Nacional de Microbiología, Laboratorio de Hepatitis, Madrid. ^bClinica Universidad de Navarra, Laboratorio de Microbiología Clínica, Pamplona.

Introducción: El tratamiento actual del genotipo (G) 3 del virus de la hepatitis C (VHC) (EASL2015) incluye inhibidores de NS5A-dominio I (daclatasvir, DAC) y NS5B (sofosbuvir, SOF) ya que el G3 es naturalmente resistente a inhibidores de NS3. Otros inhibidores de NS5A son elbasvir (ELB) y ledipasvir (LED) considerándose este último menos potente para G3. Se han descrito mutaciones de resistencia fenotípica a DAC en G3 en posiciones 28, 30, 31, 32, 58, 92 y 93, emergiendo en casos de fracaso del tratamiento. Para ELB y LED existe evidencia de resistencia in vitro, aunque las publicaciones son escasas. Se desconoce el impacto de la presencia de sustituciones preexistentes en NS5A siendo pocos los datos sobre la frecuencia de las mismas. Recientemente se han comunicado frecuencias en pacientes no previamente tratados en las mutaciones principales A30K, L31FMV y Y93H de 7.2% (Walker A et al 2015, Alemania, n = 110), de 15.5% (Hernandez et al 2013, EEUU, Europa, Australia n = 96) y de 3.6% (European HCV database, EuHCV, n = 468).

Objetivos: Establecer la frecuencia en España de mutaciones en el dominio I de NS5A que condicionan resistencia a DAC para el G3 del VHC.

Métodos: Se estudió la presencia de mutaciones de NS5A amplificando la región correspondiente al dominio I mediante oligonucleótidos específicos diseñados para tal fin. A partir de un total de 79 muestras de suero de pacientes con genotipo 3a recibidas en el Laboratorio de Hepatitis del Centro Nacional de Microbiología entre los años 2011 a 2015 correspondientes a pacientes no previamente tratados con DAC. Se obtuvieron un total de 79 secuencias analizadas mediante el algoritmo Geno2pheno (G2Ph) (<http://www.geno2pheno.org/>) [resistente (30K, 31FMV, 93H), substitución en posición asociada (en las mismas posiciones pero a otros aminoácido) y sensible]. En el análisis se añadieron otras mutaciones incluidas en las publicaciones anteriormente mencionadas.

Resultados: G2Ph resistente: 30K (n = 5; 6,3%); 93H (n = 2; 2,5%). Total G2Ph resistente: 8,8%. G2Ph asociada: 30T (n = 1); 30S (n = 3) y 30L (n = 1). Total G2Ph asociada: 6,3%. Otras mutaciones (28LV, 58SAR, 92GA): no se detectan. El total global de mutaciones encontradas fue de 15,1% correspondiendo el 83,3% a mutaciones en posición 30.

Conclusiones: En España la mutación de resistencia a DAC más frecuente en pacientes no previamente tratados es la 30K. Globalmente la tasa de mutación en NS5A (8,8%) es similar a la comunicada en Europa, EEUU, Australia pero superior a la encontrada en la EuHCV database. Dado que el mecanismo de acción de los inhibido-

res de NS5A no es del todo bien conocido, tampoco se sabe en qué medida existe resistencia cruzada entre DAC, ELB y LED. En cualquier caso existen pocos datos sobre el impacto de estas mutaciones en el resultado del tratamiento inicial o en el retratamiento y se requieren mayor número de estudios para identificar este impacto en cada uno de los inhibidores de NS5A.

P-99. CRIBADO VHC Y CÁNCER COLORRECTAL VINCULADOS EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA. ESTUDIO DE ACEPTACIÓN, RENDIMIENTO Y VIABILIDAD

D. Bonillo Cambrodón, F.J. García Alonso, A. Bermejo Abati, J. García Martínez, M. Hernández Tejero, A. Granja Navacerrada, P. Bernal Checa, P. Valer López-Fando, B. Piqueras Alcol, F. García Durán y F. Bermejo-San José

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Introducción: Las autoridades estadounidenses recomiendan realizar cribado de infección del virus de la hepatitis C (VHC) en los pacientes nacidos tras la segunda guerra Mundial, es decir, los “baby boomers”. Con las cifras actuales de incidencia es de esperar que España presenta una distribución similar de los pacientes infectados. Se realizó un estudio prospectivo para evaluar la prevalencia de la infección por el VHC no diagnosticada, en personas nacidas entre 1949 y 1975. Además se evaluó la aceptabilidad y el rendimiento de la unión de la detección del VHC y el cribado de cáncer colorrectal.

Métodos: Se evaluaron a todos los pacientes dentro del rango de edad que se iban a realizar una colonoscopia de forma ambulatoria tanto por síntomas, como por cribado de cáncer colorrectal. El periodo evaluado fue desde diciembre del 2014 hasta junio de 2015. Se les ofreció un análisis de sangre de anticuerpos del VHC y una encuesta que incluyó factores de riesgo para la infección por VHC y la actitud hacia la detección del VHC. Se excluyeron los pacientes con hepatitis C crónica o con una prueba de anticuerpos del VHC negativo anterior.

Resultados: Se evaluaron a 934 sujetos dentro del rango de edad, de los cuales se incluyeron un 50%, es decir, un total de 570 sujetos. La edad media fue de 55,7 años, el 94,6% nacieron en España y el 54,6% eran mujeres. Los anticuerpos contra el VHC se encontraron en el 1,6% (0,8 a 3%) y ARN-VHC en el 0,4% (0,1-1,3%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia del VHC, los factores de riesgo o las características socioeconómicas entre los sujetos sometidos a cribado del cáncer colorrectal y los sujetos sintomáticos. En el cuestionario la detección del VHC fue apoyada por el 77,7% (74,1-81,4%).

Conclusiones: Los pacientes sintomáticos y los pacientes que por cribado de cáncer colorrectal se someten a una colonoscopia presentan un perfil de riesgo para VHC similares, lo que sugiere que la vinculación en el cribado de cáncer colorrectal y la detección del VHC podría dar buenos resultados. Aunque se debe realizar una encuesta de prevalencia basado en un censo grande en nuestro país para poder recomendar esta cohorte de nacimiento. Nuestros resultados muestran una seroprevalencia de 1,6% del VHC no diagnosticada, que es una base sólida para diseñar futuros proyectos.

P-100. RESPUESTA BIOQUÍMICA, VIROLÓGICA Y SEROLÓGICA TRAS LA SUSPENSIÓN A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON TDF

M. Buti^a, M. Prieto^b, J.L. Calleja^c, J. Enríquez^d, T. Casanova^e, D.K. Wong^f, E.J. Gane^g, R. Flisiek^h, M. Mannsⁱ, K.D. Kaita^j, J.F. Flaherty^k, L Lin^l, K. Kitrinos^l, P Marcellin^m y H.L. Janssenⁿ

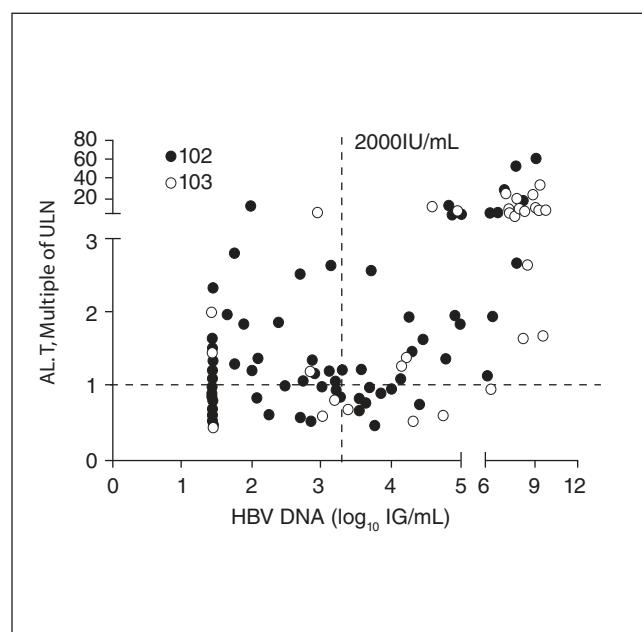
^aHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^bHospital La Fe, CIBERehd, Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Valencia.

^cHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

^dHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Servicio de Digestivo, Barcelona. ^eHospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ^fUniversity of Toronto, Toronto, ON, Canadá.

^gAuckland Clinical Studies, Auckland, Nueva Zelanda. ^hMedical University of Bialystok, Bialystok, Polonia. ⁱMedical School of Hannover, Hannover, Alemania. ^jUniversity of Manitoba, Winnipeg, MB, Canadá. ^kGilead Sciences, Inc., Foster City, EEUU. ^lGilead Sciences, Inc., Foster City, EEUU. ^mHôpital Beaujon, Clichy, Francia. ⁿErasmusMC, Rotterdam, Holanda.

El tratamiento de la infección por el VHB con TDF está asociado con supresión viral duradera, mejora de la fibrosis y ausencia de resistencia documentada en una cohorte de pacientes en seguimiento durante 8 años. Se han caracterizado las respuestas tras la suspensión del tratamiento con un seguimiento de 24 meses de los pacientes de 2 estudios fase 3 de TDF (HBeAg- y HBeAg+) después de suspender TDF. Los parámetros clínicos, laboratorio y los requisitos preespecificados para reiniciar el tratamiento se controlaron durante el período de seguimiento sin tratamiento (PSST). Hasta la fecha, 123 pacientes entraron en el PSST con una media: 12 sem. y 71 pacientes completaron 24 sem. 98 pacientes eran HBeAg- en el momento de la retirada del tratamiento. Se notificaron acontecimientos adversos (AA) graves en 10 sujetos (8%), 7 de los cuales implicaban elevación de ALT y en el 6% se observaron AA grado 3-4. En 89% de los pacientes el ADN-VHB aumentó hasta > 69 UI/ml y 28% sufrieron elevaciones grado 3-4 de ALT después de la suspensión de TDF. En la última visita del PSST, 44 (35%) tenían niveles de ALT normales, 59 (48%) mantenían ADN-VHB < 2.000 UI/ml y 25 (20%) tenían valores de ALT normales y ADN-VHB < 2.000 UI/l (fig.). El análisis univariante de los predictores basales de mantenimiento del ADN-VHB < 2.000 incluyen estado HBeAg- (OR 3,73; p < 0,01) y niveles de ADN-VHB más bajos al inicio del tratamiento con TDF (OR: 1,3; p < 0,05) aunque no era significativo en el análisis multivariante. Ningún paciente experimentó seroconversión del HBeAg en el PSST y se observó pérdida del HBsAg en 2 casos HBeAg- al inicio del estudio. La suspensión de TDF tiene como resultado una recurrencia casi universal de la viremia VHB con frecuentes elevaciones de ALT. Aunque casi la mitad de los pacientes pueden mantener niveles bajos del ADN durante este breve período de seguimiento, < 2% son capaces de lograr la eliminación del HBsAg. Es necesario un seguimiento más largo.



P-101. TENOFOVIR PARA PREVENIR LA REACTIVACIÓN DEL VHB EN PACIENTES AGHBs NEGATIVO Y ANTI-HBC POSITIVO CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRATADOS CON RITUXIMAB. RESULTADOS A LOS 18 MESES DEL ESTUDIO PREBLIN

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

^aHospital General Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

^bHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^cHospital Universitario Germans Trias i Pujol, Ciberhèd, Badalona.

^dHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^eHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^fHospital Universitario y Politécnico La Fe, Ciberhèd, Valencia. ^gHospital Universitario Fundación de Alcorcón, Madrid. ^hHospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla. ⁱHospital Universitario de Getafe, Madrid.

^jHospital Ramón y Cajal, Madrid. ^kHospital Universitario La Paz, Madrid. ^lHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

^mComplejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ⁿHospital Clínico Universitario, Zaragoza. ^oHospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo. ^oHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes antiHBC positivo tratados con rituximab (RTX) puede provocar una hepatitis aguda grave que sea mortal. Es importante valorar la eficacia y seguridad de pauta profilácticas con antivirales orales que reduzcan y/o eliminen el riesgo de reactivación.

Objetivos: Evaluar y comparar la eficacia de tenofovir (TDF) frente a observación, en pacientes antiHBC positivo y neoplasia hematológica tratados con RTX. Se presentan los resultados finales hasta la última visita del estudio, a los 18 meses.

Métodos: Ensayo clínico fase IV, multicéntrico (17 hospitales españoles), prospectivo, abierto y aleatorizado de grupos paralelos. Los pacientes mayores de 18 años con neoplasia hematológica, anti-HBC positivo, AgHBs negativo y ADN-VHB negativo fueron aleatorizados al inicio y antes del tratamiento con RTX, al grupo de tratamiento con TDF 300 mg/día o al grupo de observación. Los pacientes con ADN-VHB detectable desde el inicio fueron tratados con TDF 300 mg/día. La reactivación se definió por elevación de ADN-VHB ($= 1 \log_{10}$ UI/ml sobre la basal) y/o reaparición del AgHBs. El estudio tuvo una duración de 18 meses con visitas de seguimiento y analíticas cada 2 meses.

Resultados: Cincuenta y cinco pacientes con seguimiento completo fueron incluidos en este análisis. Treinta y dos pacientes recibieron TDF 300 mg/día. Veintiocho fueron aleatorizados al grupo de TDF y a 4 se les administró directamente de forma profiláctica (ADN-VHB detectable en el momento del reclutamiento). Los 23 pacientes restantes fueron aleatorizados al grupo de observación. El 56,0% del total de pacientes eran hombres con una edad media de $72,9 \pm 11,8$ años. Las neoplasias hematológicas más comunes fueron linfoma no Hodgkin (71,2% de los pacientes) y leucemia linfática crónica (23,1%). Dieciocho pacientes abandonaron el estudio durante su desarrollo. En este tiempo existieron 2 reactivaciones del VHB en el grupo de observación definidas por elevación del ADN-VHB, sin seroreversión del AgHBs en la visita de los 4 meses. Los dos pacientes tenían edad avanzada (85 y 86 años) presentando en el momento basal anti-HBs negativo y positivo, respectivamente. Ninguno presentó signos de hepatitis y ambos fueron rescatados con TDF. A partir de la visita de los 6 meses presentaron ADN-VHB indetectable.

Conclusiones: El 8,7% de los pacientes anti-HBC positivos tratados con RTX en observación presentan reactivación del VHB. Tenofovir previene la reactivación del virus. Los datos finales del estudio permitirán confirmar estos resultados preliminares.

P-102. DETECCIÓN DE VARIANTES ASOCIADAS A RESISTENCIAS BASALES DE VHC GENOTIPO 1A DE PACIENTES DEL SUR DE ESPAÑA

A.B. Pérez^a, N. Chueca^a, M. Álvarez^a, J.A. Fernández-Caballero^a, A. Gilab^b, A. Sánchez^a, M.D. Mérida^a, J. López-Bueno^a, J. Salmerón^b y F. García^a

^aServicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Hospital San Cecilio, Instituto de Investigación IBS, Granada. ^bUGC de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Hospital San Cecilio, Granada.

Introducción y objetivos: Los pacientes cirróticos con genotipo 1a y aquellos con una necesidad urgente de retratamiento son colectivos especialmente vulnerables en los que se ha relacionado la presencia de variantes asociadas a resistencia (RAVs) con una baja respuesta viral sostenida. Las recientes actualizaciones de las guías de tratamiento de la hepatitis C (AASLD-IDSA) resaltan la importancia de detección de las variantes asociadas a resistencias en NS5a y del polimorfismo Q80K en NS3 en este tipo de pacientes, por lo que nos hemos propuesto estudiar la prevalencia de estas RAVs basales en pacientes infectados por VHC genotipo 1a no tratados del sur de España.

Métodos: Estudio observacional en el que se incluyeron pacientes con genotipo 1a desde noviembre de 2014 a noviembre de 2015. Se realizó secuenciación Sanger en las tres regiones del virus: VHC-NS5a (codones 1-96), VHC-NS3 (codones 1-181) y VHC-NS5b (codones 240-350). Todas las secuencias fueron analizadas usando el algoritmo geno2pheno (g2p) HCV (<http://hcv.bioinf.mpi-inf.mpg.de>). Se evaluó el clado y las RAVs en las posiciones 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 y 93 de NS5a, 282 en NS5b y 36, 43, 55, 56, 80, 122, 155, 156, 168 y 170 en NS3/4a.

Resultados: Hemos incluido 87 pacientes con una edad media de 49 (IQR 42-55) años, 74 (85%) varones y con \log_{10} viral basal medio de 6,41 (IQR 5,83-6,75) UI/ml. La región NS3/4a no pudo ser analizada en 9 pacientes debido a falta de muestra. Las RAVs basales en NS5a fueron detectadas en 11 pacientes (12,6%) en las posiciones M28T, n = 2; M28V, n = 4; Q30H, n = 1; L31Q, n = 1; H58L, n = 1; H58P, n = 2, H58Q, n = 1 y H58R, n = 1. Las RAVs basales en NS3 fueron detectadas en 17 pacientes (21,8%), siendo S122G la más prevalente (n = 3; 10,8%), seguida de Q80K y S122R (n = 5; 6,4%) y de V36L y D168E (n = 4; 5,1%), respectivamente. El Clado II de VHC-1a fue mayoritario (85%) y la detección de Q80K fue significativamente asociada al VHC-1a Clado I (5,1% vs 1,2%). En el caso de NS5b, no se detectaron RAVs en S282T.

Conclusiones: Las RAVs en NS5a y NS3 son relativamente prevalentes en cepas de VHC genotipo 1a circulantes en España. Ante esta prevalencia, la determinación de RAVs basales en NS5a o de Q80K en pacientes cirróticos con genotipo 1a puede ayudar a mejorar las tasas de curación.

P-103. PREVALENCIA Y MANEJO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE OMBITASVIR (OBV), PARITAPREVIR/R (PRV/R) Y DASABUVIR (DBV), CON O SIN RIBAVIRINA (RBV), EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C EN PRÁCTICA CLÍNICA

E. González-Colominas^a, M.C. Londoño^b, R.M. Morillas^c, X. Torras^d, S. Mojá^e, S. Lens^b, D. López^c, A. Gallego^d, Z. Mariño^b, M. Ardèvol^f, N. Pages^g, R. Solà^h y J.A. Carrión^h

^aServicio de Farmacia, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^bServicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. ^cDepartamento de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. ^dDepartamento de Gastroenterología, Hospital de Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd,

^eServicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. ^fDepartamento de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. ^gDepartamento de Gastroenterología, Hospital de Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd,

Barcelona. ^aServicio de Consultoría en Metodología de la Investigación Biomédica, (IMIM), Barcelona. ^bServicio de Farmacia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^cServicio de Farmacia, Hospital de Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ^dSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona.

Introducción: La detección y manejo de las interacciones farmacológicas (IFs) con los antivirales de acción directa (AAD) puede evitar efectos adversos y/o el descenso de la eficacia en pacientes con hepatitis crónica C (HCC). Los estudios que han caracterizado las IFs con OBV/PRV/r ± DSV ± RBV no han evaluado su impacto en práctica clínica.

Objetivos: Analizar la prevalencia y el manejo de las IFs con OBV/PRV/r ± DSV ± RBV en práctica clínica.

Métodos: Análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente de pacientes con HCC genotipo 1 o 4 que recibieron tratamiento con OBV/PRV/r ± DSV ± RBV en 4 centros de Catalunya. Los pacientes se clasificaron según la IF más grave que presentaba su tratamiento habitual con OBV/PRV/r ± DSV ± RBV (base de datos de la Universidad de Liverpool) en "Categoría 0" (sin fármaco), "Categoría 1" (sin IFs), "Categoría 2" (IFs manejable = vigilancia/ajuste de dosis), "Categoría 3" (asociación contraindicada) y según el manejo clínico de la misma en "no actuación/vigilancia" o "modificación del tratamiento".

Resultados: Se incluyeron 177 pacientes con una edad media (\pm DE) de 61 (\pm 12) años, 49% eran varones, 98 (53,4%) con cirrosis, 153 (86,4%) con genotipo 1b y 94 (53%) naïve. De los 126 (71,2%) pacientes con tratamiento concomitante, 56 (44,4%) recibían $>$ 3 fármacos. El 62,7% (n = 111) de los pacientes presentaba IFs, siendo amlodipino el fármaco más frecuentemente implicado (n = 15; 11,9%) (Categoría 2). Según las IFs detectadas, los pacientes se clasificaron en "Categoría 0" (n = 51; 28,8%), "Categoría 1" (n = 15; 8,5%), "Categoría 2" (n = 100; 56,5%) y "Categoría 3" (n = 11; 6,2%). El manejo fue "no actuación/vigilancia" en 123 (69,5%) pacientes y "modificación del tratamiento" en 54 (30,5%). En ninguno de los pacientes en los que se realizó "vigilancia" de las IFs (n = 58; 32,8%) se requirió "modificación del tratamiento" durante el tratamiento antiviral.

Conclusiones: A pesar de que el 71% de los pacientes con HCC tributarios de OBV + PRV/r ± DSV ± RBV realizan tratamientos concomitantes, sólo el 6% presenta IFs con asociación contraindicada. Además, en el 70% de los casos no se requiere modificación de la terapia habitual ni al inicio ni durante el tratamiento antiviral.

P-104. EXTRACTOS SOLUBLES DE CHAMPIÓN (AGARICUS BISPORUS) INHIBEN LA ACTIVIDAD PROTEASA DE LA PROTEÍNA NS3 Y LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

J.A. del Campo^a, A. Rojas^b, P. Gallego^c, P. Carbonero^c, J.D. Bautista^c y M. Romero-Gómez^d

^aHospital Universitario de Valme, UGMQ Enfermedades Digestivas & CIBERehd, Sevilla. ^bHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, IBIS, CIBERehd, Sevilla. ^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. ^dHospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud.

Introducción y objetivos: La proteína NS3A/4A del virus de la hepatitis C (VHC) es una diana terapéutica de gran interés. Las nuevas terapias contra el VHC se basan en una combinación de fármacos con diferentes dianas. Distintos extractos vegetales y compuestos naturales han demostrado una potente actividad antiviral. El objetivo de este trabajo es evaluar la capacidad de extrac-

tos de hongos para bloquear la replicación viral en un modelo in vitro, e identificar el mecanismo de acción de los mismos.

Métodos: Los extractos acuosos de champión se obtuvieron mediante homogeneización y digestión enzimática con glucanasas y quitinasa. Los extractos se centrifugaron a 8.000xg y se descartó el precipitado. El sobrenadante se sometió a ultra-filtración a través de una membrana de corte nominal 5 kDa. Este ultra-filtrado se concentra bien por rotación vapor o por ósmosis inversa hasta una concentración de sólidos del 10%. Para la determinación de la actividad proteasa de NS3 se ha empleado un sistema fluorimétrico (Sensolyte520 HCV Protease Assay Kit de Anaspec, San José, EEUU). Se ha empleado la línea celular Huh7.5 infectadas con partículas de JFH-1. Los cultivos se trataron con distintas concentraciones de extracto crudo de A bisporus, y se determinaron los niveles de RNA de VHC mediante PCR cuantitativa en tiempo real con oligonucleótidos específicos. Los niveles de proteína de core y NS3 se analizaron por western-blot empleando anticuerpos específicos.

Resultados: Los extractos de champión fueron capaces de inhibir la replicación viral ($93,21\% \pm 0,21$; $p < 0,01$) en cultivos de Huh7.5 infectados con JFH-1 (1 MOI por célula) comparados con células tratadas con α-interferón 500 UI/ml ($97,81\% \pm 3,08$). La actividad proteasa de NS3 se ensayó en presencia de extractos de champión a una concentración de 10 mg/ml. En estas condiciones, los extractos acuosos fueron capaces de inhibir el 75% de la actividad NS3 respecto del control (100%, en ausencia de extracto). Como control positivo del ensayo se empleó telaprevir (0,5 μM). Las proteínas del core y NS3 se analizaron por western blot en presencia/ausencia de extracto. Se comprobó que la abundancia de ambas proteínas estaba claramente disminuida cuando se trataron las células con extracto de A bisporus. Se han realizado ensayos de toxicidad aguda en ratas (n = 15) con una dosis de 650 mg/ml sin que se haya observado muerte o toxicidad tras el correspondiente examen anatopatológico del hígado, pulmones, corazón e intestinos.

Conclusiones: Los extractos acuosos de champión (A bisporus) tienen una alta capacidad para inhibir la actividad proteasa de NS3/4A. Por otro lado, también bloquean la capacidad replicativa del virus de la hepatitis C. Estos datos permiten el uso de los extractos como adyuvante en la terapia contra la hepatitis C, dada su nula toxicidad. (Patente #P201531500).

P-105. ESTUDIO MULTICÉNTRICO SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD EN PRÁCTICA CLÍNICA DEL TRATAMIENTO CON OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR MÁS DASABUVIR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL GRAVE O NEFROPATÍA TERMINAL E INFECCIÓN POR EL VHC GT1 Y 4

R. Muñoz Gómez^a, D. Rincón^b, E. Hernández^c, A. Ahumada^b, M.D. Pérez Valderas^b, S. Izquierdo^d, M.J. Devesa^d, C. Fernández^e, M.L. Gutiérrez^e, M. Ortiz^f, M. Calvo^g, G. Castellano^a e I. Fernández^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^bSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ^cServicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid. ^gServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial de Segovia.

Introducción: Los datos sobre el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en pacientes con insuficiencia renal grave o terminal e infección por VHC son limitados.

Objetivos: (1) Evaluar en práctica clínica real la eficacia y seguridad del COMBO 3D/2D ± ribavirina en pacientes con insuficiencia

renal crónica (IRC) estadio 4 o 5 e infección por VHC, (2) estudiar el manejo de la anemia en los pacientes con ribavirina (RBV) y (3) analizar potenciales interacciones farmacológicas.

Métodos: Se han incluido 33 pacientes con IRC estadio 4 (ClCr < 15-30 mL/min) o 5 (ClCr < 15 mL/min) e infección crónica por VHC tratados con el COMBO 3D/2D, de varios hospitales de la Comunidad de Madrid. Se han analizado variables clínicas, analíticas y estadio de fibrosis. Se ha evaluado la seguridad y los datos de eficacia: RVS4 y RVS12.

Resultados: De los 33 pacientes incluidos, 23 han finalizado el tratamiento, 8 han alcanzado la S4 y 6 la S12 posttratamiento, todos con viremia indetectable (RVS12 del 100%). No se ha observado rebote virológico ni recidiva. Catorce pacientes recibieron RBV (13 RBV 200 mg/día y en 1 RBV 200 mg/48h). En 2 pacientes la RBV se suspendió por EA: anemia grado 3, e intolerancia digestiva. Fue necesario disminuir la dosis de RBV por anemia en 2 pacientes y se aumentó la EPO en 6. Cinco pacientes (15%) presentaron EA graves sin relación con la terapia antiviral (1 neumonía e infección urinaria, 2 Insuficiencia cardíaca IC, 1 fibrilación auricular paroxística, 1 artritis gótica). No se suspendió en ningún caso el tratamiento. En cuanto a las interacciones, más de la mitad de los pacientes precisó disminuir o incluso suspender la dosis de los fármacos hipotensores.

Características basales de los pacientes con IRC tratados con 3D/2D ± RBV

Variable	n = 33
Edad en años, media	57 (39-78)
Hombres (%)	23 (69)
Grado de fibrosis: n (%)	
F0-F1	12 (36,4)
F2	4 (12,1)
F3	4 (12,1)
F4 (A de Child-Pugh)	13 (39,4)
Carga viral, log (mín, máx)	6,21 (2,29-7,44)
Genotipo	
1a	6
1b	23
4	3
Mixto (1b y 4)	1
Estadio de insuficiencia renal	
4 (ClCr 15-30 mL/min/1,73 m ² , n (%))	8 (24)
5 (hemodiálisis), n (%)	25 (76)
Tratamiento previo	
Naïve, n (%)	25 (75)
Previamente tratados, n (%)	8 (25)

Conclusiones: La eficacia del COMBO 3D/2D ± ribavirina en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal e infección por VHC fue similar en nuestro estudio a la observada en los pacientes sin IRC. La ribavirina fue causa excepcional de EA graves.

P-106. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS/TIDOS EN LA HEPATITIS CRÓNICA B: RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO HABIT

E. González-Colominas^a, M. Buti^b, J.M. Pascasio^c, R. Planas^d, E. Molina^e, M.A. Simón^f, M. García-Bengoechea^g, C. Fernández^h, M. Rodríguezⁱ, A. Pardo^j, J.A. Carrión^a y R. Solà^a, por los Investigadores del Estudio HABIT^k

^aHospital del Mar, IMIM, Barcelona. ^bHospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^dHospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

^eComplejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ^fHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^gHospital Universitario Donostia, San Sebastián.

^hHospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón. ⁱHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^jHospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

Introducción: La eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica B (HCB) con análogos de los nucleós/tidos (ANs) puede depender del nivel de cumplimiento por parte del paciente. Sin embargo, no existen herramientas diseñadas específicamente para evaluarlo.

Objetivos: Evaluar las propiedades del cuestionario HABIT para la medición de la adherencia terapéutica en pacientes monoinfectados por el VHB y establecer su relación con los diferentes tipos de respuesta al tratamiento.

Métodos: Estudio prospectivo y multicéntrico (25 centros) en pacientes con HCB tratados con ANs. Se analizaron datos demográficos, clínicos, virológicos y de la hepatopatía en el momento de su inclusión y a los 3, 6, 9 y 12 meses. Para evaluar el nivel de cumplimiento en dichos períodos se procedió al recuento de los comprimidos consumidos y se realizó el cuestionario HABIT (incluye una escala visual para evaluar las pastillas tomadas y 10 preguntas para analizar la adherencia en 5 idiomas distintos). La respuesta al tratamiento se valoró según los criterios de la EASL 2012.

Resultados: Se incluyen 340 pacientes con HCB de los cuales 99 eran naïve y 241 en tratamiento con ANs, edad (media ± ES) 46 ± 1,2 y 50 ± 0,8 años; p 0,006, género masculino 62,6% y 76,7%; p 0,008 y nacionalidad española 64,6% y 85,9%; p 0,0005. El HBeAg fue positivo en 65 (19,1%) casos (26,3% y 16,2%; p 0,03) y presentaban cirrosis 59 (17,3%) casos (15,1% y 18,3%; p ns). Un total de 195 (57,3%) pacientes recibieron tenofovir (79,8% y 48,1%) y 88 (25,9%) entecavir (20,2% y 28,2%). Los restantes 57 pacientes recibieron otros ANs solos o en combinación. La adherencia media, según el recuento de comprimidos y el cuestionario HABIT, fue del 97,4% ± 0,4% y del 97,3% ± 0,5% confirmándose una buena correlación entre ambos métodos (R 83,5 ± 6,3; p 0,0001). Presentaron respuesta completa (RC = carga viral indetectable), el 90,3% (76,8% en naïve y 95,8% en pretratados; p 0,0001). Los pacientes que recibieron el 100% del tratamiento prescrito según recuento de comprimidos y cuestionario HABIT (55% y 62,3%) alcanzaron RC en el 90,4 y 90,6% de los casos (p = ns). Además, la adherencia evaluada por ambos métodos fue inferior en los pacientes pre-tratados que presentaron recaída virológica (n = 7) (76,8% ± 9,4% y 74,2% ± 11,7% vs 96,1% ± 0,5% y 95,3% ± 0,7% respectivamente; p 0,0001).

Conclusiones: El cuestionario HABIT es una herramienta útil para medir la adherencia al tratamiento y puede hacer innecesario el recuento de los comprimidos. Puede resultar útil en la predicción y prevención de las recaídas virológicas durante el tratamiento.

P-107. CUANTIFICACIÓN DEL HBSAG (HBSAG-Q) EN PACIENTES HBEAG-NEGATIVO QUE RECIBEN ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS PARA PREDECIR LA PÉRDIDA DEL HBSAG

T. Broquetas^{a,b}, M. García-Retortillo^{a,b}, J.J. Hernández^c, M. Puigvehí^{a,b}, R. Fernández^d, N. Cañete^{a,b}, S. Coll^{a,b}, B. Cabrero^{a,b}, M.D. Giménez^{a,b}, F. Bory^{a,b}, R. Solà^{a,b} y J.A. Carrión^{a,b}

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^bInstitut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. ^cLaboratori de Referència de Catalunya (LRC), Parc de Salut Mar, Barcelona. ^dHospital del Mar, Consorci Parc de Salut Mar, Barcelona.

Introducción: La hepatitis crónica B HBeAg-negativo requiere el uso indefinido de análogos de nucleós(t)idos (NUCs) porque la pérdida del antígeno de superficie (HBsAg) es inusual. La pérdida del HBsAg refleja el control inmunológico de la enfermedad. Niveles bajos del HBsAg cuantitativo (HBsAg-c) pueden identificar a pacientes con elevada probabilidad de eliminar el HBsAg.

Objetivos: Evaluar los niveles de HBsAg-c a lo largo del tiempo en pacientes HBeAg-negativo en tratamiento con NUCs y compararlos con pacientes que han perdido el HBsAg.

Métodos: Determinación del HBsAg-c en muestras de suero congeladas basales, al año, 3, 5, 8 y > 8 años de pacientes HBeAg-negativo con al menos un año de tratamiento con NUCs y en pacientes con pérdida del HBsAg. (Estudio subvencionado por el Ministerio de Economía y Competitividad de España (PI14/00540)).

Resultados: Se ha determinado el valor de HBsAg-c (UI/mL) en 510 muestras congeladas (desde 1992 a 2014) procedentes de 188 pacientes HBeAg-negativo tratados con NUCs > 1 año y 13 pacientes con pérdida del HBsAg. Los valores medianos del HBsAg-c descendieron en los pacientes tratados con NUCs > 1 año: basal (4.415), al año (3.879), a los 3 años (2.804), a los 5 (1.979), a los 8 (1.475) y tras 8 años (412) ($p < 0.001$). El descenso fue mayor y más rápido en los pacientes con pérdida del HBsAg ($N = 13$): basal (3.537), al año (349), a los 3 años (66), a los 5 (0,05) y a los 8 años (0,05) ($p < 0.001$). Once (85%) pacientes negativizaron el HBsAg tras realizar tratamiento con NUCs ($n = 8$) o interferón ($n = 3$), tras una mediana de 42 y 66 meses, respectivamente ($p = ns$).

Conclusiones: En pacientes con hepatitis crónica por el VHB con HBeAg-negativo que realizan tratamiento con NUCs se observa un descenso lento pero progresivo del HBsAg-c. El descenso del HBsAg-c es más intenso y más rápido en los pacientes que eliminan el HBsAg, independientemente del tratamiento recibido.

P-108. LA TASA DE EVOLUCIÓN DEL VHD EN LA INFECCIÓN CRÓNICA ES ELEVADA, PERO SE ESTABILIZA EN UN LÍMITE DE MUTACIONES CON EL TIEMPO

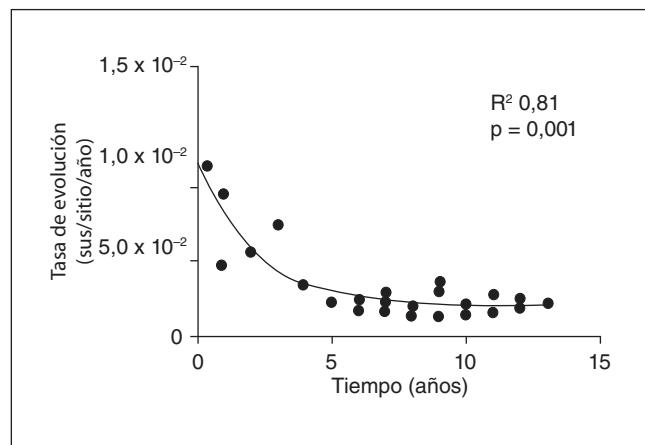
M. Homz^{a,b}, F. Rodríguez-Frías^{a,b,c}, J. Gregori^d, P. Reimundo^c, A. Ruiz^c, R. Casillas^{b,d}, C. Godoy^{a,b}, D. Tabernero^{a,b}, J. Quer^d, M. Riveiro-Barciela^{a,e}, R. Esteban^{a,e} y M. Buti^{a,b}

^aCIBERehd. ^bDepartamento de Microbiología; ^cDepartamento de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^dVall d'Hebron Institut de Recerca, Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Barcelona. ^eDepartamento de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: El virus de la hepatitis delta (VHD), responsable de una de las formas más graves de hepatitis virales, tiene un genoma de ARN de 1,7 kb. La tasa de evolución (acumulación de mutaciones con el tiempo), permite a los virus adaptarse a cambios ambientales. Los virus de ARN presentan tasas de evolución entre 10E-2-10E-5 sustituciones/sitio/año (sust/sitio/año), principalmente debidas a errores de las polimerasas virales. El VHD se replica con enzimas del huésped.

Objetivos: Establecer la tasa de evolución del VHD en pacientes con hepatitis crónica Delta, seguidos durante más de 10 años.

Métodos: Se seleccionaron 29 muestras secuenciales de suero de tres pacientes con ARN-VHD > 4,5 logs copias/mL y sin otras coinfecciones virus. Todos eran genotipo 1 del VHD, HBeAg negativo y con ADN-VHB < 2.000 UI/ml. Se analizó la región entre las posicio-



nes 910-1270 del genoma por secuenciación masiva en un promedio de 10 muestras/paciente. La tasa de evolución se calculó contabilizando todas las sustituciones detectadas en cada muestra secuencial de cada paciente respecto la secuencia mayoritaria de la primera muestra del paciente. La frecuencia de las sustituciones se relativizó a la longitud de la región y a la distancia entre las muestras secuenciales y la primera.

Resultados: Se evaluaron un total de 121.116 secuencias (media 4.176 secuencias/muestra). La mediana de la tasa de evolución de la región del VHD fue de $1,9 \times 10^{-3}$ sust/sitio/año (rango, $9,5 \times 10^{-3}$ - $1,2 \times 10^{-3}$ sust/sitio/año). La tasa de evolución del VHD correlacionó negativamente y de forma significativa con el tiempo (fig.)

Conclusiones: La tasa de evolución de la región estudiada del VHD es elevada, con valores similares a los virus de ARN más variables, como el VHC. La tasa de evolución del VHD es dependiente del tiempo y parece ser que el VHD llega a un límite de acumulación de mutaciones con el tiempo.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS PI14/1416), cofinanciado por el FEDR.

P-109. PAPEL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

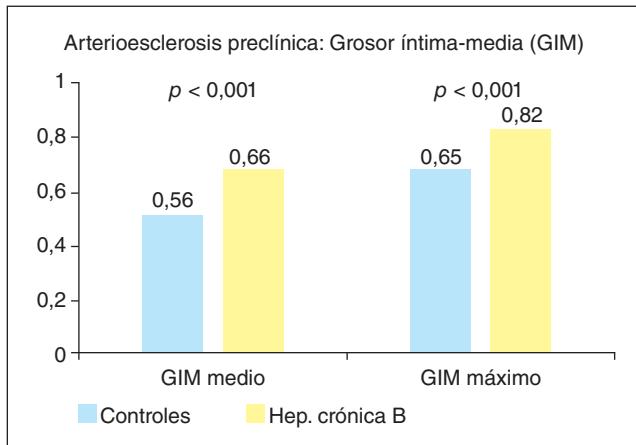
M. Riveiro-Barciela^{a,b}, F. Martínez-Valle^c, I. Sanz-Pérez^c, D. Tabernero^{a,d}, M. Homz^{a,d}, F. Rodríguez-Frías^{a,d}, R. Esteban^{a,b} y M. Buti^{a,b}

^aCIBERehd. ^bServicio de Medicina Interna-Hepatología; ^cServicio de Medicina Interna; ^dDepartamento de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: La asociación entre VHC y la resistencia a la insulina, esteatosis y dislipemia está bien establecida, principalmente en pacientes con fibrosis hepática grave. Sin embargo, son escasos los datos sobre el VHB como factor de riesgo cardiovascular. El objetivo de este trabajo fue valorar la posible asociación entre arteriosclerosis e infección por VHB en pacientes con lesión hepática leve.

Métodos: Cohorte de 128 monoinfectados por VHB HBeAg negativo, sin tratamiento. El riesgo cardiovascular fue valorado por ecografía-Doppler carotídea mediante el grosor íntima-media (GIM), que se asocia a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, y presencia de placas de ateroma. Todos presentaban FibroScan < 9,2 kPa o biopsia hepática con fibrosis leve. Los resultados fueron comparados con una cohorte española de sujetos sanos, estratificados por sexo y edad [Junyent. Med Clin 2005].

Resultados: 56% eran varones, edad media 48 años. Factores cardiovasculares: 32% tabaquismo, 20% dislipemia, 19% hipertensión, 5% diabetes. 9% de los pacientes presentaron = 3 componen-



tes del síndrome metabólico. La media de ALT fue 28 ± 17 UI/mL, HBsAg $3,1 \pm 1$ logUI/mL, ADN VHB $2,9 \pm 1$ logUI/mL. Los pacientes con VHB presentaron un mayor GIM que los controles sanos (fig.). Esta diferencia fue significativa para todos los grupos edad, excepto > 65 años. 19% presentaron placas de ateroma, porcentaje similar a los controles. Los factores asociados con placas en el análisis univariante fue la edad, tabaquismo, diámetro abdominal, GGT, resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión. En el multivariante el único factor asociado fue la edad.

Conclusiones: El GIM fue superior en los pacientes con VHB y lesión hepática leve, lo que sugiere un posible papel del VHB como factor de riesgo cardiovascular. La presencia de placas de ateroma fue similar a los sujetos sanos y relacionada con la edad, hallazgo similar al descrito en VHC [Petta. Hepatology 2012].

P-110. SIMEPREVIR MÁS SOFOSBUVIR, CON O SIN RIBAVIRINA, EN HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 1: EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL

H. Ramos^a, J. Gómez^a, P. Linares^b, M.I. Martín^c, C. Almohalla^d, F. Jorquerá^b, I. García^e, M. Vásquez^f, P. Conde^g, E. Badía^a, B. Álvarez^b, G. Karpman^h, S. Lorenzoⁱ, V. Gozalo^a, D. Joao^b, M. de Benito^d, L. Ruiz^j, F. Jiménez^c y F. Sáez-Royuela^j

^aHospital Universitario de Burgos, Burgos. ^bComplejo Asistencial Universitario de León, León. ^cHospital Universitario de Salamanca, Salamanca. ^dHospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^eComplejo Asistencial de Palencia, Palencia. ^fHospital Santos Reyes, Aranda de Duero. ^gComplejo Asistencial de Zamora, Zamora. ^hHospital El Bierzo, Ponferrada. ⁱHospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ^jHospital Universitario de Burgos, Burgos, Asociación Castellano y Leonesa de Hepatología (ACyLHE).

Introducción: Para el tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC) genotipo 1 (G1), se recomiendan varias combinaciones de antivirales de acción directa. Entre ellas, el tratamiento con simeprevir (SMV) más sofosbuvir (SOF) con o sin ribavirina (RBV), ha demostrado alta eficacia en algunos ensayos clínicos.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de este régimen en vida real en pacientes con HCC G1, así como el aporte del uso de RBV en la tasa de respuesta viral sostenida (RVS).

Métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo, observacional y prospectivo realizado en 9 hospitales españoles, incluyendo 115 pacientes con HCC con G1 tratados con SMV más SOF (con o sin RBV, a criterio de su médico), entre el 01/12/14 y el 30/08/15. Se recogieron datos demográficos, clínicos y virológicos. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, IMC, genotipo, subtipo, fibrosis basal (elastografía de transición), presencia cirrosis ($> 12,5$ kPa y/o biopsia

sia F4 y/o datos ecográficos), parámetros analíticos, experiencia previa a tratamientos antivirales, uso de RBV, y la RVS a las 12 semanas post-tratamiento (RVS12).

Resultados: 115 pacientes con HCC G1, iniciaron tratamiento con SMV más SOF (12 semanas), 29 (25%) de ellos con RBV asociada. Características basales: 78 (68%) hombres, edad media: $57,6 \pm 9,6$ años), IMC: 25 (18-47), subtipo del G1: 1a, 26 (23%); 1b, 83 (73%); indeterminado o mixto 5 (4%). RNA-VHC: 1.080.000 (11.390-17.000.000). Polimorfismo ILB28 (n = 95 pacientes): CC, CT y TT en 11%, 74% y 16%, respectivamente. Plaquetas: 128.000 (13.200-347.000), ALT: 61 (10-330), fibrosis: 17,3 (4,4-75) kPa, cirrosis: 93 (82%). Pretratados 88 (77%), Naïve 27 (23%). Fracaso al tratamiento previo 88 (77%): 58 con interferón pegilado y ribavirina (PR) y 28 con PR más telaprevir o boceprevir. La tasa global de RVS12 fue del 91,3% (105/115 pacientes). En los que no recibieron RBV, la RVS12 fue 89,7% y del 91,9% en los que sí ($p = 0,7$). La RVS12 en los diferentes subgrupos de pacientes que no recibieron RBV/sí recibieron RBV, fue la siguiente: Cirróticos: 91,2%/88% ($p = 0,7$); no cirróticos: 100%/100%; subtipo 1a: 93,3%/100% ($p = 1$); subtipo 1b: 90,8%/83,3% ($p = 0,4$); naïve: 89,5%/87,5% ($p = 1$); pretratados: 92,5%/90,5% ($p = 0,67$). No hubo interrupción del tratamiento por efectos adversos en ningún caso.

Conclusiones: En este estudio multicéntrico español, de pacientes con HCC genotipo 1 (más del 80% cirróticos) tratados con SMV más SOF, se encuentran altas tasas de RVS12, superiores al 90% globalmente. No se encontraron diferencias significativas en la RVS12 al añadir RBV al tratamiento, ni en el grupo global ni en los subgrupos de pacientes estudiados. No hubo necesidad de interrumpir el tratamiento por efectos secundarios.

P-111. GENOTIPO 3: METANÁLISIS DEL TRATAMIENTO CON LAS OPCIONES ACTUALES

J. Ampuero^{a,b}, R.K. Reddy^c y M. Romero Gómez^{b,d}

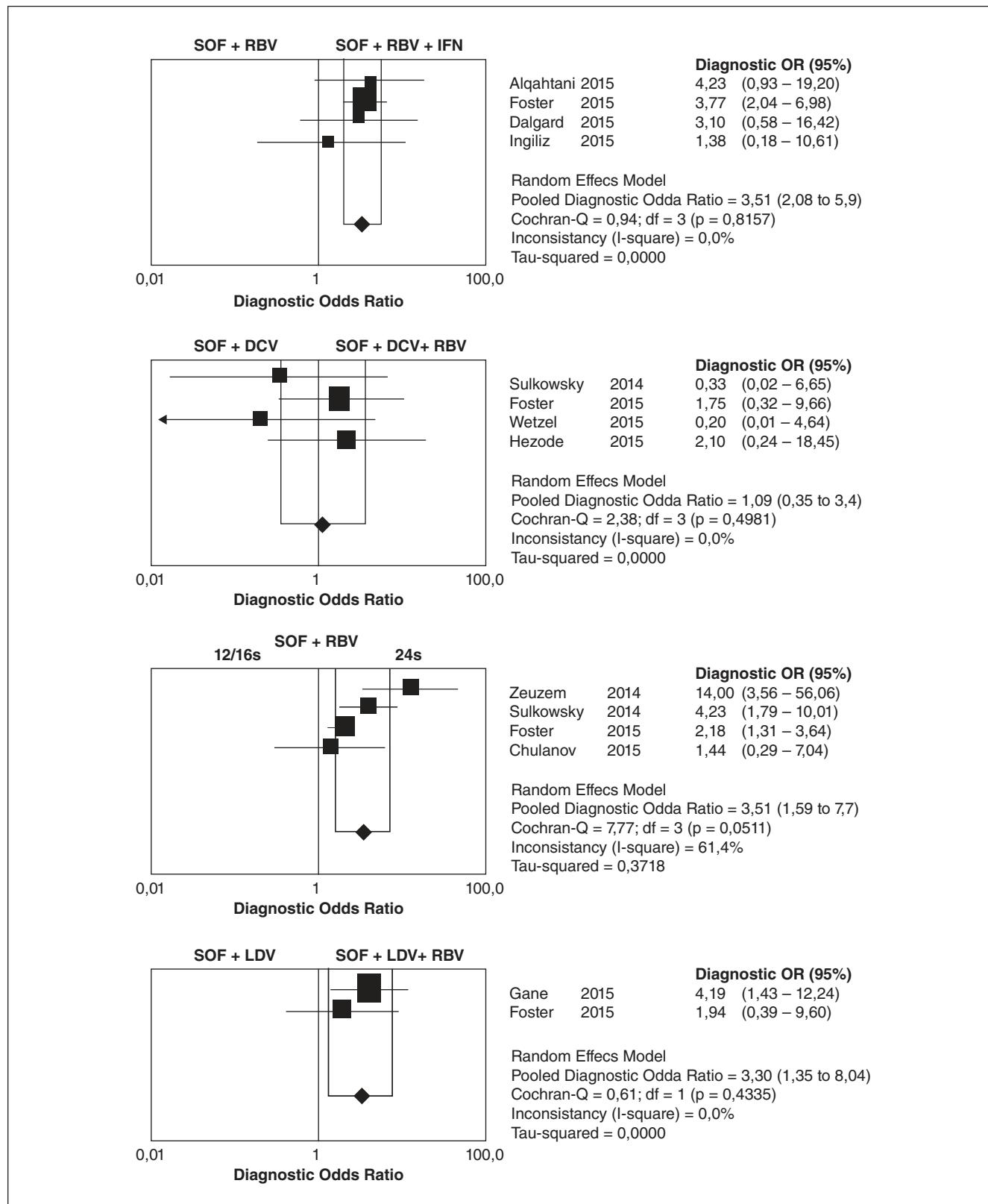
^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^bInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla. ^cHospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, EEUU. ^dHospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud.

Objetivos: Evaluar las siguientes cuestiones en el tratamiento actual del genotipo 3: a) SOF+RBV+IFN 12s vs SOF+RBV 24s; b) SOF+RBV 12/16s vs SOF+RBV 24s; c) adición de RBV a SOF+DCV y SOF+LDV.

Métodos: Revisamos MEDLINE y EMBASE, y abstracts presentados en congresos EASL y AASLD (hasta noviembre 2015). Seleccionamos ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales procedentes de registros nacionales comparando una terapia frente a otra. Doce estudios fueron incluidos y clasificados según los objetivos.

Resultados: Obj. a) Se incluyeron 807 pacientes. La triple terapia incluyendo SOF+RBV+IFN 12s consiguió mayor RVS (92,5%; 236/255) que SOF+RBV 24s (75,2%; 415/552), mediante análisis con modelo de efectos fijos (OR 3,51 (IC95%: 2,08-5,92). No hubo heterogeneidad ($I^2 = 0\%$) entre estudios ni sesgo de publicación (Egger test: -1,14; $p = 0,37$). Obj. b) Se incluyeron 850 pacientes. El tratamiento SOF+RBV 24s (85,5%; 501/586) fue superior a las 12/16s (70%; 185/264) en cuanto a RVS, mediante modelo de efectos aleatorios (OR 3,51 (IC95%: 1,59-7,70)). Hubo heterogeneidad moderada ($I^2 = 61\%$), sin sesgo de publicación (Egger test: 0,81; $p = 0,50$). Obj. c) Se incluyeron 235 pacientes en la combinación SOF+DCV. Añadir RBV no impactó en la RVS (83%; 122/147 vs 88,6%; 78/88), mediante modelo de efectos fijos (OR 2,10 (IC95%: 0,24-18,45)) sin observar heterogeneidad ($I^2 = 0\%$) ni sesgo de publicación. Además, incluimos 169 pacientes en SOF+LDV ± RBV. Añadir RBV a SOF+LDV consiguió mejores tasas de RVS (81%; 111/137 vs 62,5%; 20/32) me-

Figura P-111



diante modelo de efectos fijos (OR 3,30 (IC95%: 1,35-8,04)). No hubo heterogeneidad ($I^2 = 0\%$) ni sesgo de publicación.

Conclusiones: Las recomendaciones actuales de tratamiento se basan en ensayos clínicos heterogéneos y con pocos pacientes,

que se han modificado según los datos de práctica real. Este meta-análisis proporciona información sólida y robusta sobre el uso de IFN y RBV o la duración de SOF+RBV en el tratamiento del genotipo 3.

P-112. ALTA EFICACIA, EN VIDA REAL, CON LOS TRATAMIENTOS LIBRES DE INTERFERÓN PARA LA HEPATITIS CRÓNICA C. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

H. Ramos^a, E. Badia^a, P. Linares^b, M.I. Martín^c, C. Almhalla^d, F. Jorquer^b, I. García^e, M. Vásquez^f, P. Conde^g, B. Álvarez^b, G. Karpman^h, J. Gómez^a, S. Lorenzoⁱ, V. Gozalo^a, D. Joao^b, M. de Benito^d, L. Ruizⁱ, F. Jiménez^c y F. Sáez-Royuela^j

^aHospital Universitario de Burgos, Burgos. ^bComplejo Asistencial Universitario de León, León. ^cHospital Universitario de Salamanca, Salamanca. ^dHospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^eComplejo Asistencial de Palencia, Palencia. ^fHospital Santos Reyes, Aranda de Duero. ^gComplejo Asistencial de Zamora, Zamora. ^hHospital El Bierzo, Ponferrada. ⁱHospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ^jHospital Universitario de Burgos, Burgos, Asociación Castellano y Leonesa de Hepatología (ACyLHE).

Introducción: Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC), alcanzan, en los estudios de registro, tasas de respuesta viral sostenida (RVS) > 90%, sin necesidad de usar interferón (INF), minimizando los efectos adversos (EA). Todavía existen pocos estudios que valoren la eficacia de estos tratamientos en vida real.

Objetivos: Describir la respuesta de los pacientes con HCC a tratamientos con AAD libres de INF en la práctica clínica y analizar la existencia de efectos adversos graves (EAG).

Métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo, observacional y prospectivo que analiza los datos de 410 pacientes con HCC tratados con tratamientos libres de INF desde el 1/12/2014 hasta el 31/8/2015, valorando la respuesta viral rápida en semana 4 del tratamiento (RVR4) y la respuesta viral sostenida en las semanas 4 (RVS4) y 12 (RVS12) tras finalizar el tratamiento y los EAG.

Resultados: Características basales: 68% varones, edad media 55 ± 11 años, IMC 26,5 ± 4,67, hemoglobina 14,3 ± 1,9 mg/dL, plaquetas 155.278 ± 71.698)/mm³, ALT 81 ± 63 UI/mL y RNA-VHC 3.433.188 ± 11.090.897 UI/mL. Polimorfismo de la IL28B: CT (71%), CC (16%) y TT (13%). Eran genotipo (G) 1 el 78% (de ellos 67% subtipo 1b, 31% 1a y 2% no conocido), G3 10%, G4 9% y G2 3%. La media de fibrosis estudiada por elastografía de transición (ET) (n = 372) fue de 19 ± 14,2 kPa. Un 61,6% presentaba F4 (cirrosis) medida por ET (> 12,5 kPa) y un 4,5% no tenía fibrosis significativa (< 7,2 kPa). El 62,4% había recibido tratamientos previos, la mayoría con INF y ribavirina (RBV) (73,4%). Las combinaciones de AAD más utilizadas fueron sofosbuvir (SOF) + simeprevir (SMV), (41,5%); SOF + ledipasvir, (21,5%); ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (PTV/r) + dasabuvir, (17,6%) y SOF + daclatasvir (DCV), (13,2%). Se añadió RBV en un 43,5% de los pacientes. La combinación más usada en G1 y G4 fue SOF + SMV (47% y 57%, respectivamente) y en G3 y G2 SOF + DCV (78,6% y 50% respectivamente). La mayoría de pacientes G1, G3 y G4 (89,7%, 63,4% y 88,6% respectivamente) se trajeron durante 12 semanas y 58% de los G2 durante 24 semanas. El 37%, 58%, 76% y 45% de los pacientes G1, G2, G3 y G4 respectivamente recibieron RBV. La RVR4 (n = 386 pacientes), fue de 72%, la tasa de RVS4 (n = 278) de 95,7% y de RVS12 (n = 186) de 89,8%. Con los datos disponibles hasta la actualidad la tasa de RVS4 según genotipo 1, 2 3 y 4 es de 95,5%, 100%, 100% y 89%, respectivamente. Y la tasa de RVS12 90%, 100%, 89,5% y 81%, respectivamente. En un caso (0,2%), apareció un EAG (depresión con ideas de suicidio), que obligó a suspender el tratamiento.

Conclusiones: En la nuestra práctica clínica, los pacientes con HCC con terapias libres de INF presentan altas tasas de RVS4. La tasa de RVS12, de alrededor del 90% se acercan a los resultados de los ensayos de registro (salvo en el G4), con una tasa de EAG muy baja.

P-113. ¿SE PUEDE CONTINUAR DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO UN TRATAMIENTO DEL VIRUS C INICIADO EN LISTA DE ESPERA? (SERIE DE CASOS DE HEPA-C)

C. Fernández Carrillo^a, G. Crespo^b, J. de la Revilla^a, L. Castells^c, M. Buti^c, J.L. Montero^d, E. Fábregas^e, I. Fernández^f, C. Serrano-Millán^a, V. Hernández^a y M.C. Londoño^b

^aHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Servicio de Digestivo, Hepatología, IDIPHIM, Madrid. ^bHospital Clínic, Servicio de Hepatología, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^cHospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Barcelona. ^dHospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Córdoba. ^eHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^fHospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Aparato Digestivo, Madrid.

Introducción: En la infección por virus C (VHC), la alta respuesta virológica sostenida (RVS), pocos efectos adversos y tiempos acortados de los antivirales de acción directa (AAD), han extendido el tratamiento a poblaciones especiales. En el último año se ha debatido sobre tratar a los pacientes en lista de espera para trasplante hepático (TH) con el fin de evitar la recidiva del VHC post-TH, o bien esperar hasta después del TH.

Métodos: Hepa-C es un registro nacional colaborativo y monitorizado de pacientes con VHC, dirigido por la AEEH/CIBERehd. Se seleccionaron 15 pacientes tratados en lista de espera que recibieron TH mientras estaban en tratamiento con AAD. Todos retomaron el tratamiento en el post-TH inmediato y lograron completarlo. Se presenta una serie de casos descriptiva.

Resultados: Del total, 7/15 pacientes (47%) tenían una hepatopatía avanzada, con Child-Pugh (CPT) B o C, y mediana de MELD = 18 (13-27). Los otros 8/15 (53%) tenían un CPT A, y mediana de MELD = 7 (7-10), 7/8 de los cuales estaban priorizados por carcinoma hepatocelular. Hubo 14/15 pacientes con genotipo 1 (1a/1b = 4/8) y 1 genotipo 4. Los regímenes de tratamiento fueron: SOF+DCV+/-Ribavirina (R): 9/15 (59%); SOF+SIM+R: 1/15 (7%); SIM+DCV: 1/15 (7%); SOF+R: 1/15 (7%), y SOF+R+PEGInterferón (PEG): 3/15 (20%). El TH se hizo tras una mediana de 4 semanas (1-16) de tratamiento. Se trasplantaron con ARN VHC detectable 3 pacientes, 1 de ellos con ARN VHC = 155 UI/mL a la semana del TH, posteriormente indetectable. Se suspendió temporalmente el tratamiento una mediana de 5 días (2-33), sin registrarse positivización del ARN VHC de ningún paciente. Para mejorar la tolerabilidad, se suspendió la R en el caso de SOF+DCV+R y se suspendió el PEG en los 3 de SOF+PR. Se registraron EA grado 3-4 en 2/15 (13%) pacientes, sin exitus durante el tratamiento. La duración del tratamiento fue de 24 semanas en 13/15 pacientes (87%), y 12 en 2/15 (13%). Hubo RVS4 del 100% (15/15) y RVS12 del 100% (11/11), sin recidivas. Hubo 1 exitus post-RVS4 por neumonía intrahospitalaria.

Conclusiones: Aunque se puede esperar al TH para tratar el VHC, si se decide tratar en lista de espera, es posible reiniciar el tratamiento en el post-TH inmediato. Con esta aproximación puede lograrse un buen resultado virológico con razonable perfil de seguridad. Desconocemos series previas reportando esta aproximación. Hacen falta más estudios para establecer recomendaciones claras en esta población especial.

P-114. EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL CON OMBITASVIR (OBV), PARITAPREVR/R (PRV/R) Y DASABUVIR (DBV), CON O SIN RIBAVIRINA (RBV), EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C (HCC) EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

M.C. Londoño^a, J.A. Carrión^b, X. Torras^c, S. Mojáil^d, D. López^e, S. Lens^a, M. Puigvehi^b, C. Gely^c, Z. Mariño^a, R. Planas^e, R. Solá^b, A. Gallego^c y R. Morillas^e

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd. ^bSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. ^cServicio de Patología Digestiva, Hospital de Sant Pau, Barcelona. ^dServicio de Consultoría en Metodología de la Investigación Biomédica, (IMIM), Barcelona. ^eUnidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona, Barcelona.

Introducción: La eficacia y seguridad del tratamiento antiviral con OBV + PRV/r ± DSV ± RBV en pacientes con HCC infectados con genotipo 1 o 4 ha sido ampliamente demostrada en diversos ensayos clínicos. Sin embargo, no existen datos de eficacia y tolerabilidad del tratamiento en práctica clínica real.

Objetivos: Evaluar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento OBV + PRV/r ± DSV ± RBV en pacientes con HCC en práctica clínica real.

Métodos: Análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente de los pacientes con HCC genotipo 1 o 4 que recibieron tratamiento antiviral OBV + PRV/r ± DSV ± RBV en 4 centros de Catalunya. La selección del tratamiento fue realizada por el médico tratante de acuerdo a las recomendaciones de ficha técnica. Se realizó análisis por intención de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 177 pacientes, la mayoría mujeres (51%), naïve (56%), infectados por el genotipo 1b (86%) y con fibrosis significativa (F2: 15%, F3: 24%, F4: 55%). La mediana de Fibroscan® fue de 14 kPa (2,9-48). De los 101 pacientes con cirrosis, 43% tenían varices esofágicas, 34% plaquetas = 90.000 y 9% albúmina < 3,5 g/dL. La respuesta virológica al final del tratamiento, y 4 y 12 semanas tras la finalización del mismo fue de 96% (164/170), 96% (94/98) y 93% (38/41), respectivamente. El 23% de los pacientes presentaron algún evento adverso grave (EAGs) (hemoglobina < 10 g/dL, n = 22; bilirrubina > 3 mg/dL, n = 11, infecciones, n = 6; ALT > 3 veces el valor normal, n = 2; rash, n = 2). El desarrollo de EAGs fue significativamente mayor en mujeres (31% vs 15%; p = 0,013), pacientes con albúmina < 3,5 g/dL (55% vs 21%; p = 0,032) y aquellos con filtrado glomerular = 60 ml/min (47% vs 21%; p = 0,048). Cuatro pacientes suspendieron el tratamiento por EAGs (hipertransaminasemia, rash,; insuficiencia cardíaca y acidosis metabólica).

Conclusiones: La eficacia y seguridad del tratamiento con OBV + PRV/r ± DSV ± RBV en práctica clínica real es elevada y similar a la observada en los ensayos clínicos. Los pacientes de sexo femenino, y aquellos con hipoalbuminemia o deterioro de la función renal tienen un mayor riesgo de desarrollar EAGs.

P-115. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL VHC CON SIMEPREVIR MÁS DACLATASVIR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

C. Baliellas Comellas, P. Márquez Rodríguez, J. Castellote Alonso, T. Casanovas Taltavull, R. Rota Roca, A. Girbau Sala, E. Dueñas Sánchez, A. Cachero Ros y X. Xiol Quingles

Servicio de Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona.

Introducción: El tratamiento del VHC en pacientes con IRC grave viene condicionado por el hecho de que sofosbuvir está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular (FG) < 30 ml/min/1,73 m² y se han de utilizar otras asociaciones poco estudiadas.

Objetivos: Estudiar la eficacia y tolerancia de simeprevir más daclatasvir (SIM + DAC) en pacientes con FG < 30.

Métodos: Estudio prospectivo y observacional de todos los pacientes con VHC y FG < 30 tratados con SIM + DAC ± ribavirina (RBV) en nuestro centro y que han finalizado el tratamiento. Se ha definido IRC estadio 4 como FG entre 29-15 y estadio 5 como FG < 14 y/o diálisis.

Resultados: Se han incluido 21 pacientes monoinfectados, 11 hombres y 10 mujeres con edad media de 57 años (rango 23-75). Grado de fibrosis: 6 pacientes F0-1, 1 F2, 3 F3 y 11 F4. De los cirróticos, 4 estaban compensados y 7 descompensados; 6 eran Child-Pugh A y 5 eran B con un MELD medio de 14,5 (rango 11-19). De los 21 pacientes, 11 tenían un trasplante funcionante: 7 hepático, 3 renal y 1 cardíaco. Estadio IRC: 9 pacientes estadio 4 y 12 estadio 5; 10 estaban en diálisis. En cuanto al VHC, 2 pacientes eran 1a, 17 eran 1b, uno era 4 y uno estaba infectado por 1a + 1b; la carga viral media fue de 5.162.920 ui/ml (rango 43.038-44.369.213). Diecisésis pacientes habían recibido tratamiento antiviral previo: 4 con IF estándar ± RBV, 10 con IF pegilado + RBV y 2 con IF pegilado + RBV + telaprevir, siendo todos menos uno no respondedores. Ocho pacientes recibieron SIM + DAC asociado a RBV durante 12 semanas pero en dos casos se prolongó a 24 semanas por retirada de RBV; en un paciente se retiraron los antivirales a las 8 semanas por incremento del RNA. En el resto, 12 pacientes, el tratamiento se realizó sin RBV, en 3 durante 12 semanas, en 8 durante 24 semanas y en uno se retiró a las 8 semanas por incremento del RNA. En cuanto a la eficacia, la respuesta viral sostenida (RVS) ha sido del 86,6% (13/15). Del resto, un paciente tiene respuesta en semana +4 y 5 han alcanzado el final del tratamiento, 4 con RNA indetectable y otro con RNA detectable pero no cuantificable. El efecto secundario más frecuente fue la anemia que conllevó transfusión en 7 pacientes y eritropoyetina en 11 (9 iniciada pretratamiento); en 2 casos se retiró la RBV y se prolongó el tratamiento a 24 semanas. No existieron otros efectos secundarios importantes y no compartieron la retirada de los antivirales.

Conclusiones: 1. La asociación SIM + DAC ± RBV es una terapia posible en los pacientes con VHC y IRC con FG < 30. 2. En nuestra experiencia, esta combinación tiene una eficacia elevada con una RVS del 86,6%. 3. El efecto secundario principal es la anemia que obliga a realizar cambios en la pauta terapéutica pero no a la retirada de los antivirales. 4. La asociación SIM + DAC ± RBV debe tenerse en cuenta en el arsenal terapéutico de una población con pocas alternativas para el tratamiento del VHC.

P-116. HEPATITIS C AGUDA EN HOMBRES VIH + QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES

V. Hontañón, R. Montejano, L. Martín-Cabonero, V. Moreno, E. Valencia, J.I. Bernardino, I. Pérez-Valero, J.R. Arribas, J. González-García y M.L. Montes

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: La hepatitis C presenta una incidencia creciente entre varones que practican sexo con hombres (HSH) infectados por VIH. El control serológico protocolizado, semestral o anual, y la búsqueda específica de la infección por VHC han permitido un incremento en los diagnósticos de nuevas infecciones por VHC en pacientes HSH, muchas de ellas en fase aguda. Nuestro objetivo ha sido analizar todos los casos de hepatitis C aguda (HCA) diagnosticados en una unidad de VIH en los últimos 6 años, describir la evolución clínica y la respuesta al tratamiento con interferón pegilado (peg-INF) + ribavirina (RBV).

Métodos: Estudio retrospectivo de todos los casos de HCA diagnosticados en la unidad de VIH del hospital de La Paz-Carlos III desde enero de 2009 a noviembre de 2015. Se ha definido HCA como seroconversión frente a VHC, elevación de transaminasas y una determinación de PCR cuantitativa positiva para ARN de VHC, en los 6 meses siguientes al inicio de síntomas, elevación de transaminasas o documentación microbiológica previa negativa. Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables recogidas.

Variables	N = 46 episodios
Edad, años*	38.5 (34-47)
Estadio CDC: C3; CD4<200 cel/ μ L, (%)	13 (28)
Nadir CD4+, cel/ μ L*	247 (122-372)
CD4+ al DX de HCA, cel/ μ L*	759 (555-901)
% basal CD4+ al DX HCA , cel/ μ L *	31 (25-38)
Viremia VIH al DX HCA <200 copias/ml, %	97.7
Viremia VHC al DX HCA, UI/ml*	515.000 (5.420-3.590.000)
Genotipo VHC; % (1, 1a, 1b, 4, no tipable, no realizado)	2, 35, 4, 39, 9, 11
IL28b CC, %	63
Tiempo desde DX HCA al inicio tratamiento anti-VHC, (días)*	65 (34-112)
Tiempo desde última serología VHC negativa, (meses)*	12.9 (6.7-18.3)
Tratamiento VHC indicado, duración (%)	
PegIFN+RBV 24 semanas	57
PegIFN+RBV 48 semanas	43
Respuesta viral sostenida semana 12 (%)	90

*Mediana (IQR); HCA: hepatitis C aguda; DX diagnóstico.

Resultados: Se diagnosticaron 46 infecciones agudas, siendo 7 de ellas reinfecciones (15%) en 7 sujetos. Las características de los pacientes, de la infección aguda y del tratamiento se recogen en la tabla. Se ofreció tratamiento a todos los pacientes en la fase aguda, aceptándolo 23 (50%). 4 pacientes de los 23 no tratados presentaron curación espontánea. De los 23 sujetos tratados con la pauta de peg-INF semanal y RBV diaria, 10 pacientes recibieron tratamiento 48 semanas y, 13, 24 semanas. 21 sujetos finalizaron el tratamiento y 20 el seguimiento; 18 han alcanzado RVS12, 2 sujetos fracasaron intratratamiento en la semana 24 y 2 pacientes continúan en tratamiento. Se ha reducido significativamente el porcentaje de pacientes tratados en 2015 con respecto a años previos (69% vs 22%, p < 0,01).

Conclusiones: En HSH infectados por VIH con buen control, la cronificación de VHC es alta. La tasa de curación de HCA con peg-INF y RBV es muy elevada, incluso con pautas cortas. En la era de los antivirales directos, ha disminuido la indicación de tratamiento en la fase aguda de la hepatitis C en HSH infectados por VIH. La reinfección tras alcanzarse RVS es muy frecuente e indica la necesidad de recomendaciones orientadas (counseling) en esta población. El cribado de hepatitis C aguda entre HSH infectados por VIH debe hacerse rutinariamente y ante situaciones de riesgo elevado o aumento de transaminasas.

P-117. UTILIDAD DE LOS NIVELES DE HBsAg PARA IDENTIFICAR PORTADORES INACTIVOS DEL VHB INFECTADOS POR DISTINTOS GENOTIPOS

M. Riveiro-Barciela^{a,b}, M. Bes^c, M. Hom^{a,d}, D. Tabernero^{a,d}, R. Casillas^{a,d}, M. Blas^{a,d}, L. Nieto^d, S. Sauleda^c, F. Rodríguez-Frías^{a,d}, R. Esteban^{a,b} y M. Butiá^b

^aCIBERehd. ^bServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^cBanc de Sang i Teixits, Institut Català de la Salut, Barcelona. ^dDepartamento de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: El diagnóstico de portador inactivo de la hepatitis B requiere de la determinación de los niveles de ALT y ADN VHB al menos en 3 ocasiones en 1 año. Los niveles de HBsAg < 1.000 UI/ml catalogan a los portadores inactivos en una única determinación analítica, pero sólo si ADN VHB < 2.000 UI/ml y genotipo D. El objetivo es valorar la utilidad de los niveles de HBsAg en pacientes con ALT normal y ADN VHB < 20.000 UI/ml, infectados por distintos genotipos del VHB.

Métodos: Se incluyeron 177 pacientes consecutivos con los siguientes criterios: naïve, no cirróticos, HBeAg negativo, con ALT normal y ADN VHB < 20.000 UI/ml. El genotipo del VHB se determinó por secuenciación directa, la cuantificación del HBsAg mediante electroquimioluminiscencia Elecsys HBsAg II, y el grado de fibrosis mediante FibroScan.

Resultados: La mayoría eran varones (57%), caucásicos (68%), con edad media 46 ± 13 años y FibroScan $5,5 \pm 2,3$ kPa. La distribución de los genotipos fue la siguiente: 38% A, 2% B, 27% D, 20% E, 11% F o H, 2% mixto A/E. Los niveles de HBsAg fueron estadísticamente diferentes entre los diferentes genotipos, siendo la media de ADN VHB similar (tabla). Un 72% de los pacientes con genotipo D cumpliría el cut-off de identificación de portadores inactivos (HBsAg < 1.000 UI/ml más ADN VHB < 2000 UI/ml), proporción < 30% para sujetos infectados por genotipo A, E, H o F (tabla). En el total de la muestra (ADN VHB < 20.000 UI/ml) el 62% de los pacientes con genotipo D presentarían HBsAg < 1.000 UI/ml, siendo = 25% para los genotipos A, E, H o F.

Conclusiones: El punto de corte de HBsAg < 1.000 UI/ml no es útil para identificar a portadores inactivos infectados por genotipos no-D, debido a unos mayor niveles basales de HBsAg en los pacientes infectados por genotipo A, E, H o F.

P-118. EFICACIA DEL TRATAMIENTO LIBRE DE INTERFERÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C CON Y SIN CIRROSIS

E. Badia^a, H. Ramos^a, P. Linares^b, M.I. Martín^c, C. Almohalla^d, F. Jorquer^{a,b}, I. García^e, M. Vásquez^f, P. Conde^g, B. Álvarez^b, G. Karpman^h, V. Gozaloⁱ, S. Lorenzoⁱ, J. Gómez^a, D. Joao^b, M. de Benito^d, L. Ruiz^j, F. Jiménez^c y F. Sáez-Royuela^j

Tabla P-117. Niveles de HBsAg, ADN VHB y porcentaje de sujetos con HBsAg < 1.000 UI/ml según genotipo

	GTA (n = 67)	GTD (n = 47)	GTE (n = 35)	GTH o F (n = 20)	p
HBsAg, UI/ml	6.429 ± 7.770	2.923 ± 5.066	8.573 ± 10.061	22.505 ± 20.047	< 0,001
ADN VHB, UI/ml	1.109 ± 1.604	1.705 ± 2.948	2.274 ± 3.258	827 ± 1.222	0,162
HBsAg < 1.000 UI/ml + ADN VHB < 2.000 UI/ml, n/N (%)	17/57 (30%)	26/36 (72%)	7/25 (28%)	2/17 (12%)	< 0,001
HBsAg < 1.000 UI/ml + ADN VHB < 20.000 UI/ml, n/N (%)	17/67 (25%)	29/47 (62%)	9/35 (25%)	2/20 (10%)	< 0,001
Media \pm DE.					

^aHospital Universitario de Burgos, Burgos. ^bComplejo Asistencial Universitario de León, León. ^cHospital Universitario de Salamanca, Salamanca. ^dHospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^eComplejo Asistencial de Palencia, Palencia. ^fHospital Santos Reyes, Aranda de Duero. ^gComplejo Asistencial de Zamora, Zamora. ^hHospital El Bierzo, Ponferrada. ⁱHospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ^jHospital Universitario de Burgos, Burgos, Asociación Castellano y Leonesa de Hepatología (ACyLHE).

Introducción: Actualmente, ya se están utilizando pautas de tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC) con agentes antivirales directos (AAD) libres de interferón (IFN) de demostrada eficacia en los ensayos clínicos. Existen todavía pocos datos que demuestren su eficacia en la práctica clínica real, sobre todo en los pacientes más difíciles de curar, como los cirróticos.

Objetivos: Conocer si existen diferencias en la práctica clínica entre los pacientes con HCC con o sin cirrosis en cuanto a las pautas y la eficacia de los tratamientos con AAD libres de IFN.

Métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo, observacional y prospectivo realizado en Castilla y León, en el que se incluyeron consecutivamente 410 pacientes tratados con AAD libres de IFN desde el 1/12/2014 hasta el 31/8/2015. Se excluyeron 9 casos al no disponer del dato de fibrosis. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, IMC, genotipo, fibrosis basal, tratamiento previo, pautas y duración de tratamientos, uso de ribavirina (RBV), respuesta viral (RV) a las 4 semanas de inicio de tratamiento (RVS4; n = 376), RV sostenida en las semanas 4 (RVS4; n = 301) y 12 (RVS12; n = 189) tras finalizar el tratamiento. El estadio de la fibrosis (no F4/F4) se determinó mediante elastografía de transición (372 pacientes, con valor de corte para F4 de 12,5 kPa), biopsia y/o ecografía (29 pacientes).

Resultados: Se analizaron los resultados preliminares de 401 pacientes, 153 (38,2%) sin y 248 (61,8%) con cirrosis. No había diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad, sexo, IMC, o presencia de IL28B CC. Habían recibido tratamiento previo 76 (49,7%) de los no cirróticos y 166 (66,9%) de los cirróticos ($p = 0,0006$). Las combinaciones de fármacos más utilizadas en los pacientes sin cirrosis frente a cirrosis fueron sofosbuvir (SOF) + ledipasvir: 28,8% frente a 16,5% ($p = 0,0036$) y paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir: 27,5% frente a 11,3% ($p = 0,0001$). En los cirróticos predominó la asociación simeprevir (SMV) + SOF: 54,4% frente a 22,2% en no cirróticos ($p = 0,0001$). El uso de RBV y la prolongación del tratamiento a 24 semanas fue más frecuente en los cirróticos frente a los no cirróticos: 48,8% frente a 33,3% ($p = 0,0024$) y 14,1% frente a 3,9% ($p = 0,0011$), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de RVS4 (no-cirrosis 76,2%, cirrosis 65,3%), ni RVS4 (no-cirrosis 98%, cirrosis 91%), ni RVS12 (no-cirrosis 98%, cirrosis 89,2%), aunque parece observarse una tendencia a una menor respuesta en los pacientes cirróticos, que deberá confirmarse cuando se complete el seguimiento.

Conclusiones: En esta cohorte de pacientes con HCC tratados con AAD libres de IFN, los pacientes con cirrosis han recibido con mayor frecuencia SMV + SOF, tratamientos de 24 semanas y asociación de RBV. Las tasas de RVS4 y RVS12, de alrededor del 90%, han sido menores que en los no cirróticos, aunque sin diferencias significativas con los datos disponibles hasta este momento.

P-119. THE PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS NS3 Q80K SIMEPREVIR RESISTANCE MUTATION IN SPANISH POPULATION ANALYZED BY NEW REAL TIME TECHNOLOGY AS A USEFUL TOOL FOR PERSONALIZED TREATMENT

Q. Chen^{a,b}, F. Rodríguez-Frías^{c,d,e}, I. Belmonte Mula^c, M. Buti^{a,d,e}, L. Nieto Aponte^c, D. García Cehic^{a,d}, J. Gregori i Font^{a,d,f}, R. Esteban Mur^{a,d,e}, J.I. Esteban Mur^{a,d,e} and J. Quer Sivila^{a,d,e}

^aLiver Unit, Internal Medicine, Laboratori de Malalties Hepàtiques, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitari Vall d'Hebron (VHIR-HUVH), Barcelona. ^bUniversitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^cBiochemistry Unit, Virology Unit/Microbiology Department, HUVH, Barcelona. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) del Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^eUniversitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^fRoche Diagnostics S.L., Barcelona.

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) polymorphism Q80K is associated with resistance to Simeprevir, a NS3 protease inhibitor. This direct-acting antiviral (DAA), approved in 2014, in combination with pegylated-interferon and ribavirin as a triple therapy, achieve a sustained virological response (SVR) rates of 85% in naïve patients with chronic HCV genotype 1 infection in clinical trials. However, the presence of substitution Q80K causes a reduction of SVR rates to 58%, similar to patients treated with pegylated-interferon plus ribavirin. Therefore, detection of Q80K before starting therapy with Simeprevir is needed to avoid treatment-failure.

Methods: 368 samples from genotype 1 HCV chronic infected patients were provided by Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. A real time PCR based technique was developed to identify the Q/K variants at NS3 80 position using a FRET technology and melting curves analysis despite the significant variants surrounding the specifically tested position.

Results: Specific nucleotide probes were able to differentiate between Q and K variants showing a complete concordance with Sanger direct sequencing in all compared samples (n = 11). To test the specificity and sensitivity of the new technique, HCV strands carrying Q and K variants were cloned and mixed in different proportions. The prevalence of Q80K resistance mutation in G1 population was 6.5% (24/368). Moreover, among 128 high resolution HCV subtyped samples, the prevalence was 17.5% in G1a patients (n = 63) but no cases were detected in G1b samples (n = 65).

Conclusions: A new diagnostic tool based on real time technology using specific probe has been developed to detect single Q80K resistant mutation in a highly variable background. As previously reported, the frequency and outcome of Q80K resistant mutation varied between HVC subtypes and its presence is closely related to the treatment effectiveness. Therefore, optimal treatment regimen will be achieved by performing HVC subtyping and Q80K detection before starting any Simeprevir based treatment.

P-120. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B PARA PREVENIR LA REACTIVACIÓN EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA INCLUYENDO RITUXIMAB

J. Crespo^a, M. Buti^b, R. Esteban^b, C. Torres^c, I. Oyagüez^c y M.A. Casado^c

^aHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

^bHospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

^cPharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid.

Introducción y objetivos: Los pacientes con neoplasia hematológica que reciben quimioterapia presentan un alto riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). El cribado del VHB permite identificar pacientes que se beneficiarían de profilaxis antiviral para evitar reactivaciones. El objetivo del estudio fue realizar un análisis coste-efectividad, a corto plazo (18 meses), del cribado del VHB en pacientes con neoplasia hematológica antes de recibir quimioterapia, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Métodos: Se desarrolló un modelo de árbol de decisión para comparar los costes y la eficacia de una estrategia con cribado del VHB

(basado en HBsAg, antiHBc y ADN-VHB) previa a quimioterapia con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) versus una estrategia sin cribado. La medida de eficacia evaluada fue el número de reactivaciones evitadas. A los pacientes con HBsAg+ o/y antiHBc+ y ADN-VHB se administró profilaxis antiviral oral (245 mg de tenofovir disoproxil fumarato [TDF] una vez al día), desde el inicio de la quimioterapia hasta un año después de la finalización de la misma. En aquellos pacientes sin cribado, sólo se administró TDF si sufrieron reactivación del VHB. Las probabilidades asignadas al modelo se obtuvieron de la literatura publicada. El coste total (€, 2015) incluyó: profilaxis antiviral oral, R-CHOP, pruebas de cribado del VHB y pruebas de función hepática (bilirrubina y transaminasas). El coste del tratamiento farmacológico se calculó a partir del precio de venta al laboratorio (PVL) aplicando la deducción obligatoria. La relación coste-efectividad incremental (RCEI) se calculó en términos de coste por reactivación evitada de la estrategia más eficaz frente a la estrategia alternativa.

Resultados: En una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, la estrategia con cribado evitó 7,36 reactivaciones de VHB respecto a la estrategia sin cribado (14,9 frente a 22,3 reactivaciones totales, respectivamente). El coste total por paciente (incluyendo 8.282 € correspondiente al coste de la quimioterapia con R-CHOP) fue de 8.584 € para la estrategia con cribado y 8.449 € para la estrategia sin cribado. El RCEI de la estrategia con cribado frente a la estrategia sin cribado fue de 18.376 € por reactivación evitada.

Conclusiones: La profilaxis antiviral oral tras el cribado del VHB en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con quimioterapia incluyendo rituximab, produce mayores beneficios para la salud que la estrategia sin cribado, disminuyendo la probabilidad de sufrir una reactivación del VHB.

P-121. EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON COINFECCIÓN VIH/VHC

E. Barreiro Alonso^a, D. Pereira Santiago^a, M. Curieses Luengo^a, M. Izquierdo Romero^a, B. de la Fuente García^b, R. García López^a, E. Fernández Ruiz^a, P. Varela Trastoy^a, A. Mancebo Mata^a, M. Pipa Muñiz^a, M. García Espiga^a, F.J. Román Llorente^a y P. Suárez Gil^c

^aSección de Aparato Digestivo; ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas; ^cUnidad de Investigación Área V, Hospital de Cabueñas, Gijón, Asturias.

Objetivos: Analizar la evolución de la fibrosis hepática medida mediante elastografía (Fibroscan®) en los pacientes con coinfección VIH/VHC en un periodo de 4 años, descartados los que fueron tratados y presentaron respuesta viral sostenida. – Determinar si la evolución de la fibrosis se correlaciona con el recuento de linfocitos. – Evaluar si existen diferencias entre los pacientes inmunocomprometidos con CD4 nadir < 200 µl en cuanto a la lesión hepática, respecto a CD4 > 200 µl. – Comparar la evolución de los pacientes con genotipo 3 respecto al resto de los genotipos para conocer si su evolución es más agresiva.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye 236 pacientes coinfectados VIH/VHC con seguimiento activo en nuestro centro. Se excluyen 31 pacientes sin evaluación mediante Fibroscan®. Se analiza la evolución mediante Fibroscan®, con al menos dos determinaciones, al inicio y final de un periodo de 4 años, y el valor de CD4 más cercano a dicha fecha. Los valores de corte empleados son los habituales para el VHC. Se define mejoría, un descenso > 2 kPa; empeoramiento, un aumento > 2 kPa y estable, si se mantiene entre ± 2 kPa. Para el análisis, empleamos el paquete estadístico R (3.1.2).

Resultados: 236 pacientes cumplen los criterios de seguimiento. En el análisis del primer Fibroscan®, la distribución de valores es 44,9% F0, 8,1% F1, 12,7% F2, 14,8% F3 y 19,5% F4, y tras el transcurso de una media de 4 años, hay 35,1% F0, 9,8% F1, 15,6% F2, 17,1% F3 y 22,4% F4. En relación al recuento de CD4 como media, en la elastografía que muestra mejoría (23,4%), se observa incremento 37 CD4, en los estables (47,2%), aumento 62 CD4 y en los empeorar (29,4%), incremento 25 CD4. La evolución de la fibrosis, si CD4 nadir < 200 vs > 200 µl, ha mejorado 21% vs 26,4%, ha permanecido estable 49,2% vs 44,4% y ha empeorado 29,8% vs 29,2%, sin diferencias significativas. El grado de fibrosis en coinfectados con el genotipo 3 vs los demás genotipos, han mejorado 22,5% vs 23,6%, permanecen estables 47,5% vs 47,1% y han empeorado 30% vs 29,3%, sin diferencias entre ambos grupos.

Conclusiones: El 29,4% de los pacientes coinfectados VIH/VHC empeora en un periodo de 4 años. Unos CD4 nadir < 200 µl no predice una peor evolución que los pacientes no inmunocomprometidos. Así como el aumento o descenso de los CD4 no se asocian con mejor o peor evolución de la fibrosis, aunque sí parece haber una tendencia no estadísticamente significativa. En nuestra serie la evolución de los pacientes genotipo 3 es similar al resto de los genotipos, aunque el número es pequeño (n = 40).

P-122. COMPARACIÓN DE PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB NACIDOS EN ESPAÑA E INMIGRANTES

C. de Castro, L. González-Diéguez, C.A. Navascués, M. de Jorge Turrón, V. Cadahía, M. Varela, C. Rodríguez Escaya y M. Rodríguez

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

Introducción: La inmigración procedente de zonas con alta prevalencia de infección por VHB es un fenómeno creciente en nuestro medio.

Objetivos: Comparar las características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con infección crónica por VHB nacidos en España e inmigrantes, diagnosticados durante los últimos 15 años.

Métodos: Entre los años 2000 y 2014, 473 nuevos pacientes fueron diagnosticados de infección crónica por VHB (271 [57%] nacidos en España y 202 [43%] inmigrantes). Las principales áreas de procedencia de los inmigrantes fueron: África Subsahariana (39%), Europa del Este (25%) y Asia (19%). El diagnóstico de infección crónica por VHB y de las distintas fases de la misma se basó en los criterios universalmente aceptados. En todos los pacientes se determinaron ADN-VHB, HBeAg, antiHD, antiVHC y antiVIH. Los niveles séricos basales de HBsAg se cuantificaron en los últimos 256 (54%) y el genotipo del VHB en 229 (48%). Se recogieron prospectivamente variables demográficas, clínicas y epidemiológicas.

Resultados: La mayoría fueron varones, sin diferencias entre ambos grupos (66% vs 60%; p = 0,1). Los inmigrantes fueron más jóvenes que los nacidos en España (32 ± 10 vs 47 ± 14; p < 0,001). La transmisión intrafamiliar fue más frecuente en inmigrantes (33% vs 17%; p < 0,001), mientras que no hubo diferencias en otros mecanismos de transmisión. La frecuencia de antiHD fue mayor en inmigrantes (9% vs 3%; p = 0,01), mientras que la de antiVHC y antiVIH lo fue en nacidos en España (5% vs 2%; p = 0,08 y 7% vs 2%; p < 0,001 respectivamente). Una mayor proporción de nacidos en España era HBeAg positivo (23% vs 13%; p = 0,01), mientras que la proporción de pacientes en fase de inactividad fue mayor entre los inmigrantes (60% vs 49%; p = 0,01). Aunque la proporción de pacientes ADN-VHB positivo fue similar (82% vs 85%; p = 0,7), los niveles

de ADN-VHB entre los positivos fueron mayores en los nacidos en España ($4,5 \pm 2,3$ vs $3,7 \pm 1,9$ log UI/ml; $p = 0,02$). No hubo diferencias en los niveles de HBsAg sérico (19 ± 35 vs $15 \pm 26 \times 10^3$ UI/ml; $p = 0,2$). La presencia de genotipos A y D fue más frecuente en nacidos en España (52% vs 22%; $p < 0,001$ y 44% vs 28%; $p = 0,01$ respectivamente). Por el contrario la presencia de genotipo B, C, E o F fue más frecuente en inmigrantes (49% vs 3%; $p < 0,001$). La proporción de pacientes con cirrosis en el diagnóstico (17% vs 8%; $p = 0,01$) o que desarrollaron hepatocarcinoma (8% vs 2%; $p = 0,006$) fue mayor en nacidos en España, así como la proporción de pacientes que recibieron tratamiento antiviral (39% vs 28%; $p = 0,02$).

Conclusiones: La inmigración desde áreas de elevada prevalencia de infección crónica por VHB está cambiando el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes en nuestro medio. Los inmigrantes son más jóvenes y tienen una enfermedad hepática menos evolucionada, lo que constituye una oportunidad para iniciar tratamiento antiviral, cuando esté indicado, en fases más precoces de la misma.

P-123. IMPACTO DE LA POLIMEDICACIÓN Y LAS COMORBILIDADES EN EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL VHC EN LA ERA DE LOS TRATAMIENTOS LIBRES DE INTERFERÓN

D. João Matias, M. Jiménez Palacios, D. López Cuesta, N. Fernández Fernández, L. Monteserín Ron, N. Reyes Campos, G. Molina Arriero, L. Vaquero Ayala, P. Linares Torres y F. Jorquera Plaza

Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Introducción: Las comorbilidades de pacientes VHC hacen que la polimedición adquiera gran importancia por la posibilidad de interacciones. La recogida exhaustiva de fármacos y productos de herbolario es una estrategia obligada para planificar el tratamiento antiviral. Vigilar interacciones es indispensable para evitar efectos adversos o pérdida de eficacia.

Objetivos: Analizar variables demográficas y polimedición en población VHC tratada con antivirales de acción directa (AAD) en Hospital de León. Conocer el impacto de la polimedición en respuesta al tratamiento.

Métodos: Se analizaron los pacientes con AAD desde enero hasta noviembre 2015. Se evaluaron variables epidemiológicas, fibroscan, tratamiento antiviral, co-medición, cambios en tratamiento y efectos adversos. Se han utilizado la web de la Universidad Liverpool, la guía clínica EASL y la oficina de farmacia como ayudas para valorar interacciones. Se eligió una u otra pauta terapéutica en función de potenciales interacciones.

Resultados: En este período, hay 202 pacientes tratados. La edad media $55,8 \pm 12,61$ años, 61,4% varones. El fibroscan medio es de 16,04 KPa, son F4 48%, 17,3% F3 y 25,2% F2. El genotipo más prevalente es el 1b, 59%, seguido del 1a (29,2%), 3 (8,4%) y 4 (9,9%). 60,9% ha recibido terapia antiviral previa. Se ha utilizado sofosbuvir + ledipasvir en 39,6% (20,3% con ribavirina), la combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir en 29,7% (con ribavirina, 13,4% y sin dasabuvir, 3,5%); sofosbuvir + simeprevir 15,8%, sofosbuvir + daclatasvir 12,9%, sofosbuvir + ribavirina en restante 2%. Respecto a tratamientos concomitantes, los grupos farmacológicos más frecuentes son IB (27,2%) e IECAs/ARAI (17,8%), seguidos de antidepresivos (12,4%), antiagregantes/anticoagulantes 11,4%, antidiabéticos orales (10,9%), B-bloqueantes (8,9%), calcioantagonistas (7,4%), inmunosupresores (5%), hipolipemiantes (5%) y antipsicóticos (4%). El promedio de medicamentos utilizados por cada paciente es de 2,44 fármacos. 50,5% tomaba 3 o más fármacos, 19% de ellos más de 5, habiendo pacientes hasta

con 11 fármacos. En 7,9% se cambió o se suspendió la co-medición. La ribavirina se suspendió en 2,5% casos por anemia. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la necesidad de hacer cambios y el tipo de tratamiento antiviral ($p = 0,81$). Los efectos secundarios más frecuentes son astenia en 17,3% de los casos; cefalea 6,9%; prurito 4%; aumento transaminasas 2% y depresión 1,5%. Sin embargo, en sólo 2 ocasiones se ha tenido que suspender el tratamiento por efectos adversos, un caso de depresión con ideas de suicidio y otro por infecciones respiratorias de repetición.

Conclusiones: El grado de polifarmacia es elevado en un porcentaje significativo de nuestros pacientes. Los pacientes polimedicados deben someterse a control estricto, vigilando posibles interacciones y efectos adversos. Establecer una estrategia terapéutica en función de las potenciales interacciones, hace que el tratamiento antiviral sea seguro y bien tolerado.

P-124. EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CON SOFOSBUVIR Y SIMEPREVIR EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA VHC

J.M. Moreno Planas^a, J.R. Larrubia Marfil^b, J. Morillas Ariño^c, J.J. Sánchez Ruano^d, P. Martínez Rodenas^e, R. Patón Arenas^f, A. Lucendo Villarín^g, P. Gancedo^h, M.M. Vicente Gutiérrez^a, A. Martín-Lagos Maldonadoⁱ, T. Artaza Varasa^d, E. Martínez Alfaro^j, M. Solera Muñoz^k, I. Marañés^l, M. Montealegre Barrejón^m, E. Sanz de Villalobos^b y R. Pérez Flores^a

^aComplejo Hospitalario Universitario de Albacete, Servicio de Aparato Digestivo, Albacete. ^bHospital de Guadalajara, Servicio de Aparato Digestivo, Guadalajara. ^cHospital de Cuenca, Servicio de Aparato Digestivo, Cuenca. ^dHospital de Toledo, Servicio de Aparato Digestivo, Toledo. ^eHospital de Almansa, Sección de Aparato Digestivo, Ciudad Real. ^fHospital de Ciudad Real, Servicio de Aparato Digestivo, Ciudad Real. ^gHospital de Tomelloso, Servicio de Aparato Digestivo, Ciudad Real. ^hHospital de Puertollano, Sección de Aparato Digestivo, Ciudad Real. ⁱHospital de Manzanares, Sección de Aparato Digestivo, Ciudad Real. ^jComplejo Hospitalario Universitario de Albacete, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Albacete. ^kHospital de Almansa, Servicio de Medicina Interna, Ciudad Real. ^lHospital de Hellín, Servicio de Medicina Interna, Albacete. ^mHospital de Villarrobledo, Sección de Aparato Digestivo, Albacete.

Introducción: Hay muy pocos datos de vida real de la combinación de sofosbuvir y simeprevir para el VHC. Tampoco está claro el beneficio de la asociación de ribavirina.

Objetivos: Analizar la eficacia de la asociación de simeprevir y sofosbuvir en nuestro medio.

Métodos: Estudio multicéntrico en nuestra Comunidad Autónoma con participación de 11 hospitales.

Resultados: Comenzando en octubre de 2014, se incluyeron 188 pacientes, edad media 56 años (mediana: 55; rango: 27-83 años), 115 varones (61,2%). 114 pacientes (61%) eran genotipo 1b, 48 (25,7%) 1a, y 13 (7%) genotipo 4. El resto eran 1 sin definir o combinaciones de los previos. 123 (65,8%) eran cirróticos, 89,2% estadio A (15,4% F3; 13,8% F2). Valor medio elastografía: 20,4 Kpa (mediana: 14,2; 5,2-75 Kpa). MELD medio: 7,7 (mediana: 7; rango: 6-15). 55% eran pretratados. 23 coinfectados VIH y 9 trasplantados. La duración del tratamiento fue 12 semanas en el 94%. En 66 pacientes (35,1%) se asoció ribavirina. La carga viral basal media era 2.230.149 UI/ML (mediana: 1.390.000). Al final del seguimiento un paciente ha fallecido por un linfoma (con RVS12) y otro por un suicidio a las 8 semanas del tratamiento. 54,3% presentaron algún

efecto secundario: 78,3% considerados leves. Tres tratamientos se suspendieron antes del final (suicidio, ictericia, brote psicótico). 88% de los pacientes normalizaron las transaminasas. En los 126 pacientes con seguimiento mayor de 12 semanas tras el final del tratamiento la RVS12 es 92,1%; la RVFT es 98,8% y RVS4 98,4%. La RVS12 fue 88,9% en genotipo 1b, 97,1% genotipo 1a, y 100% en genotipo 4. Fue del 88,6% en pacientes con sofosbuvir-simeprevir y 97,8% con ribavirina. Fue del 96,2% en naïve y 89,2% en pretratados. Fue 90,2% en cirróticos y 97,1% en no cirróticos. Fue 97% en MELD = 9 y 72,7% en > 9. En el modelo de regresión la única variable que impacta de forma significativa en la RVS12 es el MELD. Los pacientes con MELD igual o menor de 9 tienen una OR de RVS12 de 3,17 sobre los que tienen un MELD superior a 9. El resto de las variables no alcanzan significación estadística.

Conclusiones: La combinación de sofosbuvir y simeprevir es muy efectiva en el manejo de los pacientes con hepatitis C. En nuestro estudio aquellos enfermos con hepatopatías menos avanzadas tuvieron una mayor probabilidad de curación.

P-125. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR HVC EN ESPAÑA: RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO CHANCE

C. Fernández^a, R. Solá^b, S. Alonso^a, N. Cañete^b, M. Casado^c, M.J. Devesa^d, M.L. Gutiérrez^a, C. López^e, I. Martín^f, M. Puertas^g, F. Sáez-Royuela^h, J. Salmerónⁱ, A. Sansó^j, M.A. Serra^k, X. Torras^l y C. de Álvaro^m

^aHospital Fundación de Alcorcón, Madrid. ^bHospital del Mar, Barcelona. ^cHospital Torrecárdenas, Almería. ^dHospital Clínico San Carlos, Madrid. ^eHospital Josep Trueta, Girona. ^fHospital Xeral Cíes, Vigo. ^gHospital Universitario Puerta Real, Cádiz. ^hHospital de Burgos, Burgos. ⁱHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^jHospital de Manacor, Mallorca. ^kHospital Clínico Universitario, Valencia. ^lHospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

^mDepartamento Médico Abbvie Spain.

Introducción: Los nuevos antivirales directos consiguen la curación de la mayoría de los pacientes con hepatitis crónica por virus C (HCC). Sin embargo, la elección de las diferentes pautas de tratamiento depende de las características de los pacientes, tratamientos previos, factores del VHC, de la severidad de la hepatopatía y de los tratamientos recibidos. Existen pocos datos del perfil clínico y socio-demográfico actual de estos pacientes.

Objetivos: Conocer las características actuales de los pacientes con HCC naïve y con fallo a un tratamiento previo.

Métodos: Estudio observacional, transversal y multicéntrico diseñado para analizar las características de los pacientes con HCC activa sin tratamiento actual, visitados de forma consecutiva y simultánea en 27 hospitales españoles. Se han recogido datos socio-demográficos y clínicos (peso, hábitos tóxicos, años de evolución, genotipo y carga viral, estadio de fibrosis y tipo de tratamiento recibido con anterioridad).

Resultados: Hasta la fecha se han analizado 537 pacientes con una edad media (DE) 56,1 (10,9) y un 56,9% sexo masculino. El 54% eran naïve y el 46% habían fracasado a tratamientos previos. Un 87% de los pre-tratados habían recibido una combinación con interferón (74% en doble terapia y 14,2% en triple terapia). Los pacientes naïve presentaban una menor carga viral (6,02 vs 6,23 log UI; p = 0,002) y una enfermedad hepática menos avanzada (F0/F1 35,6% vs 26,3% y F3/F4 43,9% vs 54,7%; p = 0,0006). Un 30,4% presentaba cirrosis (25,2% vs 36,4%; p = 0,005) (54% sin varices, 24,8% con varices y 5% descompensados). No se observaron diferencias en cuan-

to al genotipo (G1 77,8 y 82,1%; G2 1,7 y 1,6%; G3 11,8 y 6,9%; G4 4,8 y 7,7%; p = NS). Aunque el subtipo 1b era el más frecuente (50,4%), los pacientes naïve con genotipo 1 presentaban con mayor frecuencia el subtipo 1a (27,7 vs 17,4%; p = 0,0007). La duración de la enfermedad desde el diagnóstico resultó inferior en los pacientes naïve (10 vs 13,7 años; p = 0,003).

Conclusiones: Los pacientes con HCC que reciben atención especializada en nuestro país son predominantemente mayores de 40 años y con genotipo 1. La mitad de ellos tienen fibrosis avanzada o cirrosis y fracaso a un tratamiento previo. Estos últimos, presentan estadios más avanzados de la hepatopatía y evolución más prolongada. Estos datos pueden facilitar el diseño de políticas de cribado y estrategias de erradicación del VHC en nuestro medio.

P-126. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C (HCC) CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) EN LA PROVINCIA DE TARRAGONA

D. Portilla^a, C. Cardona^b, S. Blanch^c, S. Montoliu^a, M. Villar^b, C. Zugasti^d, X. Cervantes^c, G. Castells^e, F. Cañete^a, R. Calderón^b, J. Giné^b y J.C. Quer^a

^aHospital Joan XXIII, Tarragona. ^bHospital Verge de la Cinta, Tortosa. ^cHospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona. ^dHospital del Vendrell, Tarragona. ^eHospital Pius de Valls, Tarragona.

Introducción: El tratamiento de la HCC con los nuevos AAD, presenta altas tasas de eficacia, baja toxicidad y menor porcentaje de efectos adversos que el tratamiento con los AAD de primera generación.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con AAD en práctica clínica habitual.

Métodos: Estudio descriptivo en una cohorte de pacientes con HCC tratados con AAD en 5 centros hospitalarios. Se evaluaron características clínicas, respuesta virológica, aparición de efectos adversos (EA) y manejo de los mismos.

Resultados: Se incluyeron 165 pacientes con edad media de 57,2 ± 10,07 años, 96 (58%) varones, 127 (77%) infectados por el genotipo 1, 65 (40%) naïve y 100 (60%) previamente tratados. El 71% (113) presentaban fibrosis avanzada (F3-F4), siendo el 91% (103) Child A. Se trataron con las siguientes combinaciones (\pm ribavirina): 82 (49,7%) sofosbuvir/simeprevir, 31 (18,8%) sofosbuvir/ledipasvir, > 28 (17%) ombitasvir/patitaprevir/ritonavir \pm dasabuvir, 2 (7,3%) sofosbuvir/daclatasvir, 11 (6,6%) sofosbuvir/ribavirina y 1 (0,6%) simeprevir/daclatasvir. Eficacia: 128 (77%) pacientes han finalizado el tratamiento (FT), presentando respuesta (RFT) 127 (99%); 29 (22%) tienen seguimiento en semana 12 postratamiento, presentando todos menos uno, respuesta viral sostenida (RVS12 96%); 99 pacientes con RFT restan pendientes de RVS12. Como EA relevantes destaca la aparición de ascitis en 5 pacientes, infecciones en 6 y encefalopatía hepática en 3. 77 (46,7%) presentaron anemia (5 Hb < 8 g/dL), siendo necesaria la administración de EPO en 12 y transfusión en 5 pacientes. 3 pacientes precisaron hospitalización por EA graves: Insuficiencia cardíaca en contexto de anemia, absceso perianal que precisó drenaje quirúrgico, exitus por fallo hepático agudo sobre crónico.

Conclusiones: 1. La eficacia de los AAD es muy elevada, presentando en nuestra serie una tasa de RFT 99% y RVS 96%. Sólo un paciente tuvo que suspender el tratamiento por ausencia de respuesta, sin poder comprobar la falta de adherencia al mismo. 2. Los EA son poco frecuentes y habitualmente leves, sin precisar la retirada del tratamiento. La tasa de EA graves fue del 1,8% en nuestra serie.

Miscelánea

P-127. ESTUDIO PROTEÓMICO DEL HEPATOBLASTOMA: IDENTIFICACIÓN DE UNA FIRMA PRONÓSTICA QUE MEJORA LA ACTUAL ESTRATIFICACIÓN CLÍNICA

M. Simón^a, M. Azkargorta^b, L. Guerra^c, L. Nonell^d, M. López Santamaría^e, M. Garrido^f, D. Plaza^g, F. Hernández^e, M. Mendiola^c, M.A. Buendia^h, F. Elortza^b, R. Bartolíⁱ, I. Ojanguren^j, R. Planas^k, M.R. Sarrià^l, M. Sala^{a,k} y C. Armengol^m

^aChildhood Liver Oncology Group (c-LOG), Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), CIBEREHD, Badalona, Barcelona. ^bCIC bioGUNE, Unidad de Proteómica, Derio, Vizcaya. ^cAnatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^dServicio de Análisis de Microarrays (SAM), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona. ^eCirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^fAnatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^gOncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^hCentre Hepatobilial Paul Brousse, Villejuif, Francia. ⁱInstituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Barcelona, CIBEREHD. ^jServicio de Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^kServicio de Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, CIBEREHD, Badalona, Barcelona. ^lGrupo de Investigación en Inmunidad Innata, IGTP, CIBEREHD, Badalona. ^mChildhood Liver Oncology Group (c-LOG), Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Barcelona.

Introducción: El hepatoblastoma (HB) es el tumor de hígado más frecuente en la infancia. El tratamiento curativo es posible combinando quimioterapia y cirugía. No obstante, un 20% de los pacientes no sobrevive a la enfermedad y los supervivientes pueden sufrir secuelas permanentes. Actualmente, la clasificación de los pacientes se basa solamente en criterios clínicos y patológicos. El objetivo de este estudio es identificar biomarcadores pronóstico a nivel proteico de las 2 subclases de HB (C1 y C2) identificadas previamente (Cairo-Armengol et al, Cancer Cell, 2008) que ayuden a una mejor estratificación y manejo clínico de los pacientes con HB.

Métodos: Un total de 122 pacientes pediátricos con HB (promedio edad: 2,2 años, rango AFP suero: 150-7.627.330 ng/mL; 19 con metástasis; promedio seguimiento: 64,8 meses; 16 muertos por la enfermedad) se incluyeron en el estudio. Dieciséis tumores, previamente clasificados en C1 (n = 11) y C2 (n = 5) y 8 muestras de hígado no tumoral (NT), se analizaron mediante dos técnicas proteómicas complementarias: Electroforesis Bidimensional con Fluorescencia (2D-DIGE) y espectrometría de masas sin marcaje (Label-Free nLC MS/MS o LF). Los biomarcadores pronóstico se identificaron comparando el perfil proteómico de los subtipos tumorales C1 y C2 así como con el del NT y la validación se realizó mediante Western Blot (WB) e immunohistoquímica (IHQ) en una serie independiente de 106 pacientes. A partir de los datos de expresión proteica juntamente con los datos transcriptómicos previamente publicados, se realizó un análisis de vías de señalización con el programa informático Ingenuity Pathway Analysis (IPA).

Resultados: Se seleccionaron 8 biomarcadores (FC \pm 2, p-valor < 0,01) de un total de 411 proteínas diferencialmente expresadas entre las subclases C1, C2 y las muestras de NT (p < 0,05). Los cambios de expresión (sobre o infra-expresión) de 3 de estos biomarcadores se confirmaron por WB e IHQ, observándose una fuerte asociación con la supervivencia libre de enfermedad (EFS) (log-rank < 0,05). Además, se observó que la combinación de los 3 biomarcadores mejoraba la predicción pronóstica de la actual clasificación clínica (log-rank = 0,013). El análisis IPA reveló una

desregulación significativa de las vías de señalización relacionadas con PI3K/Akt, ILK, 14-3-3, Rho, HIPPO, PAK, Integrina y EIF2.

Conclusiones: Mediante un estudio proteómico, hemos identificado una firma pronóstica de 3 proteínas, fácilmente aplicable a la práctica clínica, que podría ser una buena herramienta para mejorar la actual estratificación clínica, y en consecuencia, la supervivencia de los pacientes pediátricos con cáncer de hígado.

P-128. HISTORIA NATURAL DE LAS VARICES GASTROESOFÁGICAS EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PORTAL NO CIRRÓTICA Y NO TUMORAL

F. Turón^a, C. Noronha Ferreira^a, S. Seijo^a, A. Baiges^a, A. Plessier^b, G. Silva-Junior^a, J. Bosch^{a,c}, V. Hernández-Gea^{a,c}, D. Valla^b y J.C. García-Pagán^{a,c}

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

^bService d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, Francia. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción y objetivos: En los pacientes con trombosis venosa portal no cirrótica y no tumoral (TP), actualmente se recomienda la misma estrategia de vigilancia endoscópica y manejo de las varices esofágicas que en los pacientes con cirrosis hepática. No obstante, la eficacia de esta estrategia no ha sido evaluada. El objetivo de este estudio es describir y evaluar la historia natural de las varices gastroesofágicas en una cohorte de pacientes con TP crónica.

Métodos: Se han incluido 178 pacientes con TP crónica registrados en dos centros de referencia para enfermedades vasculares hepáticas seguidos prospectivamente. Se ha evaluado la aparición de varices, su crecimiento, la incidencia de hemorragia digestiva por hipertensión portal y su pronóstico.

Resultados: El seguimiento medio fue de 49 meses (1-598). La hemorragia digestiva por varices fue la manifestación inicial en 27 pacientes (15%). En los 151 pacientes restantes, la endoscopia basal mostró: ausencia de varices en 52 (34%), varices esofágicas (VE) pequeñas en 28 (19%), VE grandes en 60 (40%) y varices gástricas sin VE grandes en 11 (7%). La presencia de ascitis y esplenomegalia fueron factores predictores independientes de la presencia de varices. En los pacientes sin varices, la probabilidad actuarial de aparición de varices fue de 2% al año y de 22% a los 3 y 5 años. En aquellos pacientes con VE pequeñas, la probabilidad actuarial de crecimiento de las varices fue de 13, 40 y 54% a 1,3 y 5 años respectivamente. En los pacientes con VE grandes en profilaxis primaria, la probabilidad de tener una hemorragia variceal fue de 9, 20 y 32% a 1, 3 y 5 años respectivamente. Durante el seguimiento 9 (5%) pacientes fallecieron, sólo uno de ellos por hemorragia variceal.

Conclusiones: La historia natural de las varices en la TP crónica no cirrótica es similar a la de la cirrosis hepática y se recomienda seguir la misma estrategia de seguimiento y tratamiento.

P-129. UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA CUANTITATIVA POR ONDA DE CIZALLAMIENTO TIPO ARFI PARA PREDECIR LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA

J. Santiago García^a, E. Llop Herrera^{a,b}, T. Fontanilla Echeveste^a, C. Bernardo García^a, J. de la Revilla Negro^a, F. Pons Renedo^a, N. Fernández Puga^a, J. Minaya Bernedo^a, J.L. Martínez Porras^a, M. Trapero Marugán^a, C. Fernández Carrillo^a, M. Hernández Conde^a, C. Perelló^a y J.L. Calleja Panero^{a,b}

^aHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

^bHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Servicio de Digestivo, Hepatología, IDIPHIM, CIBERehd. Madrid.

Objetivos: La hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) es un marcador pronóstico en pacientes con cirrosis hepática. El gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es el patrón oro para su diagnóstico, sin embargo, se trata de una técnica invasiva. La elastografía cuantitativa tipo ARFI hepático y esplénico ha sido propuesta como alternativa no invasiva para determinar la presencia de hipertensión portal. Nuestro objetivo fue establecer la correlación entre el GPVH y el ARFI hepático y esplénico y objetivar los puntos de corte capaces de predecir HTPCS.

Métodos: Estudio longitudinal prospectivo realizado en un Hospital Universitario. Se realizó medición de la velocidad de cizallamiento mediante técnica ARFI hepático y esplénico a todos los pacientes remitidos a nuestra unidad para medición del GPVH. Se recogieron características clínicas, analíticas y radiológicas básicas.

Resultados: Desde marzo de 2011 a junio de 2015 se incluyeron 54 pacientes consecutivos con cirrosis hepática. La edad media fue 55 años (DE 10) con predominio de sexo masculino (69,1%) y etiología más frecuente VHC (54,3%). AST 71 (DE 49) U/L, ALT 60 (DE 50) U/L, BB 1,6 (DE 1,5) mg/dl, albúmina 3,8 (DE 0,6) g/dl, AP 78 (DE 15), plaquetas 116×10^3 (DE 57)/mm³, diámetro esplénico 14 (DE 3,2) cm y elastografía de transición 27,9 (DE 16,5). El 76,4% de nuestros pacientes presentaron HTPCS. El GPVH medio fue 15,1 (DE 6,1) mmHg y el ARFI hepático y esplénico medios fueron 2,6 m/s (DE 0,7) y 3,1 m/s (DE 0,5) respectivamente. Todos los pacientes tenían realizado ARFI hepático y 44 esplénico. El GPVH mostró mala correlación con el ARFI hepático ($r = 0,226$; $p = 0,1$) y una correlación moderada con el ARFI esplénico ($r = 0,5$; $p = 0,001$). El AUCROC para predecir HTPCS de ARFI esplénico fue 0,8. Un punto de corte de ARFI esplénico = 3,2 m/s presentó una elevada especificidad (100%) y un VPP elevado (100%) para el diagnóstico de HTPCS pero una baja sensibilidad (55%). Un punto de corte = 2,7 m/s presentó una elevada sensibilidad (81%) pero baja especificidad (43%), sin embargo el VPN fue bajo (30%). En nuestra cohorte 17 pacientes presentaron un ARFI esplénico = 3,2 m/s y todos ellos tenían HTPCS, 10 pacientes presentaron un ARFI esplénico < 2,7 m/s, 7 con HTPCS y 17 pacientes presentaron un ARFI esplénico 2,7-3,2, 13 con HTPCS.

Conclusiones: Se ha confirmado la existencia de una moderada correlación entre los valores de velocidad de cizallamiento obtenidas mediante ARFI esplénico con el GPVH siendo mala la correlación entre el ARFI hepático y el GPVH. El punto de corte de ARFI esplénico = 3,2 m/s predice adecuadamente la presencia de HTPCS, sin embargo, puntos de corte más bajos (< 2,7 m/s o valores entre 2,7-3,2 m/s) no son capaces de descartarla adecuadamente y se englobarían de forma conjunta en una 'zona gris'.

P-130. LA INFLUENCIA DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS Y LOS FACTORES DEL PACIENTE EN EL INICIO DIFERIDO DE LOS SÍNTOMAS. ANÁLISIS DE UNA COHORTE INCLUIDA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE HEPATOTOXICIDAD

A. González-Jiménez^a, A. Suzuki^b, C. Stephens^a, M. Chen^c, I. Medina-Cáliz^a, M. Robles-Díaz^a, M. Prieto^d, G. Soriano^e, E. Montané^f, A. Aldea^g, R.J. Andrade^a y M.I. Lucena^a

^aIBIMA, Hospital Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. ^bUAMS- University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, EEUU. ^cNTCR National Center for Toxicological research, Division of Bioinformatics, Food and Drug Administration, AR, EEUU.

^dHospital Universitario y Politécnico La Fe, Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, CIBERehd, Valencia.

^eHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Servicio de

Gastroenterología, Universidad de Barcelona. ^fHospital Germans Trias i Pujol, Servicio de Farmacología, Badalona, Barcelona.

^gHospital Universitario de Canarias, Departamento de Farmacología, Canarias.

Introducción: La mayoría de los pacientes afectados de daño hepático inducido por fármacos (DILI), desarrollan los síntomas mientras permanecen en tratamiento con el fármaco responsable de la reacción, no obstante en una minoría de pacientes, las manifestaciones de DILI aparecen después de la finalización del tratamiento. La razón que subyace tras este retraso en la aparición de los síntomas permanece en la oscuridad. Por ello nuestro objetivo es analizar cómo influyen las propiedades farmacológicas y los factores de huésped en esta aparición diferida de los síntomas.

Métodos: Los casos de DILI provenientes del registro Español DILI fueron clasificados como Inicio diferido (IDF) o inicio no diferido (INDF) en función de la relación temporal entre la primera manifestación de DILI y la finalización del tratamiento. Entre ambos grupos se analizaron las diferencias en las propiedades fisicoquímicas del fármaco y los factores propios del huésped. Para este estudio se analizaron por separado los casos imputados a Amoxicilina clavulánico (AC) debido a su enorme peso relativo en uno de los grupos.

Resultados: Un total de 654 casos fueron analizados, 146 (22%) mostraron inicio diferido (IDF) entre 2 y 82 días después de finalizar el tratamiento. 62% de los casos de IDF y 14% de los casos INDIF fueron imputados a amoxicilina-clavulánico (AC). Excluyendo los casos AC, se observó que los casos IDF tenían una menor duración del tratamiento (mediana: 11 vs 44 días, $p = 0,0003$) y mayor dosis diaria (media: 300 vs 200 mg, $p = 0,0143$). En relación a las manifestación clínicas eosinofilia fue más prevalente en los casos IDF (31% vs 20%, $p = 0,0450$), mientras que los autoanticuerpos positivos fueron más comunes en los casos INDIF (25% vs 12%, $p = 0,0463$). Además los casos INDIF tuvieron mayor incidencia en paciente con enfermedades crónicas de base (81% vs 64%, $p = 0,0034$). En un análisis multivariante, la ausencia de enfermedades de base (OR: 2,7, IC95%: 1,4-5,0, $p = 0,0022$) y la dosis diaria (OR: 0,066, IC95%: 0,009-0,50, $p = 0,0104$), fueron identificados como predictores independientes. En la segunda parte del análisis comparamos 34 fármacos asociados con IDF frente a un total de 65 drogas no relacionadas con INDIF. Una alta proporción de fármacos con IDF fueron excretados sin metabolizar frente a los INDIF (21% vs 7%, $p = 0,0064$).

Conclusiones: Este estudio mostró que el inicio diferido de los síntomas se presenta principalmente en pacientes que consumen fármacos de mayores dosis y que poseen una menor presencia de enfermedades de base. Los casos con inicio diferido manifiestan más frecuentemente eosinofilia y poseen una menor frecuencia de autoanticuerpos positivos. El hecho de que fármacos con bajo metabolismo hepático estén más asociadas con inicio diferido sugiere la existencia de un mecanismo extra hepático, que jugaría un rol el inicio diferido de los síntomas.

Financiación: AEMPS, P10-CTS-6470, PI12/00378, PI12-00620, AC-0073-2013, CIBERehd-ISCI.

P-131. EFECTO DE LA CARDIOTROFINA 1 EN LA ESTIMULACIÓN DE LA HIPERTROFIA CONTRALATERAL TRAS EMBOLIZACIÓN DE VENA PORTA (EVP)

M. Iñarrairaegui^a, E. Santa María^b, J.I. Bilbao^c, M. Páramo^d, A. Benito^c, J.I. Herrero^a, J. Quiroga^a y B. Sangro^a

^aUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, CIBERehd, IDISNA, Pamplona. ^bUnidad de Hepatología, Centro de Investigación Médica Aplicada, CIMA, CIBERehd, Pamplona.

^cRadiología, Clínica Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona.

^dRadiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Tabla P-131.

Grupo	Peso lóbulo caudal al sacrificio (g)	Peso lóbulos craneales al sacrificio (g)	Incremento volumen lóbulo caudal	Disminución volumen lóbulos craneales	Flujo porta craneal al sacrificio		
					Ausente	Parcial	Normal
1 (n = 5)	42	45	221%	35%	4	0	1
2 (n = 5)	36	45	80%	31%	0	5	0
3 (n = 5)	24	60	66%	16%	0	1	3
4 (n = 5)	32	51	102%	38%	1	3	1

Introducción: La embolización de la vena porta (EVP) es la técnica de elección para el rescate quirúrgico en pacientes con insuficiente remanente hepático. Datos previos sugieren que cardiotrofina 1 (CT1) interviene en la regeneración hepática tras hepatectomía en ratas.

Objetivos: Estudiar en modelos animales el efecto de la CT1 sobre la hipertrofia contralateral tras EVP de lóbulos craneales.

Métodos: Se utilizaron conejos New Zealand de 3 kg de peso. Tras cateterización portal, se embolizaron los lóbulos craneales hepáticos con partículas de PVA 300-500 μ y colocación de 2 micro-coils, confirmándose la ausencia de flujo mediante portografía en todos los animales. Se trataron 4 grupos de 5 animales: un grupo control (G1) y tres tratados con CT1 humana a dosis de 50 μ g/kg en tres pautas diferentes: 18 horas antes de la EVP (G2), inmediatamente después (G3) y 18 horas antes e inmediatamente después (G4). Se sacrificaron los animales a los 20 días de la EVP. Se estudió el flujo portal mediante portografía antes del sacrificio; los volúmenes de los lóbulos hepáticos antes y al sacrificio y peso de los lóbulos al sacrificio; transaminasas antes y a 3, 7 y 20 días.

Resultados: La tabla muestra que los animales que reciben CT1 hipertrofian menos que los controles ($p = 0,01$) y presentan en mayor proporción repermeabilización del flujo craneal ($p = 0,05$). La hipertrofia incrementa proporcionalmente al grado de permeabilidad del flujo craneal (35% en flujo normal, 83% en repermeabilización parcial y 259% en flujo ausente, $p < 0,001$). Las transaminasas en tiempos precoces (7 días) variaron según el grado de oclusión portal (GOT: 12 U/L en flujo normal, 24 U/L en repermeabilización parcial y 35 U/L en flujo ausente, $p = 0,04$).

Conclusiones: La administración de CT1 no incrementa la hipertrofia contralateral en este modelo animal de EVP. Esta ausencia de efecto puede ser secundaria a la repermeabilización de los segmentos embolizados en los animales tratados con CT-1.

P-132. FACTORES PREDICTIVOS DE CRONICIDAD TRAS UN EPISODIO DE HEPATOTOXICIDAD AGUDA

M. Robles-Díaz^a, I. Medina-Cáliz^a, B. García-Muñoz^a, C. Stephens^a, A. Ortega-Alonso^a, M. García-Cortes^a, A. González-Jiménez^a, I. Moreno^a, J.A. Sanabria-Cabrera^a, M. Slim^a, R. Sanjuán-Jiménez^a, M.C. Fernández^b, G. Peláez^b, M. Romero-Gómez^c, J.M. Navarro^d, R. Planas^e, H. Hallal^f, S. Blanco^g, G. Soriano^h, E.M. Románⁱ, E. Gómez-Domínguez^j, A. Castiella^j, E.M. Zapata^j, M. Jiménez-Pérez^k, J.M. Moreno^l, A. Aldea-Perona^m, M. Hernández-Guerraⁿ, M. Prietoⁿ, M.E. Zoubek^a, N. Kaplowitz^o, M.I. Lucena^a y R.J. Andrade^a

^aIBIMA, Hospital Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^bHospital de Torrecardenas, Almería. ^cUCM Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, Centro de Investigación Biomédica en Red, área Enfermedades Hepáticas

y Digestivas (CIBERehd). Sevilla. ^dHospital Costa del Sol, Marbella, Málaga. ^eHospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona, Barcelona. ^fHospital Morales Meseguer, Murcia. ^gHospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya. ^hHospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ⁱHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^jHospital de Mendaro, Guipúzcoa. ^kIBIMA, Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga. ^lComplejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. ^mHospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife. ⁿHospital Universitario de Canarias, Servicio de Aparato Digestivo, Tenerife. ^oHospital La Fe-CIBERehd, Valencia. ^pUSC Research Center for Liver Diseases, Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, EEUU.

Objetivos: El daño hepático inducido por fármacos (DILI) puede cronificarse. Hemos observado que el mejor punto de corte para definir cronicidad en DILI es de un año, es decir, un episodio de DILI que no se ha resuelto en este tiempo puede considerarse crónico. Han sido identificados como factores de riesgo la edad avanzada, dislipemia y gravedad del episodio agudo. Nuestro objetivo es identificar los factores predictivos de cronicidad tras un episodio de DILI agudo.

Métodos: Se analizaron 298 de los 850 pacientes incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad. Criterios de inclusión: ausencia de patología hepática subyacente, patologías sistémicas que pudieran afectar al hígado y seguimiento hasta la resolución del episodio o, de lo contrario, un mínimo de seguimiento de un año. La cronicidad fue definida como alteración del perfil hepático, pruebas de imagen o histología compatible con daño hepático crónico, un año después del inicio del episodio de DILI. Veinticinco de los 298 pacientes (8%) desarrollaron daño crónico. Se han realizado curvas ROC para determinar el punto de corte en parámetros del perfil hepático con mayor sensibilidad y especificidad para predecir cronicidad.

Resultados: Teniendo en cuenta que hemos identificado como factor de riesgo de cronicidad la dislipemia, se analizó el perfil lipídico de los pacientes dislipémicos (LDL, HDL, colesterol total y triglicéridos) durante el seguimiento. En el grupo de pacientes con dislipemia que desarrollaron cronicidad ($n = 11$) 8 estaban en tratamiento con estatinas y 3 con fibratos. En el grupo de agudos ($n = 36$), 22 y 3 pacientes, respectivamente. No se encontraron diferencias entre el grupo de agudos y crónicos en los parámetros analizados. En este mismo periodo se analizaron los parámetros bioquímicos del perfil hepático y se observó que los valores de la mediana de la FA, ALT y BT eran más elevados en el grupo de casos crónicos que en los agudos. Se analizaron varios períodos de tiempo para buscar posibles diferencias en los valores analíticos entre los dos grupos. Se encontraron diferencias significativas en el periodo de 30 a 60 días desde el inicio del episodio (segundo mes) en la FA y la BT entre los grupos. Se realizó una curva ROC en la cual el punto de corte de 1,1 xLSN de FA y 2,8 xLSN de BT eran los valores con un

área bajo la curva (AUC) mayor para predecir cronicidad, con una sensibilidad del 83% y del 75% y una especificidad del 87% y del 93%, respectivamente, ($p < 0,001$).

Conclusiones: El control metabólico del perfil lipídico de los pacientes dislipémicos tras un episodio de DILI no parece influir en el desarrollo de cronicidad. Los valores séricos de FA y BT en el segundo mes tras el inicio del episodio de DILI pueden ser de gran utilidad en la predicción de cronicidad en DILI en la práctica clínica.

Financiación: AEMPS, Fondo de Investigación Sanitaria (PI12-00620, AC-0073-2013), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), CIBERehd-ISCIII.

P-133. EL COCIENTE ASAT/ALAT Y LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNAS TOTALES IDENTIFICAN A LOS PACIENTES CON HEPATITIS FULMINANTE DE ETIOLOGÍA AUTOINMUNE

A. Reig, V. Prado, H. Uchima, A. Mas y A. Parés

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

Introducción y objetivos: La incidencia de hepatitis autoinmune ha aumentado en los últimos años, pero las características y curso clínico de la forma fulminante de hepatitis autoinmune (HAIF) es poco conocida. Las manifestaciones clínicas y el grado de insuficiencia hepática pueden ser similares en las diferentes etiologías. Por otra parte, el diagnóstico precoz de la etiología de hepatitis fulminante tiene implicaciones terapéuticas y podría tener interés para mejorar el pronóstico. Por estas razones, el objetivo de este estudio ha sido analizar la incidencia y determinar si existen características diferenciales de presentación de la hepatitis fulminante de etiología autoinmune.

Métodos: 77 pacientes (58% mujeres; edad 41 ± 2 años) diagnosticados de hepatitis fulminante entre los años 2003 y 2013. Se evaluó la presentación, y las características demográficas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas de todos los casos. Según la etiología se dividieron en víricas, tóxicas, HAIF y miscelánea (enfermedad de Wilson, asociadas a embarazo, isquémicas e idiopáticas). Se analizó la incidencia de las distintas etiologías según el período de diagnóstico dividiéndolos en 3 grupos de igual extensión temporal.

Resultados: 17 pacientes (22%) tenían una etiología autoinmune, 28 (36%) tóxica, 18 (23%) vírica y 13 (17%) miscelánea. La incidencia de HAIF aumentó de forma progresiva a lo largo del período de estudio siendo 16%, 20% y 33%, respectivamente. La edad y el género femenino fue similar en todas las causas de hepatitis fulminante, excepto en la de etiología vírica (25% mujeres, $p = 0,02$; edad 36 ± 3 años, $p < 0,05$). La clínica de presentación fue similar en las distintas etiologías, pero la duración de los síntomas hasta el diagnóstico del fallo hepático agudo grave fue más prolongado en los pacientes con HAIF (48 ± 16 vs $17,2 \pm 7,4$ días, $p < 0,01$). Asimismo, en estos pacientes se detectó con mayor frecuencia que habían tomado fármacos en comparación a las causas no tóxicas de hepatitis fulminante (60% vs 20%, $p < 0,03$). Se observó que los pacientes con HAIF tenían un índice AST/ALT superior a 1 y unos niveles de proteínas totales superiores a 50 g/L, significativamente más frecuentes que los pacientes con hepatitis fulminante del resto de etiologías (AST/ALT > 1 OR: 5,17, IC95% 1,6-16,8, $p < 0,01$; proteínas = 50 g/L OR: 6,1, IC95% 1,6-23,5, $p < 0,002$). La combinación de estas dos variables (AST/ALT > 1 y proteínas totales = 50 g/L) mostró una elevada asociación con la etiología autoinmune (OR: 12,9, IC95% (3,6-46,4), $p = 0,001$). El pronóstico de la HAIF fue similar al resto de etiologías, con una supervivencia del 76%, aunque la mayoría fueron trasplantados (70%).

Conclusiones: Se ha observado una incidencia creciente de hepatitis fulminante de etiología autoinmune. Se establece un índice

bioquímico que podría tener interés en el diagnóstico etiológico precoz de las hepatitis fulminantes.

P-134. COMORBILIDADES, COMEDICACIÓN Y POTENCIALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA: IMPLICACIONES EN LA ADECUADA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

A. Sicras^a, V. Ferrer^a, R. Navarro^b y M. Sáez-Zafra^c

^aCAP Vicenç Papaciet, La Roca del Vallès, Barcelona.

^bDocumentación Médica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^cGRECS, Universitat de Girona, Girona.

Introducción y objetivos: Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) han supuesto importantes beneficios para la salud, sin embargo existe el riesgo potencial de interacciones farmacológicas (IF). Se evaluaron los datos demográficos, la prevalencia de comorbilidades y comedicación así como el potencial de IF con los AAD por rangos de edad en los pacientes con hepatitis C crónica (HCC) en un ámbito poblacional español.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes con HCC ≥ 18 años, incluidos en una base de datos electrónica, con un mínimo de 12 meses de seguimiento activo (≥ 2 visitas) entre los años 2010-13. Las comorbilidades fueron analizadas con la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP-2) y se agregaron mediante el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y el índice por utilización de bandas de recursos (BUR). La comedicación se clasificó por el sistema ATC. Las IF potenciales con los AAD se evaluaron con la web: <http://www.hep-druginteractions.org/>. El análisis se realizó por grupos de edad.

Resultados: Se incluyeron 1.055 pacientes con HCC con la siguiente distribución etaria: 18-44 (19%), 45-64 (43%), 65-74 (10%) y ≥ 75 años (18%). El ICC y el BUR se incrementaron con la edad ($p < 0,001$). Las comorbilidades más comunes por edad fueron: dolor e hipertensión en > 74 años; hipertensión y dislipemia en 65-74 años; tabaco y dislipemia en < 64 años. En todos los grupos de edad los fármacos antinefrofícos (68%) y del SNC (67%) fueron los más comunes. Los antiácidos, ansiolíticos y analgésicos fueron los más comunes en > 44 años. El promedio de fármacos empleado fue de 2,9 (DE 1,7) paciente/año. El 62% de las medicaciones concomitantes presentaron potencial IF estando en un 20% de los casos contraindicada (v. tabla en pág. siguiente).

Conclusiones: La infección por el VHC se asocia a una gran comorbilidad y uso de comedicación, que incrementan con la edad. Dado el alto potencial de IF es muy recomendable la selección cuidadosa del AAD en la HCC.

P-135. COMORBILIDADES, CONSUMO DE RECURSOS Y COSTES SANITARIOS EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

A. Sicras^a, V. Ferrer^a, R. Navarro^b y M. Sáez-Zafra^c

^aCAP Vicenç Papaciet, La Roca del Vallès, Barcelona.

^bDocumentación Médica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^cGRECS, Universitat de Girona, Girona.

Objetivos: Evaluar la comorbilidad, el uso de recursos y los costes sanitarios de los pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis C (VHC) en un ámbito poblacional español.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes portadores crónicos del VHC ≥ 18 años, incluidos en una base de datos electrónica, con un mínimo de 12 meses de seguimiento activo ($= 2$ visitas) entre los años 2010-13. Las variables principales consistieron en la comorbilidad general y específica mediante el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y el índice por utilización de bandas de recursos (BUR), el uso de los recursos y los costes sanitarios

Tabla P-134. Datos demográficos, comorbilidades y medicación concomitante para todos los pacientes y por grupos de edad

Grupos de edad/Nº de pacientes, %	18-44 años (n = 203)	45-64 años (n = 458)	65-74 años (n = 210)	≥ 75 años (n = 184)	Total
Datos demográficos					
Edad promedio (DE), años	37,8 (4,7)	53,5 (5,8)	69,4 (2,9)	78,1 (2,6)	57,9 (14,4)
Género (hombres)	64,5%	63,8%	43,3%	39,1%	56%
Comorbilidades					
Índice de Charlson, promedio	0,4 (1)	0,9 (1,4)	1,6 (1,1)	2,4 (1,1)	1,5 (1,3)
BUR, promedio	2,5 (0,8)	3,0 (0,8)	3,4 (0,7)	3,7 (0,8)	3,1 (0,9)
Comorbilidades por clase (≥ 20% del total)					
Hipertensión	13,3%	28,4%	65,2%	70,1%	40%
Dislipemia	28,1%	39,3%	51,0%	44,0%	40%
Dolor	19,2%	29,3%	45,7%	72,3%	38%
Fumador activo	36,9%	40,0%	9,5%	6,0%	27%
Eventos cardiovasculares	3,4%	12,0%	49,0%	52,7%	25%
Alcoholismo	18,7%	23,8%	26,7%	31,5%	25%
Depresión	4,4%	19,0%	35,2%	43,5%	24%
Adicciones	16,3%	21,0%	24,8%	27,2%	22%
Obesidad	8,4%	21,4%	33,8%	18,5%	21%
Diabetes mellitus	3,9%	16,2%	27,6%	36,4%	20%
Comedición					
Promedio de fármacos	1,7 (1,3)	2,4 (1,4)	3,4 (1,3)	4,2 (1,4)	2,9 (1,7)
1	45,2%	40,2%	25,8%	13,6%	38%
2	44,2%	42,3%	36,2%	34,3%	43%
≥ 3	10,6%	17,5%	38,0%	52,1%	18%
Grupos terapéuticos (≥ 20% del total)					
A02. Antiácidos, fármacos para úlcera péptica	25,2%	56,2%	63,3%	83,3%	55%
N02. Analgésicos	46,7%	45,1%	61,5%	58,9%	51%
J01. Antibióticos de uso sistémico	40,0%	44,3%	52,2%	64,4%	47%
N05. Psicolépticos-ansiolíticos	30,0%	45,3%	52,3%	65,6%	45%
M01. Antiinflamatorios y antirreumáticos	38,1%	42,9%	50,9%	56,8%	43%
N06. Psicoanalépticos-antidepresivos	24,4%	36,0%	38,3%	42,2%	35%
C09. Agentes contra sistema renina-angiotensina	5,2%	22,5%	50,6%	61,1%	30%
R03. Antiasmáticos	17,0%	21,3%	30,2%	35,6%	24%
C10. Agentes reductores de lípidos séricos	3,7%	20,2%	40,7%	24,4%	22%
C03. Diuréticos	9,9%	20,4%	36,4%	47,8%	21%
Interacciones farmacológicas					
Contraindicados	12,3%	22,1%	25,4%	30,7%	62%
Interacciones potenciales	31,1%	62,5%	74,2%	83,2%	20%

(costes médicos directos e indirectos, por pérdida de productividad valorada mediante Eurostat y Eurofund). Se diferenciaron dos grupos de estudio en función de la presencia/ausencia de cirrosis hepática. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante modelos de regresión y ANCOVA, $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 1.055 pacientes con una media de edad de 57,9 años, 55,5% hombres. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la inclusión en el análisis fue de 18,1 años, y un 7,5% falleció. La cirrosis se asoció con eventos cardiovasculares-odds ratio (OR = 3,8), fallo orgánico (OR = 2,2), alcoholismo (OR = 2,1),

Tabla P-135. Distribución de los costes corregidos directos e indirectos, totales y por grupos de estudio (en 2014 EUR)

Poblaciones, nº de pacientes, %	Sin cirrosis (n = 863, 81,8%)	Cirróticos (n = 192, 18,2%)	Total (n = 1.055, 100%)	p
Comorbilidades				
Índice de comorbilidad de Charlson				
Promedio (DE)	1,3 (1,1)	2,3 (1,3)	1,5 (1,3)	< 0,001
Con > 3 comorbilidades	9,6%	54,7%	17,8%	< 0,001
Comorbilidades valoradas mediante BUR				
Promedio (DE)	3,0 (0,9)	3,4 (0,8)	3,1 (0,9)	< 0,001
Con BUR alto o muy alto	29,4%	43,8%	32,0%	
Costes anuales ajustados por paciente*				
Costes médicos directos (IC95%)	1.965 (1.783-2.146)	3.780 (3.381-4.177)	1.815	< 0,001
Costes en Atención Primaria (IC95%)	1.141 (1.064-1.218)	1.589 (1.420-1.758)	448	< 0,001
Costes en Atención Especializada (IC95%)	824 (680-968)	2.190 (1.875-2.505)	1.366	< 0,001
Costes indirectos (pérdida de productividad) (IC95%)	246 (162-555)	3.861 (3.184-4.539)	3.615	< 0,001
Costes anuales totales por paciente (IC95%)	2.211	7.641	5.430	< 0,001

p: significación estadística. IC: intervalo de confianza. *Modelo ANCOVA: los contrastes se basan en las comparaciones por pares, linealmente independientes, entre las medias marginales estimadas (corregido por covariables).

diabetes (OR = 1,2) y la edad (OR = 1,2); p < 0,05. Las comorbilidades fueron significativamente mayores en los pacientes cirróticos. El coste medio anual total fue de 3.198 € (71,5% por costes médicos directos, y 28,5% por costes indirectos). En el modelo ajustado fueron 2.211 € en los pacientes sin cirrosis y 7.641 € con cirrosis; p < 0,001 (tabla).

Conclusiones: Los sujetos portadores del VHC se asocian a una elevada comorbilidad, no sólo en presencia de cirrosis sino también en no cirróticos, circunstancia que repercute en un mayor uso de recursos y costes para el Sistema Nacional de Salud español.

Octubre, Madrid. ¹Hospital Río Hortega, Valladolid. ²Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ³Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario de A Coruña. ⁴Hospital Clínico Universitario, Zaragoza. ⁵Servicio de Digestivo, Unidad de Hígado y Trasplante, Hospital Universitario Cruces, Vizcaya. ⁶Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ⁷Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁸Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ⁹Unidad de Trasplante Abdominal, Hospital Clínico de Santiago de Compostela. ¹⁰Unidad Hepática, Ciberehd, Unidad de Trasplante Abdominal, Hospital General Universitario de Alicante. ¹¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Servicio de Medicina Interna y Unidad de Trasplante Hepático, Madrid. ¹²Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, CIBERehd, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona. ¹³Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. ¹⁴Servicio de Cirugía General y Digestiva, Unidad de Trasplantes Abdominales, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ¹⁵Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ¹⁶Hospital Clínico de Zaragoza.

Introducción: Daclatasvir (DAC) es un inhibidor NS5A que ha mostrado alta eficacia y seguridad en los ensayos de registro en la hepatitis C pos-trasplante hepático (posTH). Sin embargo, son pocos los datos disponibles en práctica clínica.

Objetivos: Analizar el perfil de eficacia virológica e impacto clínico del tratamiento basado en DAC con sofosbuvir (SOF) o simeprevir (SIME) con/sin ribavirina (RBV), en pacientes con hepatitis C posTH en práctica clínica.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico a partir de los datos obtenidos prospectivamente de una cohorte de paciente adultos receptores de TH.

Resultados: Se incluyeron 257 pacientes procedentes de 18 unidades de TH, mayoritariamente varones 197 (82,4%), con edad media de 55 años (IQR 11). El tiempo mediano desde el TH al inicio

Trasplante hepático

P-136. EFICACIA VIROLÓGICA E IMPACTO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO BASADO EN DACLATASVIR EN LA HEPATITIS C RECURRENTE GRAVE TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Salcedo^a, C. Vinaixa^b, L. Castells^c, J.M. Pascasio Acevedo^d, I. Fernández^e, D. Rincón^a, G. Sánchez-Antolín^f, L. González-Díéguez^g, A. Otero^h, S. Lorenteⁱ, M. Testillano^j, M.C. Londoño^k, F. Casafont^l, J.A. Pons Miñano^m, E. Molina Pérezⁿ, S. Pascual^o, V. Cuervas-Mons^s, J.I. Herrero^p, I. Narváez^q, V. Aguilera^b, J. Llaneras^c, A. Manrique^r, J.M. Sousa Martín^d, C. Almohalla^f, V. Cadahia^s, F. Suárez^h, T. Serrano^t, R. Bañares^a y M. Prieto^b

^aHospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid. ^bHospital Universitario La Fe, Valencia. ^cServei de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona. ^dUCG Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS, CIBEREHD, Sevilla. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de

del tratamiento fue de 40 meses, IQR 66. En 17 pacientes (6,6%) había coinfección VIH. La mayoría (169 pacientes, 65,7%) recibían tacrolimus. La distribución por genotipos fue: G1: 166 (64,8%, 118 1b), G3: 70 (27,3%), G2: 2 (0,8%), G4: 18 (7%). Habían recibido tratamiento antiviral posTH 129 pacientes (56,4%): ("Null responder": 59 (40,7%), recaída: 46 (31,7%), respuesta parcial: 28 (19,3%), y desconocida en 12 casos (8,3%)). 118 pacientes fueron F4 (45,9%). Se definió gravedad al inicio de tratamiento si el paciente había tenido descompensación previa (58 casos, 22%) o h. colestásica (HC), 16 casos, 6,2%. La media de MELD basal era 12,38 (6,4-38,1) en los F4, y 12,8 (6,4-30) en las colestásicas. La albúmina mediana en los F4 fue 3,47 (IQR 0,92). El tratamiento consistió en DAC-SOF en 250 pacientes y DAC-SIME en 7. Recibieron RBV 129 pacientes (50,4%). La duración del tratamiento fue 24 semanas en 168 pacientes. Hubo 13 interrupciones y en 56 (21,7%) se requirió ajuste de la inmunosupresión; se registraron 9 episodios de rechazo leve. Finalizaron tratamiento 229 de los 257 pacientes, todos con respuesta viral (RVF). La RVS12 (n = 157) fue 96,15%. Se registraron 6 recaídas, todos los casos sin ribavirina. En semana 12 postratamiento, 29/73 (39,7%) de los pacientes F4 mostraron mejoría (descenso de MELD \geq 2 puntos) respecto al basal, no hubo cambio en 28 (38,4%), y hubo deterioro en 16 (21,9%). Murieron 17 pacientes (6,6%), 16 de los cuales eran cirróticos al inicio del tratamiento (Child A, B, C en 1, 9 y 6 casos). Siete fallecieron durante el tratamiento, 3 tras RVF, y 7 tras confirmación de RVS12. En el análisis multivariante, el valor MELD basal (HR: 1,10 IC95%: 1,04-1,16) y la albúmina sérica (HR: 0,21 IC95% fueron predictores independientes de supervivencia. Sin embargo, no hubo influencia de variables dependientes del virus (genotipo, viremia, fracaso de tratamiento previo o RVF) ni relacionadas con la inmunosupresión.

Conclusiones: A pesar de la alta eficacia virológica de estos regímenes terapéuticos, la gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento condiciona la eficacia clínica precoz en pacientes transplantados.

P-137. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL POSTRASPLANTE HEPÁTICO Y FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN RENAL CRÓNICA POSTRASPLANTE

G. Sánchez Antolín^a, M. Cimavilla Román^a, I. Peñas Herrero^a, E. Muñoz Conejero^b, C. Almohalla Álvarez^a, F. García Pajares^a, M. de Benito Sanz^a, B. Pérez Saborido^c, M.A. Cidores Pascual^c y A. Caro Patón^d

^aUnidad de Hepatología, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^bUnidad de Hepatología, HURH, Facultad de Enfermería, Universidad de Valladolid.

^cCirugía General, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^dDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

Introducción: La disfunción renal crónica (DRC) postrasplante hepático (posTOH) es una complicación que oscila entre el 25 y el 45% a los 10 años. Aunque el mejor control de los factores asociados tanto pre y posTOH y el mejor manejo de la inmunosupresión parecen haber hecho disminuir la incidencia, no hay muchos estudios que lo demuestren.

Objetivos: Conocer la tasa de DRC en un grupo de pacientes transplantados hepáticos en los últimos 14 años, comparar los resultados con series históricas y e identificar los factores asociados a la aparición de DRC posTOH.

Métodos: Estudiamos retrospectivamente la evolución de 386 pacientes transplantados desde noviembre 2001 hasta 31 diciembre de 2013. Todos los pacientes tenían al menos un año de seguimiento. Se excluyó del seguimiento a pacientes retransplantados. Estudiamos la tasa de filtrado glomerular (TFG) con MDRD-4 inmediata-

mente pretrasplante (preTOH), el peor valor en el postoperatorio inmediato (POI), al tercer mes posTOH, al año, cinco y diez años posTOH. Consideramos DRC si TFG < 60 mL/min/1,73 m². Además recogimos los niveles medios de inmunosupresión en los mismos períodos del estudio.

Resultados: Hubo un 78% de varones, la edad media fue 54,2 \pm 9,3 (rango 20-69). La etiología más frecuente fue alcohólica (41,4%) seguida del VHC (29,1%). El 16,9% de los pacientes presentaban HTA preTOH, el 14,4% al año, 11,8% a los 5 y 16,9% a los 10 años. El 20,8% eran diabéticos en tratamiento con ADO o Insulina preTOH. Los niveles medios de tacrolimus (TAC) y ciclosporina (CyA) en el primer mes fueron 9,6 \pm 3,6 ng/mL y de 142,6 \pm 71,3 ng/mL respectivamente y a los 10 años 4,5 \pm 1,7 ng/mL TAC y 60,8 \pm 35,5 ng/mL CyA. La tasa de DRC posTOH fue 22,8% a los 5 y del 18,1% a los 10 años posTOH. En el análisis bivariante la edad y el sexo femenino y la TFG < 60 mL/min/1,73 m² preTOH, en el POI, al 3^{er} mes y a 1 año posTOH, se asociaron al desarrollo de DRC a los 5 y 10 años. Cuando TFG < 30 preTOH, POI, al tercer mes y al año postrasplante, el riesgo de DRC a los 5 años fue mayor que con disfunción renal más leve. El análisis multivariante mostró que la TFG < 60 en el POI y al año posTOH, tenían un riesgo de DRC de 4,6 y 4,9 a los cinco y de 3,5 y 4,5 a los diez años respectivamente. La presencia de TFG < 60 preTOH, se asoció a mayor mortalidad. Los niveles de TAC y CyA a lo largo del seguimiento, presentaron correlación negativa con MDRD y creatinina (r: -0,899), y niveles de TAC > 10 ng/mL al mes y de CyA > 150 ng/mL al 6^o mes posTOH fueron factores asociados al desarrollo de DRC a los 5 años.

Conclusiones: La tasa de DRC a cinco y diez años en nuestra serie es menor que las publicadas en nuestro entorno. La edad, el sexo femenino, la presencia de disfunción renal preTOH, en el postoperatorio inmediato, al tercer mes y al año postrasplante son factores de riesgo de DRC. La presencia de disfunción renal postrasplante se asocia a mayor mortalidad. Los niveles de TAC > 10 en el primer mes posTOH o de CyA > 150 al 6^o mes se asocia a mayor tasa de DRC.

P-138. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL SOBRE LA LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO EUROPEO

C. Vinaixa^a, M. Berenguer^a, P. Cortesi^b, M. Strazzabosco^c, S. Rockenschaub^d, S. Martini^e, C. Morelli^f, F. Donato^g, R. Volpes^h, J.P. Pageuxⁱ, A. Coilly^j, S. Fagioli^k, F. Franco^l, G. Perricone^m, G. Berlakovic^d, R. Facchetti^b, W. Polakⁿ, P. Mueisanⁿ y C. Duvoux^o

^aHospital La Fe, CIBERehd, Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Valencia. ^bResearch Center on Public Health (CESP), University of Milan-Bicocca, Monza, Italia. ^cServicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Milano Bicocca y Universidad de Yale, New Haven, EEUU. ^dUnidad de Trasplante, Servicio de Cirugía, Universidad de Viena, Austria. ^eCentro de Trasplante Hepático, Unidad de Gastroenterología, Hospital San Giovanni Battista, Universidad de Turín, Italia. ^fUnidad de Trasplante Hepático y Multiorgánico, Hospital Sant'Orsola-Malpighi, Universidad de Bolonia, Italia. ^gSección de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Maggiore, Milán, Italia. ^hInstituto Mediterráneo para Trasplante (ISMETT), Palermo, Italia. ⁱDepartamento de Hepatogastroenterología, Hospital Saint Eloi, CHU Montpellier, Montpellier, Francia. ^jHospital Paul Brousse, Centro Hepato-biliar, Villejuif, Francia.

^kGastroenterología y Trasplante Hepático, Hospital San Giovanni XXIII, Bergamo, Italia. ^lServicio de Hepatología, Hospital Henri Mondor, Creteil, Francia. ^mDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Unidad Hepática, Hospital Niguarda, Milán, Italia. ⁿDivisión de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante, Rotterdam, Holanda. ^oDepartamento de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Universidad de Birmingham, RU.

Introducción: Informes preliminares indican que la terapia antiviral con agentes antivirales de acción directa (AAD) pueden mejorar la función hepática de pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) en lista de espera (LE) de trasplante hepático (TH). Se desconoce si la mejoría de la función hepática se traduce en una retirada de la LE de TH de estos pacientes.

Objetivos: Evaluar que pacientes pueden ser inactivados de la LE por mejoría clínica, con su consecuente retirada de LE, y explorar factores predictivos de la inactivación.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico europeo, incluyendo 103 pacientes en LE de TH con cirrosis descompensada sin hepatocarcinoma, tratados con distintas combinaciones de AAD.

Resultados: La incidencia acumulada de pacientes inactivados y retirados de LE por análisis de riesgos competitivos fue de 15,7% y 0% a las 24 semanas, y de 34,6% y 19,7% a las 48 semanas del inicio del tratamiento con AAD. Los 25 pacientes que fueron inactivados mostraron una mejoría de 4 puntos de MELD (Delta MELD, $p < 0,0001$) y de 3 puntos de Child-Pugh (Delta Child-Pugh, $p < 0,0001$). Tres variables surgieron en el modelo más parsimonioso del modelo de riesgos competitivos como predictores de mejoría clínica: el MELD basal (HR = 0,819; $p = 0,0004$), Delta MELD (HR = 1,311; $p < 0,0001$) y Delta albúmina (HR = 0,419; $p = 0,0041$), ambos evaluados a las 12 semanas de tratamiento antiviral.

Conclusiones: En pacientes con cirrosis descompensada en LE de TH, el tratamiento con AAD favorece la inactivación y retirada de LE en aproximadamente uno de cada tres y uno de cada cinco pacientes al año, respectivamente. Pacientes con MELD más alto tenían menos posibilidades de ser retirados de LE. Se espera que estos resultados tengan un impacto importante en el manejo de la LE.

P-139. IMPACTO PRONÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA INCIDENTAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

P. Pérez Galindo^a, L.N. Guerrero Puente^a, M. Rodríguez Perálvarez^a, V.M. González Cosano^a, R. Sánchez Sánchez^b, M. Centeno Haro^b, E. Fraga Rivas^a, J. Briceño Delgado^c, M.D. Ayllón Terán^c, G. Costán Rodero^a, J.L. Montero Álvarez^a y M. de la Mata García^a

^aUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo; ^bUnidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica; ^cUnidad de Gestión Clínica de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Objetivos: Determinar la prevalencia y el impacto pronóstico del hepatocarcinoma incidental en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo con 451 pacientes adultos trasplantados entre los años 2000 y 2013. Se excluyeron pacientes fallecidos durante el primer mes postrasplante y retransplantados. El seguimiento mediano postrasplante fue de 58 meses. Se estudió el impacto del hepatocarcinoma incidental sobre la tasa de recidiva tumoral y la mortalidad postrasplante mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: 142 pacientes tenían hepatocarcinoma conocido antes del trasplante (31,5%). Entre los 309 pacientes restantes, la prevalencia de hepatocarcinoma incidental fue de 8,4% ($n = 26$). En el hígado explantado, 35,9% de los pacientes con hepatocarcinoma conocido y 26,9% de los pacientes con hepatocarcinoma incidental sobrepasaban los criterios de Milán ($p = 0,37$). El 60,5% de los pacientes con hepatocarcinoma conocido recibieron tratamiento locorregional en lista de espera. Los pacientes con hepatocarcinoma conocido e incidental presentaron similares características histológicas del tumor: macroinvasión vascular (6,4% vs 3,8%; $p = 0,61$), microinvasión vascular (12,8% vs 15,4%; $p = 0,71$) y diferenciación tumoral moderada-pobre (55,1% vs 68%; $p = 0,23$). El nivel de alfa-fetoproteína se encontró elevado en el 80,3% de los pacientes con

hepatocarcinoma conocido en comparación con el 50% de los pacientes con hepatocarcinoma incidental ($p = 0,036$). La tasa de recidiva del hepatocarcinoma a 3 y 5 años fue de 18,3% y 26,8% respectivamente en pacientes con hepatocarcinoma conocido vs 9% y 20,3% respectivamente en pacientes con hepatocarcinoma incidental ($p = 0,63$). Cabe destacar que 3 de los 4 pacientes con hepatocarcinoma incidental que recidivaron presentaban tumores difusos con invasión de grandes vasos en el examen del explante. La tasa de supervivencia a 5 años fue similar en pacientes con hepatocarcinoma incidental y hepatocarcinoma conocido (50,7% y 64,2%; $p = 0,36$), pero significativamente inferior a pacientes trasplantados sin hepatocarcinoma (77,8%) ($p = 0,004$ y $p = 0,001$ respectivamente).

Conclusiones: El hepatocarcinoma incidental presenta un estadio histológico y un riesgo de recidiva tumoral postrasplante similar al hepatocarcinoma previamente conocido. Se precisa optimizar el proceso diagnóstico de hepatocarcinoma en candidatos a trasplante hepático, para manejar adecuadamente a los pacientes en lista de espera.

P-140. LA EDAD DEL DONANTE ES UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA EL DESARROLLO DE NEUROTOXICIDAD POR INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

E. Martínez Crespo^a, A. Lué^a, M. Navarro Bello^a, G. García Rayado^a, M.J. Domper Arnal^a, S. Lorente Pérez^a, J.J. Araiz Burdio^b, F.A. García Gil^c y T. Serrano Aulló^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático;

^bCoordinación de Trasplante Hepático; ^cServicio de Cirugía Hepatobiliar, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: La neurotoxicidad por inhibidores de la calcineurina (ICN) es una complicación frecuente en pacientes sometidos a trasplante hepático (TH). Los factores de riesgo y el impacto en la evolución no están bien definidos y el papel que ejerce el tratamiento previo para la encefalopatía hepática sigue siendo desconocido.

Objetivos: Conocer la incidencia, factores de riesgo y evolución clínica asociados al desarrollo de neurotoxicidad inducida por ICN en pacientes sometidos a TH.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente 160 TH realizados entre enero 2010 y mayo 2015. Se calculó la tasa de incidencia de neurotoxicidad definida como la aparición de efectos adversos neurológicos que mejoran con la modificación de dosis de ICN en el post TH. Se valoraron como factores de riesgo variables demográficas del donante y del receptor y variables clínicas pre, intra y post TH.

Resultados: el 75% de los pacientes fueron varones, con una edad media de 55 (± 10) años. Se observó neurotoxicidad en 36 (22,5%) pacientes. En el análisis univariante la encefalopatía previa al TH ($p < 0,05$) y la edad del donante mayor o igual a 60 años ($p < 0,01$) fueron factores de riesgo para el desarrollo de neurotoxicidad. En los pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular se observó neurotoxicidad con menor frecuencia ($p < 0,05$). En el análisis multivariante la edad del donante mayor o igual a 60 años resultó ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neurotoxicidad (OR 3,28, IC95%: 1,35-7,95, $p = 0,009$). En el grupo neurotoxicidad se realizaron con más frecuencia cambios en el régimen de inmunosupresión (41,5% vs 16,3%, $p < 0,01$) y TC cerebral (55,5% vs 20,5%, $p < 0,05$). No hubo diferencias en la tasas de rechazo y de fallecimiento a los 3 meses ni en los días de ingreso hospitalario.

Conclusiones: La edad del donante mayor o igual a 60 años es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neurotoxicidad.

dad tras TH. El desarrollo de neurotoxicidad se asocia con un mayor consumo de recursos hospitalarios y cambios en el régimen de inmunosupresión.

P-141. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON SIMEPREVIR Y SOFOSBUVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS GENOTIPO 4

G. Sánchez Antolín^a, M. Testillano^b, T. Ferrer Ríos^c, M.I. Monge Romero^d, S. Benlloch^e, A. Otero Ferreiro^f, J.I. Herrero Santos^g, G. Crespo^h, I. Fernándezⁱ, J. Calvo^j, A. Cachero Ros^j, P. Márquez Rodríguez^j y L. Castells^k

^aUnidad de Hepatología, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^bServicio de Digestivo, Unidad de Hígado y Trasplante, Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, UGC Enfermedades Digestivas, IBIS, CIBERehd, Sevilla. ^dHospital Infanta Cristina, Aparato Digestivo, Badajoz. ^eServicio de Medicina Digestiva, Sección de Hepatología, Hospital La Fe, Valencia. ^fHospital Universitario de La Coruña. ^gUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, CIBERehd, IdisNA, Pamplona. ^hServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ⁱUnidad de Trasplantes Abdominales, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^jServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ^kServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: El VHC genotipo 4 representa en España un 7-10% de los pacientes VHC. Sin embargo, este genotipo está poco representado en los estudios. simeprevir (SIM) y sofosbuvir (SOF) con o sin ribavirina (RBV) es una combinación que se ha visto útil en el tratamiento de este genotipo. Los datos en pacientes postrasplante hepático genotipo 4 son aún más limitados.

Objetivos: Conocer la eficacia y seguridad de la combinación SIM+SOF ± RBV en un grupo de pacientes trasplantados hepáticos con genotipo 4 en 21 centros de trasplante de nuestro país.

Métodos: Se trata de un estudio multicéntrico, retrospectivo, en el que se incluyó 28 pacientes con genotipo 4 procedentes de 11 Centros de trasplante de nuestro país tratados con SIM+SOF ± RBV. Entre las características basales se recogieron edad, sexo, fecha de trasplante, Ile 28B, tratamientos previos y tipo de respuesta, estadio de fibrosis y valor de FibroScan, Carga viral basal, uso de RBV, duración del tratamiento, respuesta fin de tratamiento, a 4 y 12 semanas postrasplante. Asimismo se estudiaron datos de seguridad como suspensión de tratamiento, datos analíticos a lo largo del tratamiento y la mortalidad en los seis meses postrasplante.

Resultados: Todos los pacientes, fueron varones, con una edad media de $52 \pm 9,43$. El 50% fueron Ile 28B CT y el 37,5% TT. El 46,42% de los pacientes estaban pretratados y de ellos el 76,9 fueron respondedores nulos, el 7,7% respondedores parciales y el 15,38% recaedores. Todos los pacientes habían sido tratados con interferón y RBV. El 10,7% de los pacientes estaban en un estadio de fibrosis 0-1, el 14,3% fibrosis 2 y 39,3% y 38,7% fibrosis 3 y 4 respectivamente. En el 67,8% de los casos el diagnóstico de fibrosis se hizo con FibroScan, en el 21,4% mediante biopsia hepática y en el resto existían datos clínicos de cirrosis hepática. El valor de FibroScan medio fue 13,86. El MELD medio de los pacientes con fibrosis 4 fue de 10,9 y de los pacientes cirróticos estuvieron en estadio A de Child 70%, B 20% y C el 10%. En el 75% de los pacientes se asoció RBV al tratamiento y en todos los casos la duración fue de 12 semanas. La Respuesta viral fin de tratamiento fue del 100% a la semana 4 del 95,83% y la RVS SEMANA 12 de 95,23%. Todos los pacientes finalizaron el tratamiento y no se detectaron complicaciones relacionadas con este. La mortalidad de los pacientes a los seis

meses postrasplante fue del 7,14%. Todos los pacientes fallecidos estaban en estadio cirrótico estadio de Child C y el MELD medio en ellos era de 20.

Conclusiones: El tratamiento de los pacientes trasplantados hepáticos por hepatitis C genotipo 4 con la combinación simeprevir y sofosbuvir es una opción de alta eficacia y segura, comparable al genotipo 1. No hubo mortalidad relacionada con el tratamiento, pero cuando éste se administra en estadios de fibrosis avanzados puede no ser suficiente para prevenir la mortalidad relacionada con la recidiva cirrótica de la hepatitis C postrasplante.

P-142. EVOLUCIÓN A CORTO Y LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE

P. Ruiz, L. Sastre, G. Crespo, J. Colmenero y M. Navasa

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd.

Objetivos: La hepatitis autoinmune (HAI) es una indicación minoritaria de trasplante hepático (4-6%) y los datos sobre la evolución a corto y largo plazo de los pacientes trasplantados por esta indicación es limitada.

Métodos: realizamos una revisión retrospectiva de todos los pacientes trasplantados por HAI en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Clínic de Barcelona en el período 1986-2015, y el seguimiento hasta la actualidad o su fallecimiento.

Resultados: En este período se han realizado 42 trasplantes en pacientes con HAI; 17 de manera urgente por fallo hepático agudo, y 25 por cirrosis descompensada con un seguimiento medio de 81 meses. La mediana de edad al trasplante ha sido de 46,6 años, con un ratio mujer:hombre de 1,7:1. La supervivencia de los pacientes a los 1, 5 y 10 años ha sido del 90%, 83% y 66% respectivamente y la supervivencia del injerto ha sido del 85%, 80% y 55%. La tasa de rechazo agudo fue del 36%, la mayoría sucediendo durante el primer mes. Nueve pacientes presentaron recidiva de su enfermedad demostrada por biopsia, calculando una probabilidad acumulada de recidiva del 11,3% y 36,4% a los 5 y 10 años respectivamente. 5 de estos pacientes tenían un estadio F4 en la biopsia e hipertensión portal demostrada por cateterismo. Las infecciones fueron la principal causa de muerte. Cinco pacientes presentaron infección invasiva por Aspergillus, ocurriendo todos los casos en pacientes con corticoterapia previa al trasplante, y con una mortalidad del 60%. Hasta un 26% de los pacientes presentaban trombosis portal total o parcial en el momento del trasplante. Dos de los mismos presentaron recidiva posterior al trasplante (a los 9 y 20 meses respectivamente), sin encontrarse ninguna trombofilia subyacente.

Conclusiones: El riesgo de recidiva de HAI sobre injerto es del 36,4% a los 10 años, con desarrollo de fibrosis significativa en la mayoría de ellos. El riesgo de aspergilosis invasiva es elevado en este grupo y está relacionado con el uso de corticoides previo al trasplante. En este subgrupo de pacientes debe intensificarse la profilaxis antifúngica.

P-143. DAÑO POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN EN HÍGADOS AÑOSOS: LA IMPORTANCIA DEL ENDOTELIO SINUSOIDAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

D. Hide^{a,b}, M. Ortega-Ribera^{a,b}, A. Warren^c, D. LeCouteur^c, J. Bosch^{a,b}, V.C. Cogger^c y J. Gracia-Sancho^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab, IDIBAPS, Hospital Clínic, CIBERehd, Barcelona. ^bFacultad de Medicina, Campus Clínic, Universidad de Barcelona. ^cCharles Perkins Centre, Ageing and Alzheimers Institute and the Centre for Education and Research

on Ageing, Concord Hospital, and ANZAC Research Institute, University of Sydney, Sydney, Australia.

Introducción: Estudios previos han caracterizado el endotelio hepático en la fisiopatología de enfermedades hepáticas en individuos jóvenes. Sin embargo, el rol del endotelio hepático en patologías que afectan a personas de edad avanzada sigue siendo desconocido. Nuestro objetivo fue evaluar el estado de la microcirculación hepática frente a un daño hepático agudo, así como la aplicabilidad de fármacos vasoprotectores, en animales añosos.

Métodos: Ratas Wistar jóvenes (3 meses) y viejas (18 meses) se sometieron a 1h de isquemia caliente seguida de 2h de reperfusión (WIR). Un grupo de ratas viejas recibió simvastatina (tres dosis de 25 mg/Kg/día) antes de la isquemia. El fenotipo endotelial se analizó caracterizando la biodisponibilidad de óxido nítrico, respuesta microcirculatoria a acetilcolina, tinción sinusoidal de vWF, y frecuencia de fenestras y porosidad mediante microscopía electrónica de rastreo. El daño hepático se evaluó mediante microscopía electrónica de transmisión y tinción hematoxilina-eosina.

Resultados: Los hígados de ratas añosas mostraron una frecuencia de fenestras y una porosidad inferior que los animales jóvenes, sin cambios en vasodilatación o expresión de vWF. La WIR dañó significativamente el endotelio hepático en ambos grupos pero los efectos fueron marcadamente peores en las ratas viejas. De hecho, los hígados añosos mostraron -80% en la capacidad de vasodilatación, incremento de 4x en vWF, -27% porosidad endotelial y -33% frecuencia de fenestras. Estos cambios se asociaron con daño en la ultraestructura hepática y necrosis hepatocitaria. El tratamiento con simvastatina previno parcialmente los efectos perjudiciales de la WIR sobre la función microcirculatoria de los hígados viejos (+94% en biodisponibilidad de óxido nítrico respecto al grupo vehículo, +26% vasodilatación, -35% vWF y preservación de las fenestras), que se asoció con una reducción significativa del daño hepático.

Conclusiones: Estos resultados demuestran que el endotelio sinusoidal de ratas añosas es altamente vulnerable a insultos agudos, haciendo que su protección resulte de especial relevancia para prevenir el daño hepático. Simvastatina representaría una estrategia útil para mejorar el endotelio hepático en esta sub-población de pacientes.

P-144. AUSENCIA DE IMPACTO DE LA REACTIVACIÓN DE CMV(R-CMV) EN LA RECURRENCIA DE LA HEPATITIS C POSTRASPLANTE HEPÁTICO

V. Aguilera^a, T. di Maira^b, I. Conde^c, A. Rubín^a, M. García^a, C. Vinaixa^d, S. Benlloch^a, M. Berenguer^a y M. Prieto^a

^aHospital Universitario y Politécnico La Fe, Sección de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, CIBERehd, Valencia.

^bHospital Universitario y Politécnico La Fe, Sección de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, Valencia. ^cInstituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. ^dHospital Universitario y Politécnico La Fe, Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva, CIBERehd, Valencia.

Introducción: El impacto de la R-CMV en el post-TH es controvertida. La R-CMV se ha asociado con hep C recurrente grave (Hep-C grave), infecciones, rechazo, diabetes mellitus de novo (DM) y eventos cardio-vasculares (ECV).

Objetivos: Analizar si la R-CMV post-TH se relaciona con (i) agresividad de la hepatitis C recurrente, (ii) Infecciones, (iii) DM de novo, (iv) Rechazo y (v) ECV.

Métodos: Se incluyeron TH de 01/2011 a 12/2013 con cirrosis VHC y viremia positiva. Se definió R-CMV cualquier viremia > 400 c/mL. Se determinó viremia CMV según práctica clínica habitual.

Ante viremia detectable se disminuyó inmunosupresión o se administró tratamiento si CV CMV > 5000c/mL. Las variables analizadas fueron: Hep C-grave: (i) Fibrosis > 1 al 1^{er} año post-TH o F = 0 con AI > 9 o formas de hepatitis colestásica, rechazo agudo, infecciones tras reactivación, DM de novo y ECV.

Resultados: 76 pacientes incluidos (56a (25-68), 67% hombres, 46% CHC). Características serológicas de IgG CMV D/R fueron: D+/R+: n = 61,80%; D-/R+: n = 6,8%; D+/R-: 3, 4%; D-/R-: n = 6, 8%. Se administró profilaxis anti-CMV (90 días) en 7 (9%). Las razones fueron: CMV D+/R- n = 3, Bolos-MP o uso anti-IL2 n = 4. Se constató CMV en 26 (33%), 24 (34%) sin profilaxis, 2 (28%) con profilaxis (p = ns). El tiempo hasta la reactivación fue 138 vs 45 días con o sin profilaxis respectivamente (p = 0,026). La reactivación condicionó tratamiento en 16 (61%): 3/3 (100%) pacientes con profilaxis y 13/26 (50%) pacientes sin profilaxis (p = 0,1). Se apreció Hep C-grave en 55 (71%), 9 (12%) rechazo, 39 (51%) infecciones, 15 (20%) DM de novo y 6 (8%) ECV. Ni la reactivación ni el tratamiento de la R-CMV se asoció a Hep C-grave, rechazo, infecciones, DM de novo o ECV. La supervivencia no se relacionó con la R-CMV. No encontramos asociación entre las características basales (serologías CMV D/R, MELD, MDRD, edad donante y receptor o sobre-inmunosupresión) y la R-CMV.

Conclusiones: La R-CMV ocurre frecuentemente tras el TH y condiciona tratamiento en más de mitad de pacientes. En los pacientes con profilaxis la R-CMV es más tardía y condiciona mayor porcentaje de tratamiento. No hemos encontrado asociación entre la R-CMV y las variables estudiadas. Creemos que la estrategia preemptiva es adecuada en aquellos sin profilaxis y que prolongar la profilaxis a 6 meses no es necesaria. Se necesitan más estudios para confirmar estos datos.

P-145. TRATAMIENTO ANTIVIRAL C EN PACIENTES COINFECTADOS VIH-VHC EN EL ENTORNO DEL PERITRASPLANTE HEPÁTICO

C. Vinaixa, V. Aguilera, M. García-Eliz, S. Benlloch, A. Rubín, M. Berenguer y M. Prieto

Hospital La Fe, CIBERehd, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Valencia.

Introducción: La llegada de los nuevos agentes antivirales directos (AAD) ha supuesto un incremento significativo en las tasas de RVS en el tratamiento de los pacientes infectados por el Virus de la Hepatitis C (VHC), incluidas las poblaciones especiales como pacientes coinfecados por el VIH y pacientes trasplantados hepáticos (TH). Los datos de eficacia y seguridad en estas poblaciones son escasos.

Objetivos: Describir y comparar los resultados del tratamiento antiviral con AAD, en términos de eficacia, seguridad e interacciones farmacológicas, en pacientes coinfecados VIH-VHC, en comparación con pacientes monoinfectados por VHC, tanto en lista de espera de trasplante como post-TH.

Métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles unicéntrico. Se apareó a cada paciente coinfecado VIH-VHC con 2 pacientes monoinfectados por VHC por: genotipo VHC, estadio de fibrosis, puntuación MELD y Child-Pugh en caso de cirrosis, y el esquema de tratamiento, siempre que fue posible. Se recogieron datos basales y durante el tratamiento de todos los pacientes.

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes coinfecados VIH-VHC, 9 de ellos en lista de espera (LE) y 10 TH, con sus correspondientes controles (57 pacientes en total). El 80% eran hombres, con una edad media de 56 años (40-75). El genotipo mayoritario en los pacientes coinfecados fue el 4 (47%), frente a mayoría de genotipo 1b (50%) en los monoinfectados. El régimen anti-retroviral utilizado con mayor frecuencia fue raltegravir + tenofovir/emtricitabina. Entre los pacientes en LE (n = 9), la media de MELD pre-tratamien-

to fue de 16 y una media de Child-Pugh de C (10 puntos), similar entre pacientes coinfectados y monoinfectados. El esquema de tratamiento más utilizado estos pacientes fue sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) ± ribavirina (RBV). Las tasas de RVS4 fueron superiores en el grupo de pacientes monoinfectados (88%) frente a coinfectados (66%), p: ns. Hubo 2 pacientes coinfectados que no respondieron al tratamiento antiviral. En el posttrasplante, el régimen terapéutico más utilizado fue SOF + ledipasvir (LDV) ± RBV. Un 23% de los pacientes tenían una cirrosis del injerto y un 12% una hepatitis colestásica fibrosante. Las tasas de RVS4 en TH fue de 94% en pacientes monoinfectados frente a 86% en pacientes coinfectados p = ns. En cuanto a seguridad, las incidencia de efectos adversos como citopenias y descompensaciones hepáticas fue similar en ambos grupos, pero la tasa de infecciones fue superior en el grupo de coinfectados, tanto en LE como TH. Las interacciones farmacológicas fueron fácilmente manejables en general. Se presentarán los datos actualizados de RVS12 en el Congreso.

Conclusiones: En el ámbito del peri-trasplante (pre y post-TH), el tratamiento antiviral para el VHC en pacientes co-infectados es eficaz, fácilmente aplicable pese al régimen TARGA y seguro a excepción de una mayor incidencia de infecciones en el grupo de co-infectados.

P-146. REVERSIBILIDAD DEL SÍNDROME HEPATOPULMONAR TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

E. Dueñas^{a,b}, R. Rota^{a,b}, J. Ribas^{b,c}, A. Ruiz-Majoral^{b,d}, E. González-Vilatarsana^{b,e}, A. Cachero^{a,b}, A. Amador^{a,b}, C. Baliellas^{a,b}, J. Fabregat^{b,e}, X. Xiol^{a,b} y J. Castellote^{a,b}

^aServicio de Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

^bIDIBELL, Universidad de Barcelona. ^cServicio de Neumología;

^dServicio de Cardiología; ^eServicio de Cirugía General y Digestiva, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

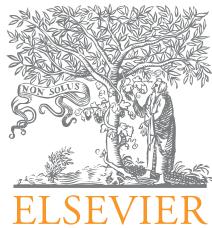
Introducción: El trasplante hepático (TH) es el único tratamiento disponible del síndrome hepatopulmonar (SHP).

Objetivos: Conocer la prevalencia del SHP y comprobar su reversibilidad al año del TH. Como objetivo secundario se plantea valorar los cambios gasométricos y de función respiratoria tras el TH.

Métodos: Se han estudiado prospectivamente todos los pacientes remitidos a la unidad de TH de nuestro centro durante el periodo 2011-2014. En el estudio pre-TH se realizó cribaje del SHP de forma sistemática en todos los pacientes mediante gasometría arterial y ecocardiografía transtorácica con contraste (ETCC) con suero salino. También se realizaron pruebas funcionales respiratorias (PFR): espirometría y capacidad de difusión de CO corregida por la cifra de hemoglobina (DLCO_{CO}). Posteriormente, a los diagnosticados de SHP, se les repitió el mismo estudio al año del TH. También se compararon los valores gasométricos y de las PFR antes y después del TH. Una ETCC positiva asociada a un gradiente alveolo-arterial de oxígeno (PA-aO₂) \geq 15 mmHg fue diagnóstico de SHP. Según la pO₂ (mmHg) se clasificó en leve (\geq 80), moderado (\geq 60 < 80), grave (\geq 50 y < 60) y muy grave ($<$ 50). Para confirmar la reversibilidad del SHP se requirió una ETCC negativa al año del TH, o en caso de persistir positiva, un PA-aO₂ $<$ mmHg o saturación basal de O₂ \geq 96% en caso de no disponer de gasometría arterial.

Resultados: La prevalencia del SHP fue del 34% (70/204) en los candidatos a TH, de los cuales, 28 (17 leves, 10 moderados y 1 grave) fueron trasplantados y seguidos al año del TH. En 24 casos (86%) se observó reversibilidad del SHP. Los 3 casos persistentes correspondían a SHP moderados y graves pre-TH. En el caso restante faltó estudio de gases. Tras el TH se observó mejoría significativa en la pO₂ ($78,94 \pm 10,6$ vs $97,41 \pm 14,88$; p < 0,001) y en parámetros de función respiratoria: FVC ($85,39 \pm 21,22$ vs $100,23 \pm 16,33$; p = 0,001) y DLCO_{CO} ($59,08 \pm 18,97$ vs $71,03 \pm 20,67$; p = 0,014).

Conclusiones: La prevalencia del SHP es elevada, siendo más frecuentes las formas leves. La mayoría de casos de nuestra serie (86%) revierte tras el TH, objetivándose también mejoría en parámetros de función respiratoria.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ÍNDICE DE AUTORES

- Abad Guerra, J., 12
Abadía, M., 73
Abrañelo, M., 25
Abraldes, J., 46
Abrante, B., 4, 55, 57
Acero, D., 4
Afdhal, N.H., 55
Affò, S., 10
Aguilar, B., 10, 16, 20, 29, 31
Aguilar Reina, J., 51
Aguilar Urbano, V., 22
Aguilera Castro, L., 48
Aguilera, V., 96, 100
Aguirre, A., 4
Agustí, A., 49
Ahmad, I., 46
Ahumada, A., 13, 18, 79
Al-Abdulla, R., 69
Al-Aqil, F.A., 67
Alados, J.C., 3
Álamo Martínez, J.M., 41
Albert, L., 52
Albertos, S., 54
Albillos Martínez, A., 48
Albillos, A., 1, 6, 18, 22, 26, 46, 70, 71
Alcaraz-Quiles, J., 29, 31, 45
Alcázar, C., 43
Aldea, A., 92
Aldea-Perona, A., 93
Alegre, F., 34, 36, 37
Alenda, C., 43
Algaba, F., 16
Aliseda Díez Madroñero, S., 41
Aller de la Fuente, R., 22
Aller, R., 63, 65
Almagro, J., 33
Almagro Santiago, J., 35
Almohalla, C., 82, 84, 86, 96
Almohalla Álvarez, C., 97
Alonso, S., 13, 56, 60, 61, 63, 64, 69, 90
Alonso López, S., 18
Alsinet, C., 1
Altamirano, J., 10, 29
Alvarado-Tapias, E., 3
Álvarez, B., 82, 84, 86
Álvarez, M., 3, 34, 78
Álvarez, S., 50, 60, 61
Álvarez Martínez, M., 32
Álvarez Navascués, C., 11, 20
Álvarez Sola, G., 13
Álvaro, C. de, 90
Amador, A., 101
Ampuero, J., 10, 37, 60, 75, 82
Ampuero Herrojo, J., 12, 22, 37
Andrade, R., 7, 10, 12, 22
Andrade, R.J., 17, 20, 92, 93
Andreu, V., 25
Angeli, P., 7
Anguita, J., 7
Antón, S., 56
Apostolova, N., 34, 36, 37
Aracil, C., 25
Aragónés, J., 62
Araiz Burdio, J.J., 98
Aranda, C.J., 67
Aransay, A.M., 27
Arbelaitz, A., 67
Arce Cerezo, A., 12
Ardèvol, M., 78
Ardevol Rivalta, A., 3
Arenas, J., 70
Arenas, J.I., 25, 66
Arencibia, A.C., 6, 8
Argemí, J.M., 69
Arias Loste, M.T., 12, 22, 49, 60, 61, 64
Ariza, X., 7, 16, 53, 54
Armengol, C., 39, 91
Arregi, G., 66
Arribas, J.R., 85
Arroyo, V., 26, 45
Arroyo Manzano, D., 46
Artaza Varasa, T., 89
Arterburn, S., 45
Asensio, M., 40
Aspichueta, P., 63, 65
Augustin, S., 35, 57
Aurrekoetxea, I., 63, 65
Ávalos de León, C.G., 33
Avellón Calvo, A., 76
Ávila, C., 49
Ávila, M., 26
Ávila, M.A., 68
Ávila Zaragozá, M., 13
Ayllón, D., 9
Ayllón Terán, M.D., 98
Ayuso, C., 6, 19, 42
Azkargorta, M., 91
Bachiller, V., 16
Badia, E., 1, 70, 71, 82, 84, 86
Baiges, A., 22, 49, 91
Bailón, L., 73
Balibrea, J.M., 43
Baliellas, C., 1, 6, 11, 20, 24, 25, 71, 101
Baliellas Comellas, C., 85
Banales, J.M., 27, 53, 67
Bañales, J., 22
Bañares, J., 33
Bañares, R., 13, 26, 33, 35, 56, 96
Bañares Cañizares, R., 8
Barbier Torres, L., 7
Bargalló, A., 39
Barreiro Alonso, E., 88
Barreda, R. de la, 4
Barrera, L., 9
Barrera Baena, P., 44
Barrera Pulido, L., 41
Bartolí, R., 27, 91
Bartolí Solé, R., 39
Bataller, R., 10
Bautista, J., 66, 79
Belloch, V., 49
Bellot, P., 43
Belmonte Mula, I., 87
Benítez, B., 73
Benito, A., 92
Benito, M. de, 82, 84, 86
Benito Sanz, M. de, 97
Benlloch, S., 2, 62, 99, 100
Berasain Lasarte, C., 13
Berenguer, M., 2, 11, 97, 100
Berlakovic, G., 97
Berlanga, E., 52
Bermejo Abati, A., 77
Bermejo San José, F., 77
Bernal, S., 74
Bernal Bellido, C., 41
Bernal Checa, P., 77
Bernardi, M., 45
Bernardino, J.I., 85
Bernardo García, C., 91
Berraondo López, P., 13
Berroa, E., 63, 65
Berzigotti, A., 49
Bes, M., 72, 86
Beuers, U., 67
Bilbao, J.I., 92
Blanch, S., 90
Blanco, M.J., 3
Blanco, S., 66, 93
Blanco Fernández, G., 41
Blas García, A., 34, 36, 37
Blasi, M., 72, 86
Blaya, D., 10, 16, 20, 29, 31
Blázquez, 62
Boix, L., 6, 42
Bonacci, M., 10, 72
Bonilla, S., 1
Bonillo Cambrodón, D., 77
Boon, R., 31
Borja, O., 67
Borobia, R., 32
Borque, M.J., 50
Bory, F., 64, 74, 76, 80
Bosch, J., 22, 26, 38, 44, 46, 48, 49, 91, 99
Bosoi, C.R., 33
Brainard, D.M., 45
Briceño, J., 9
Briceño Delgado, J., 98
Briz, O., 27, 69
Broquetas, T., 64, 74, 76, 80
Brown, R., 45
Bru, C., 49
Bruix, J., 6, 19, 25, 42
Buendia, M.A., 91
Buiza Rueda, D., 41
Bujaldón, E., 33
Bujanda, L., 27, 53, 67
Buqué, X., 63, 65
Bustamante, J., 66
Buti, M., 1, 4, 10, 11, 45, 55, 70, 71, 72, 75, 77, 78, 80, 81, 84, 86, 87
Caballeria, J., 10, 20, 29
Cabello, M.R., 17
Cabezas, J., 6, 11, 15, 20, 49, 56
Cabré, E., 27
Cabrero, B., 64, 74, 76, 80
Cachero, A., 101
Cachero Ros, A., 85, 99
Cadahía, V., 15, 39, 40, 56, 88, 96
Cadahía Rodrigo, V., 20
Calderón, R., 90
Calleja, J.L., 1, 4, 6, 10, 11, 12, 15, 18, 20, 22, 24, 45, 48, 50, 55, 70, 71, 77, 78
Calleja Panero, J.L., 75, 91
Calvo, J., 99
Calvo, M., 79
Calzadilla Bertot, L., 58
Calzadilla Bertot, L., 60
Campo, J.A. del, 66, 74, 79
Campo Castillo, J.A. del, 12, 37
Campreciós, G., 39
Cañete, F., 90
Cañete, N., 64, 74, 76, 80, 90

- Caparrós, E., 47
Capel, I., 52
Carbonero, P., 79
Cardona, C., 90
Cardoso, T., 7
Carmona, I., 10
Carnicer, F., 43
Caro Patón, A., 97
Carpintero, C., 58
Carracedo, A., 67
Carrión Rodríguez, J.A., 75
Carrión, J.A., 1, 6, 11, 20, 64, 70, 71, 74, 76, 78, 80, 84
Carvajal, S., 30
Casa, I., 27
Casado, M., 70, 90
Casado, M.A., 87
Casafont, F., 25, 96
Casals, G., 12
Casanova, T., 77
Casanovas, T., 70
Casanovas Taltavull, T., 85
Casas, M., 52, 58
Casillas, R., 72, 75, 81, 86
Casillas Ramírez, A., 33
Castaño, A., 39, 40
Castellano, G., 79
Castellote, J., 101
Castellote Alonso, J., 85
Castells Fusté, L., 21
Castells, G., 90
Castells, L., 1, 6, 8, 24, 25, 84, 96, 99
Castiella, A., 93
Castillo, P., 13, 18, 71, 73, 78
Castro, A., 11, 61, 66, 68, 71
Castro, C. de, 88
Castro, M.A., 6
Castroagudín, J.F., 19, 25, 43
Casulleras, M., 29, 45
Catalina, M.V., 26
Centeno Haro, M., 98
Cervantes, X., 90
Charlton, M.R., 45, 55
Chen, M., 92
Chen, Q., 87
Chueca, N., 3, 78
Cimavilla Román, M., 97
Cidores Pascual, M.A., 97
Clària, J., 29, 31, 45
Clément, M.A., 33
Clemente, G., 13
Cogger, V.C., 99
Coilly, A., 97
Coll, M., 10, 16, 20, 29, 31
Coll, S., 64, 74, 76, 80
Colmenero, J., 2, 21, 99
Colombo, M., 45
Concepción, M., 3
Conde, I., 62, 100
Conde, P., 82, 84, 86
Cordero, P., 10
Cornide Petronio, M.E., 33
Cortesi, P., 97
Costán Rodero, G., 44, 98
Crespo, I., 34
Crespo, J., 1, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 15, 20, 24, 25, 49, 50, 56, 60, 61, 64, 70, 75, 87
Crespo, G., 2, 25, 84, 99
Crespo Facorro, B., 64
Crespo Gómez, I., 32
Cuadrado, A., 15, 56, 61
Cuenca, B. de, 4
Cuenca, F., 18
Cuervas, V., 6
Cuervas Mons, V., 8, 25, 96
Curieses Luengo, M., 88
Curry, M.P., 45
Dalmau, B., 52
Darnell, A., 6, 19, 22, 42
Dauch, D.,
Delgado, E., 66
Delgado, M., 3, 19
Delgado, S., 74
Denning, J.M., 45
Devesa, M.J., 18, 79, 90
Di Maira, T., 100
Diago, M., 3, 20, 22, 58, 60, 70, 75
Díaz, A., 6, 42
Díaz Acosta, J.A., 55, 57
Díaz González, A., 19, 42
Díaz Jiménez, P., 17
Domínguez Muñoz, E., 43
Domper Arnal, M.J., 98
Donato, F., 97
Dubreuil, M., 69
Dueñas, E., 25, 101
Dueñas Sánchez, E., 85
Dufour, J.F. 45
Duvoux, C., 97
Echevarría Mayo, J.M., 76
Eizmendi, M.C., 66
Elferink, R.O., 67
Elia, C., 7
Elizalde Arbilla, M., 13
Elortza, F., 91
Elorza, A., 62
Enríquez, J., 77
Eraña Ledesma, L.F., 66
Erdozain, J.C., 4, 71, 73
Erice, O., 27, 67
Escaja, C.R., 40
Escudero, D., 49
Escudero Sanchis, A., 49
Esforzado, N., 24
Esparza Baquer, A., 53
Esplugues, J.V., 34, 36, 37
Esteban, R., 72, 75, 78, 81, 86, 87
Esteban Mur, J.I., 87
Esteban Mur, R., 87
Estébanez, A., 15, 49, 56, 60, 61, 64
Esteller, M., 1
Estévez, M., 3
Estévez, P., 22
Estudio HABIT, 80
Everson, G.T., 45, 55
Ezkurdia, N., 35
Fábrega García, E., 8
Fábrega, E., 49, 56, 60, 61, 64, 84
Fabregat, J., 101
Fabrellas, N., 7, 53, 54
Facchetti, R., 97
Fagioli, S., 97
Fasolato, S., 7
Felipo, V., 49
Fernández, A., 3
Fernández, C., 1, 13, 22, 48, 50, 70, 71, 75, 79, 80, 90
Fernández, C.M., 4
Fernández, G., 53
Fernández, I., 1, 6, 8, 13, 20, 24, 25, 70, 71, 75, 79, 84, 96, 99
Fernández, J., 7
Fernández, J.R., 8, 11, 20
Fernández, M., 1, 70
Fernández, M.C., 93
Fernández, N., 48, 50
Fernández, R., 64, 74, 76, 80
Fernández Ares, L., 63, 65
Fernández Barrena, M.G., 27, 67
Fernández Bermejo, M., 4, 11, 20, 22
Fernández Caballero, J.A., 78
Fernández Carrillo, C., 1, 21, 84, 91
Fernández de Castro, C., 20
Fernández Fernández, A., 41
Fernández Fernández, N., 89
Fernández Iglesias, A., 38
Fernández Irigoyen, J., 67
Fernández Mena, C., 33, 35
Fernández Puga, N., 91
Fernández Ramos, D., 7
Fernández Rodríguez, C., 18, 20
Fernández Ruiz, E., 88
Fernández Tussy, P., 7
Fernández Varo, G., 12, 30, 33
Fernández Vázquez, I., 18
Ferrer, M.T., 25
Ferrer, V., 94
Ferrer Ríos, M.T., 21, 41
Ferrer Ríos, T., 99
Ferrín, G., 9
Ferrusquía, J., 56
Fiel, M.I., 39
Figueruela, B., 70
Flaherty, J.F., 77
Flamm, S.L., 45, 55
Flisiak, R., 77
Flores, J., 3
Fombuena Rubio, B., 37
Fontanilla Echeveste, T., 91
Forn, C., 49
Forné, M., 25
Forner, A., 6, 42
Forns, X., 6, 10, 21, 24, 45, 55, 70, 71, 72
Forte, J.I., 33, 49, 56, 60, 61
Fraga, E., 75
Fraga Rivas, E., 44, 98
Francés, R., 16, 47, 52, 54
Francisco Recuero, I., 71
Franco, F., 97
Franco, L., 56
Franco, M., 43
Friedman, S.L., 58, 60
Fuente García, B. de la, 88
Fuentes, J., 25, 70
Funes, H.A., 37
Gallego, A., 25, 78, 84
Gallego, P., 66, 79
Gallego Durán, R., 12, 22, 37, 60
Gancedo, P., 89
Gane, E.J., 45, 55, 77
García, A., 8, 73
García, C., 65
García, F., 3, 78
García, I., 82, 84, 86
García, M., 25, 76, 100
García, M.C., 63
García, M.J., 15
García, W., 61
García Alonso, F.J., 77
García Alonso, V., 29, 31
García Bengoechea, M., 80
García Buey, L., 50
García Buey, M.L., 13, 18
García Calderó, H., 26, 44
García Cehic, D., 75, 87
García Cortés, M., 17, 93
García Criado, A., 22, 49
García Deltoro, M., 3
García Durán, F., 77
García Eliz, M., 8, 100
García Espiga, M., 88
García Fernández de Barrena, M., 13
García Galera, M.C., 76
García García, R., 49
García García de Paredes, A., 48
García Gil, F.A., 98
García Irigoyen, O., 26
García Lezana, T., 35
García López, R., 88
García Marín, J.J., 7
García Martínez, J., 77
García Mediavilla, M.V., 59, 64
García Monzón, C., 12, 22, 62
García Muñoz, B., 17, 93
García Pagán, J.C., 22, 26, 44, 46, 49, 91
García Pajares, F., 97
García Palomo, A., 41, 64
García Rayado, G., 98
García Retortillo, M., 64, 74, 76, 78, 80
García Rodríguez, J.L., 63, 65
García Samaniego, J., 1, 6, 11, 18, 20, 22, 70, 71, 73
García Sánchez, A., 71
García Torres, M., 22
García Tsao, G., 46
García Valdecasas, M., 12, 74
García Valdecasas Merino, M., 37
Garre, C., 25
Garrido, M., 91
Gawish, R., 53
Gazzola, A., 42
Gea, F., 4, 11, 13, 18, 20, 24, 25, 48
Gely, C., 84
Genescà, J., 35, 57
Gil, A.I., 71
Gil Ares, F., 78
Gil Gómez, A., 12, 37
Gila, A., 78
Gila Bohórquez, A., 41
Gilabert, R., 49
Giménez Garzó, C., 49

- Giménez Palop, O., 52
 Giménez, M.D., 64, 74, 76, 80
 Giménez, P., 16, 47
 Gimeno, J., 64, 74, 76
 Giné, J., 90
 Giner, R., 49
 Ginès, P., 7, 10, 16, 20, 29, 31, 45, 53, 54
 Giráldez, A., 6
 Giráldez Gallego, A., 21
 Gibau Sala, A., 85
 Godoy, C., 81
 Gómez Bravo, M.A., 9, 41
 Gómez Camarero, J., 8, 22
 Gómez Domínguez, E., 93
 Gómez Hurtado, I., 16, 52, 54
 Gómez Moreno, A., 64
 Gómez Santos, B., 63, 65
 Gómez, A., 6
 Gómez, J., 82, 84, 86
 Gómez, R., 70
 Gómez, S., 63, 65
 González, A., 25, 70
 González, C., 19
 González, F.J., 56
 González, G., 63
 González, J.M., 65
 González, L., 13
 González, M., 64
 González, O., 49
 González, R., 67
 González, Y., 58
 González Alayón, C., 44
 González Asanza, C., 8
 González Colominas, E., 78, 80
 González Cosano, V.M., 98
 González Del Valle, L., 73
 González Diéguez, L., 20, 21, 25, 40, 56, 88, 96
 González Diéguez, M.L., 8, 15, 39
 González Fabián, L., 58, 60
 González Fernández, B., 32, 34
 González Gallego, J., 32, 34, 41, 59, 64
 González García, J., 73, 85
 González Jiménez, A., 17, 92, 93
 González Monasterio, R., 66
 González Moreno, L., 18
 González Navajas, J.M., 16, 47, 52, 54
 González Paredes, F.J., 55, 57
 González Paredes, J., 4
 González Pretorius, A., 32
 González Rodríguez, A., 62
 González San Martín, F., 40
 González Vilatarsana, E., 101
 Gores, G.J., 27
 Gottardi, A. de, 45
 Gozalo, V., 82, 84, 86
 Grá Oramas, B., 58, 60
 Gracia Sancho, J., 17, 26, 33, 38, 44, 48, 99
 Gradilone, S., 27
 Granados, R., 1
 Grande, L., 10, 22, 74
 Granja Navacerrada, A., 77
 Graupera, I., 7, 10, 16, 20, 29, 31, 53, 54, 45
 Gregori, J., 74, 75, 81
 Gregori i Font, J., 87
 Gronbaek, H., 45
 Grupo colaborativo de la base de datos CIBERHEP CIBERehd AEEH, 4
 Grupo REHEVASC, 22
 Guañabens, N., 69
 Guarner, C., 3
 Guerra, L., 91
 Guerrero Misas, M., 9, 44
 Guerrero Puente, L.N., 98
 Guiberteau Sánchez, A., 8
 Guixé Muntet, S., 48
 Gulfo, J., 33
 Gutiérrez de Juan, V., 7
 Gutiérrez García, M.L., 18
 Gutiérrez, M.L., 13, 78, 79, 90
 Hallal, H., 17, 93
 Hao, K., 39
 Hepa C, Registro, 11
 Hernández, A., 71
 Hernández, E., 79
 Hernández, F., 91
 Hernández, J.J., 74, 80
 Hernández, M., 10, 15, 48
 Hernández, V., 84
 Hernández Álvarez, M.I., 7
 Hernández Bartolomé, A., 50
 Hernández Conde, M., 91
 Hernández Gea, V., 22, 26, 49, 91
 Hernández Guerra, M., 4, 19, 55, 57, 93
 Hernández Mesa, G., 4, 55, 57
 Hernández Tejero, M., 77
 Herráez, E., 67, 69
 Herrero, J.I., 25, 92, 96
 Herrero Santos, J.I., 8, 21, 99
 Herreros, J.I., 1, 70
 Hidalgo, J., 35
 Hide, D., 99
 Higuera, M., 43
 Hollenbach, M., 33
 Homs, M., 72, 75, 81, 86
 Hontangas, V., 25
 Hontañón, V., 85
 Hortangas, V., 6
 Huebert, R.C., 27
 Huelin, P., 7, 16, 53, 54
 Huerta Madrigal, A., 8
 Huertas, C., 19
 Hyland, R.H., 55
 Ibáñez Samaniego, L., 8, 26, 56
 Iglesias, A., 63
 Illa, X., 17
 Iñarrairaegui, M., 25, 92
 Irazábal Remuñan, N.M., 66
 Irurzun, J., 43
 Iruzubieta, P., 7, 60, 61, 64
 Iserte, G., 42
 Izaola, O., 65
 Izquierdo, S., 18, 79
 Izquierdo Romero, M., 88
 Jalan, R., 26
 Jalan Sakrikar, N., 27
 Janssen, H.L., 77
 Jiménez, F., 67, 82, 84, 86
 Jiménez, M., 3, 25
 Jiménez, S., 40
 Jiménez, W., 12, 30, 33, 53, 54
 Jiménez Agüero, R., 27, 53, 67
 Jiménez Castro, M.B., 33
 Jiménez Palacios, M., 89
 Jiménez Pérez, M., 93
 Jimeno, C., 10
 João Matias, D., 89
 Joao, D., 82, 84, 86
 Jorge, M.A. de, 40
 Jorge Turrión, M. de, 20, 88
 Jorquera, F., 20, 75, 82, 84, 86
 Jorquera Plaza, F., 89
 Jover, R., 59, 62
 Juanola, O., 47, 52, 54
 Jurado García, J., 44
 Kaita, K.D., 77
 Kalko, S., 53
 Kaplowitz, N., 93
 Karpman, G., 82, 84, 86
 Kitrinos, K., 77
 Knapp, S., 53
 Korosec, A., 53
 Kumar, P.N., 45
 Labiano, I., 53
 Lacasta, A., 27
 Lafoz, E., 26, 44
 Lamas, S., 30
 Lameirao Gaspar, J.A., 43
 Landis, C.S., 45
 Larrubia, J.R., 32
 Larrubia Marfil, J.R., 89
 LaRusso, N.F., 67
 Latorre, R., 56
 Lavín, J.L., 27
 Lázaro, A., 32
 LeCouteur, D., 99
 Ledro, D., 1
 Lens, S., 1, 70, 72, 75, 78, 84
 León, J.L., 49
 Lin, L., 77
 Lin, M., 55
 Linares, P., 82, 84, 86
 Linares Torres, P., 89
 Llaneras, J., 20, 71, 75, 96
 Llarch, N., 6, 42
 Lledó, J.L., 25
 Llerena, S., 11, 15, 20, 60, 61, 64, 70, 71
 Llop, E., 1, 22, 48, 50
 Llop Herrera, E., 91
 Llopis, M., 10, 16, 20, 29, 31
 Llovet, J.M., 1, 39
 Lluís, F., 43
 Lo, G.H., 46
 Londoño, M.C., 8, 11, 20, 21, 24, 25, 72, 78, 84, 96
 Lopategi, A., 29, 31, 45
 López, C., 90
 López, D., 78, 84
 López, J., 78
 López, M., 48, 50
 López Bueno, J., 78
 López Cuesta, D., 89
 López Hoyos, M., 15, 60, 61
 López Núñez, C., 20, 75
 López Oliva, J.M., 6, 42
 López Riera, M., 62
 López Rodríguez, R., 50
 López Sanjurjo, C.I., 26
 López Santamaría, M., 91
 López Vicario, C., 29, 31, 45
 Lorente, S., 8, 25, 63, 82, 84, 86, 96
 Lorente Pérez, S., 21, 98
 Losa Maroto, C., 76
 Lozano, E., 27, 40
 Lozano Ruiz, B., 16
 Luca, L. de, 2
 Lucena, M.I., 17, 92, 93
 Lucendo Villarín, A., 89
 Luè, A., 98
 Luis, D.A. de, 63
 Luis Lima, S., 57
 Machlab, S., 58
 Madejón, A., 71
 Maeso Díaz, R., 38
 Maldonado, R., 66
 Mancebo Mata, A., 88
 Mancebo, A., 39
 Mangas Losada, A., 49
 Mann, D.A., 53
 Mann, J., 53
 Manns, M., 77
 Manns, M.P., 45, 55
 Manrique, A., 96
 Manzano, M., 13, 18
 Manzano, M.L., 4, 78
 Manzano Alonso, M.L., 21
 Marañés, I., 89
 Maraver, M., 10, 22
 Marcellin, P., 77
 Marfà, S., 30, 33
 Marín, J.J., 27, 67
 Marín, J.J.G., 40, 68, 69
 Marín, S., 2
 Marín Gómez, L.M., 41
 Marín Leal, L., 76
 Marín Pedrosa, S., 44
 Marinero, A., 13, 18
 Maríño, Z., 6, 70, 72, 78, 84
 Márquez Rodríguez, P., 85, 99
 Martell, M., 35
 Martí Rodrigo, A., 34, 36, 37
 Martín, I., 90
 Martín, L., 78
 Martín, M.I., 82, 84, 86
 Martín Carbonero, L., 71, 73, 85
 Martín Lagos Maldonado, A., 89
 Martín Llahí, M., 25
 Martínez, J., 46, 48
 Martínez, J.L., 48, 50
 Martínez, M., 3
 Martínez Alfaro, E., 89
 Martínez Arranz, I., 61, 63, 66
 Martínez Augustin, O., 68
 Martínez Cardona, C., 16
 Martínez Cerezo, F.J., 58
 Martínez Chantar, M.L., 7
 Martínez Crespo, E., 98
 Martínez Ferreras, A., 64
 Martínez Flórez, S., 59, 64
 Martínez García, O., 64
 Martínez Porras, J.L., 91
 Martínez Quetglas, I., 1
 Martínez Rodenas, P., 89
 Martínez Valle, F., 81

- Martini, S., 97
Martos, M., 66
Marzioni, M., 27, 67
Mas, A., 72, 94
Masnou, H., 27, 39
Mata, M. de la, 1, 2, 9, 10
Mata García, M. de la, 8, 44, 98
Mateo, G., 62
Mateos, B., 13, 18
Matilla, A., 19, 25
Mato, J.M., 7
Mauriz, J.L., 64
Mauriz Gutiérrez, J.L., 41
Mayo, R., 66, 68
McCaughan, G., 45
McHutchison, J.G., 45, 55
Medina, I., 7
Medina Cálix, I., 17, 92, 93
Melcarne, L., 58
Melgar, P., 43
Menchén Fernández Pacheco, P., 8
Mendes Braz, M., 33
Méndez Blanco, C., 41
Mendiola, M., 91
Menéndez, F., 66
Menéndez de Llano, R., 15
Mérida, M.D., 78
Merino Azpitarte, M., 27
Mesa, A., 15
Mesquita, F.C. de, 48
Mestre, D., 63
Mestre Congregado, D., 65
Michelena, J., 10
Millán, C., 10, 16, 20
Miltiadous, O., 39
Minaya Bernedo, J., 91
Mincholé, I., 66
Mínguez, B., 19, 25, 43
Míquel, J., 32
Miquel, M., 52, 58
Moeini, A., 1, 39
Mojal, S., 78, 84
Molina, E., 8, 25, 70, 80
Molina Arriero, G., 89
Molina Pérez, E., 21, 43, 96
Monegal, A., 69
Monge Romero, M.I., 99
Montané, E., 17, 92
Monte, M.J., 7, 67, 69
Montealegre Barrejón, M., 89
Montejano, R., 85
Montero, J.L., 6, 9, 21, 25, 70, 71, 84
Montero Álvarez, J.L., 44, 98
Montes, M.L., 85
Montes Ramírez, M.L., 73
Monteserín Ron, L., 89
Montoliu, C., 49
Montoliu, S., 90
Mora, N., 63, 65
Morago Jiménez, L., 76
Morales, B.P., 27, 39
Morales, M., 54
Morales Arraez, D., 4
Morales Ibáñez, O., 10
Morales Ruiz, M., 12, 30, 53
Morano, L.E., 78
Moratalla, A., 16, 52, 54
Moreau, R., 26
Moreira, R., 7, 16, 53, 54
Moreira, V., 4
Morelli, C., 97
Moreno, D., 4
Moreno, F., 73
Moreno, I., 12, 93
Moreno, J.J., 1, 4, 11, 20
Moreno, J.M., 1, 6, 70, 71, 93
Moreno, V., 73, 85
Moreno Cubero, E., 32
Moreno Otero, R., 50
Moreno Planas, J.M., 22, 89
Morillas Ariño, J., 89
Morillas, R., 39, 84
Morillas, R.M., 11, 20, 27, 70, 75, 78
Morlán Coarasa, M.J., 64
Mueisan, P., 97
Muntané, J., 37, 41
Muñoz, C., 25
Muñoz, R., 11, 13, 18
Muñoz Conejero, E., 97
Muñoz Garrido, P., 67
Muñoz Gómez, R., 24, 79
Mutimer, D.J., 45, 55
Narváez, I., 6, 96
Narváez Rodríguez, I., 21
Navarro, J.M., 10, 93
Navarro, M., 17
Navarro, R., 94
Navarro Bello, M., 98
Navarro Villarán, E., 41
Navasa, M., 2, 7, 99
Navascués, C.A., 15, 20, 39, 40, 56, 88
Negrete Sánchez, E., 33
Nieto, L., 72, 86
Nieto Aponte, L., 87
Nistal, E., 59
Nogales Muñoz, A., 41
Nogales Rincón, O., 8
Nogueras, F., 21, 25
Nonell, L., 91
Noronha Ferreira, C., 91
Nuevo Siguario, O.K., 20
Núñez García, M., 65
Oakley, F., 53
Ojanguren, I., 91
Olcoz, J.L., 22, 59
Oliveira, J.R. de, 48
Olmedo, C., 26
Olmos, J.M., 60
Olveira, A., 13, 18, 71, 73
Ontanilla, G., 10
Ordóñez Fernández, R., 41
Oró, D., 12, 30, 33
Ortega, A., 10
Ortega Alonso, A., 17, 93
Ortega Ribera, M., 17, 38, 99
Ortiz, I., 25
Ortiz, M., 79
Ortiz, P., 66
Ortiz de Urbina, J., 32, 34
Ortiz García de la Foz, V., 64
Otegui, A., 66
Otero, A., 25, 96
Otero Ferreiro, A., 8, 99
Otón Nieto, E., 21
Oyagüez, I., 87
Pacheco, D., 41
Padillo, F.J., 37, 41
Pagès, N., 78
Pageux, J.P., 97
Palazón, J.M., 43
Palomares, J.C., 74
Palomo, N., 10
Pang, P.S., 45, 55
Páramo, M., 92
Pardo, A., 80
Pareja Megías, M.J., 12
Parés, A., 26, 68, 69, 94
Parra Sánchez, M., 74
Pascasio Acevedo, J.M., 21, 41, 96
Pascasio, J.M., 1, 4, 6, 10, 11, 20, 24, 25, 70, 71, 75, 80
Pascual, S., 6, 25, 43, 96
Pascual Bartolomé, S., 8, 21
Pastor Ramírez, H., 12, 22, 37
Pastor, H., 37
Patón Arenas, R., 89
Pauta, M., 12
Pavel, O., 3
Pavesi, M., 26
Paya, A., 43
Peck Radosavljevic, M., 45
Pedro Botet, J., 64
Peláez, G., 17, 93
Peña, J. de la, 46
Peñas Herrero, I., 97
Peralta, C., 17, 33
Perea, L., 10, 16, 20, 29, 31
Pereira, S., 41
Pereira Santiago, D., 88
Perelló, C., 15, 75, 91
Pérez, A.B., 3, 78
Pérez, M.J., 40
Pérez Cormenzana, M., 68
Pérez Flores, R., 89
Pérez Galindo, P., 98
Pérez Saborido, B., 97
Pérez Valderas, L., 18
Pérez Valderas, M.D., 13, 79
Pérez Valero, I., 85
Peris, P., 69
Perricone, G., 97
Perugorria, M.J., 27, 53, 67
Piano, S., 7
Pijoán, J.I., 66
Pinyol, R., 1
Piñero, P., 47
Pipa Muñiz, M., 15, 88
Piqueras, B., 4
Piqueras Alcol, B., 77
Pisonero Vaquero, S., 64
Pizarro, C., 67
Planas, R., 27, 39, 80, 84, 91, 93
Plaza, D., 91
Plessier, A., 91
Poca, M., 3
Polak, W., 97
Polanco, N., 24
Polo, B., 18
Polo, M., 34, 36, 37
Ponce, M.D., 56
Pons, C., 1, 70
Pons, F., 19, 25, 48, 50
Pons, J.A., 25
Pons, M., 57
Pons Miñano, J.A., 8
Pons Miñano, J.A., 96
Pons Renedo, F., 91
Porras Sanabria, D., 59
Porres, J.C., 18
Porrini, E., 57
Portela, A., 1
Portilla, D., 58, 90
Pose, E., 7, 16, 53, 54
Poyato González, A., 44
Prada, G. de, 7, 16, 53, 54
Prado, V., 94
Praena Fernández, J.M., 51
Prieto, J., 67, 69
Prieto, M., 1, 6, 20, 22, 24, 25, 45, 55, 62, 70, 71, 77, 78, 92, 93, 96, 100
Prieto Castillo, M., 21
Prieto Domínguez, N., 41
Prieto Valtueña, J., 13
Procopet, B., 22
Profitós, J., 52
Puente, A., 49, 50, 56, 60, 61, 64
Puertas, M., 90
Puerto, M., 33
Puerto Cantero, M., 8, 35
Puigvehí, M., 64, 74, 76, 80, 84
Puntes, V., 12, 33
Quer, J., 74, 75, 81
Quer, J.C., 90
Quer Sivila, J., 87
Quetglas, I.M., 39
Quiles, R., 10
Quintana, A., 35
Quintero, E., 4, 55, 57
Quiroga, J., 92
Rajender Reddy, K., 45, 55
Ramón, E., 56
Ramos, D., 15, 60, 61
Ramos, H., 82, 84, 86
Real, M., 58
Real, Y., 13, 18
Reddy, R.K., 82
Registro Hepa C, 20
Reichenbach, V., 30
Reig, A., 68, 94
Reig, M., 6, 19, 25, 42
Reimundo, P., 81
Rendón, P., 25
Reverter, J.C., 26, 49
Revilla, J. de la, 18, 48, 50, 84
Revilla Negro, J. de la, 91
Reyes Campos, N., 89
Ribas, J., 101
Ribeiro, A., 6, 42
Ribeiro de Souza, A., 42
Ribera, J., 12, 30, 33
Rico Briñas, M., 73
Rico Gutiérrez, M.C., 12
Rigla, M., 52
Rimola, J., 6, 19, 42
Rincón, D., 11, 13, 25, 56, 79, 96
Rincón, M., 7
Rincón Rodríguez, D., 8, 18, 75
Ríos, A., 56
Ríos, J., 6
Ripoll, C., 33, 56

- Risso, A., 54
- Rius, B., 29, 31, 45
- Riveiro Barciela, M., 4, 71, 72, 75, 81, 86
- Rivero, A., 3
- Rivero, M., 4, 11
- Robles Díaz, M., 17, 92, 93
- Rockenschaub, S., 97
- Rodés, J., 33
- Rodrigo Torres, D., 10, 16, 20, 29, 31
- Rodríguez, G., 43
- Rodríguez, J.E., 15
- Rodríguez, M., 15, 25, 39, 40, 43, 56, 70, 75, 78, 80, 88
- Rodríguez Caruncho, L., 1
- Rodríguez de Lope, C., 19, 25
- Rodríguez Escaja, C., 20, 88
- Rodríguez Frías, F., 72, 75, 81, 86, 87
- Rodríguez Gandía, M.A., 48
- Rodríguez García, M., 20
- Rodríguez Hernández, A., 41
- Rodríguez Ortigosa, C.M., 13
- Rodríguez Perálvarez, M., 2, 9, 44, 98
- Rojas, A., 66, 79
- Rojas Álvarez Ossorio, A., 37
- Román, E.M., 93
- Román Llorente, F.J., 88
- Romero, M., 1, 6, 8, 18, 20, 70, 71, 73
- Romero, M.R., 68
- Romero Gómez, M., 10, 12, 17, 22, 37, 58, 60, 66, 74, 79, 82, 93
- Rosa, D. de la, 55
- Rosa, J.L., 48
- Rosales, J.M., 10
- Rosales, R., 67
- Rose, C.F., 33
- Rota, R., 101
- Rota Roca, R., 85
- Rubín, A., 2, 100
- Rubín Suárez, A., 21
- Ruiz, A., 81
- Ruiz, L., 82, 84, 86
- Ruiz, P., 49, 50, 56, 60, 61, 66, 99
- Ruiz Antorán, B., 75
- Ruiz Gaspà, S., 69
- Ruiz Majoral, A., 101
- Sáenz de Urturi, D., 63, 65
- Sáez, E., 62, 67
- Sáez Royuela, F., 11, 20, 82, 84, 86, 90
- Sáez Zafra, M., 94
- Sala, M., 19, 25, 27, 39, 91
- Salcedo, M., 1, 13, 96
- Salcedo, M.M., 70, 71
- Salcedo, M.T., 35, 43
- Salcedo Plaza, M., 18, 21
- Salcines, J.R., 20
- Salmerón, J., 1, 3, 10, 22, 70, 71, 78, 90
- Salvador, P., 66
- Samaniego, J., 75
- Samuel, D., 45, 55
- San Miguel, B., 34
- San Miguel de Vega, B., 32
- San Vicente, R., 66
- Sanabria Cabrera, J.A., 17, 93
- Sánchez, A., 78
- Sánchez, D.I., 34
- Sánchez Antolín, G., 6, 8, 20, 21, 25, 96, 97, 99
- Sánchez Campos, S., 59, 64
- Sánchez de Medina, F., 67
- Sánchez Delgado, J., 52
- Sánchez Frías, M., 9
- Sánchez Paniagua, D.I., 32
- Sánchez Pobre, P., 4, 11
- Sánchez Ruano, J.J., 6, 20, 89
- Sánchez Sánchez, R., 98
- Sánchez Tapias, J.M., 4, 72
- Sancho Bru, P., 10, 16, 20, 29, 31
- Sangro, B., 19, 92
- Sanjuán Jiménez, R., 17, 93
- Sanmartino, S., 15
- Sansó, A., 90
- Santa María, E., 92
- Santamaría, E., 67
- Santiago García, J., 91
- Santos, B., 21, 57
- Santos Laso, A., 27, 67
- Santos Reis Ferreira, P.M., 43
- Sanz Cameno, P., 50
- Sanz de Villalobos, E., 32, 89
- Sanz Ort, L., 67
- Sanz Pérez, I., 81
- Sarin, S.K., 46
- Sarriás, M.R., 39, 91
- Sastre, L., 99
- Sauleda, S., 72, 86
- Schmidt, H., 26
- Schwartz, M.E., 39
- Seijo, S., 49, 91
- Seoane Pose, C., 43
- Serra, M.A., 20, 49, 90
- Serrablo Requejo, A., 41
- Serrano, F.J., 10
- Serrano, M.A., 67
- Serrano, N., 55
- Serrano, T., 6, 96
- Serrano Aulló, T., 98
- Serrano Díaz Canedo, J., 41
- Serrano Millán, C., 84
- Serrano Ruiz, F., 9
- Sesé, P., 68
- Sharif, O., 53
- Sia, D., 39
- Sicras, A., 94
- Silva Junior, G., 22, 91
- Simón, M., 91
- Simón, M.A., 70, 78, 80
- Simón Talero, M., 57
- Slim, M., 17, 93
- Solà, E., 7, 16, 53, 54
- Solà, R., 64, 74, 76, 78, 80, 84, 90
- Solé, C., 7, 16, 53, 54
- Solé, M., 1
- Solera Muñoz, M., 89
- Sopeña, J., 58
- Soriano, E., 43
- Soriano, G., 92, 93
- Soro Arnáiz, I., 62
- Sousa, J.M., 25
- Sousa Martín, J.M., 8, 96
- Stanco, M.L., 7
- Stephens, C., 92, 93
- Strazzabosco, M., 97
- Suárez, E., 4, 70, 78
- Suárez, F., 96
- Suárez Artacho, G., 41
- Suárez Gil, P., 88
- Subías, D., 52
- Subirá, D., 32
- Such, J., 16, 52, 54
- Suzuki, A., 92
- Tabernero, D., 4, 72, 75, 81, 86
- Tafur, C., 63, 65
- Taibo, D., 7
- Tavío, E., 13
- Téllez, F., 3, 48
- Testillano, M., 8, 25, 96, 99
- Testillano Tarrero, M., 21
- Thelen, K.M., 27
- Thung, S.N., 39
- Tiniakos, D., 53
- Titos, E., 29, 31, 45
- Torner, J., 26
- Torrano, V., 67
- Torras, X., 3, 78, 84, 90
- Torrecilla, S., 1
- Torres, C., 87
- Torres, F., 6
- Torres Arauz, M., 35
- Torres Capelli, M., 62
- Torres Nieto, M.A., 41
- Tosca, J., 49
- Tovar, V., 1
- Trapero, M., 48, 50
- Trapero Marugán, M., 91
- Tripathi, D.M., 44
- Tsochatzis, E., 2
- Tuñón, M.J., 34
- Tuñón González, M.J., 32
- Turnes, J., 1, 70, 71, 75
- Turón, F., 22, 49, 91
- Uchima, H., 94
- Ujué Latasa Sada, M., 13
- Uriarte, I., 68
- Uriarte Díaz Varela, I., 13
- Urios, A., 49
- Urquiola, S., 66
- Urtasun Alonso, R., 13
- Valencia, E., 73, 85
- Valer López Fando, P., 77
- Valla, D., 91
- Vallejo Senra, N., 43
- Van Hoek, B., 45
- Van Vlierberghe, H., 45
- Vaquero, J., 33, 35, 56, 67
- Vaquero Ayala, L., 89
- Varela, M., 15, 19, 25, 39, 40, 56, 88
- Varela Calvo, M., 20
- Varela Rey, M., 7
- Varela Trastoy, P., 88
- Vásquez, M., 82, 84, 86
- Vefaille, C., 31
- Vega, J. de la, 11, 20, 56
- Ventura, M., 43
- Ventura Cots, M., 57
- Vera, F., 3
- Vergara, M., 52, 58
- Vicente Gutiérrez, M.M., 89
- Víctor, V.M., 37
- Vilar Gómez, E., 12, 22, 37, 58, 60
- Vilaseca Barceló, M., 26
- Villa, R., 17
- Villanueva, A., 1, 3, 39
- Villar, M., 90
- Villarroya, F., 43
- Vinaixa Aunes, C., 21
- Vinaixa, C., 96, 97, 100
- Volpes, R., 97
- Warren, A., 99
- Welzel, T.M., 55
- Wong, D.K., 77
- Xiol, X., 6, 8, 101
- Xiol Quingles, F.X., 21
- Xiol Quingles, X., 85
- Yoshida, E.M., 45
- Yudina, T., 12, 33
- Zamora, J., 46
- Zapata, E.M., 93
- Zapater, P., 16, 43, 47, 52, 54
- Zaragoza, A., 62
- Zender, L., 1
- Zeuzem, S., 55
- Zhang, Z., 39
- Zipprich, A., 33
- Zorzano, A., 7
- Zoubek, M.E., 17, 93
- Zozaya, J.M., 70
- Zozaya, M., 78
- Zubiaga, A., 63
- Zubieto, I., 7
- Zugasti, C., 90
- Urios, A., 49

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechos de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificar.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. OLYSIO 150 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN, CALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula dura contiene simeprevir sólido equivalente a 150 mg de simeprevir. Existe una etiqueta que dice: cada cápsula contiene 78,4 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Cápsula dura (cápsula). Cápsula de gelatina blanca de alrededor de 22 mm de longitud, marcada con "JNC435 150" en tinta negra. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** OLYSIO está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos (ver secciones 4.4, 4.4 y 5.1). **4.2. Posología y forma de administración.** El tratamiento con OLYSIO debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HCC. **Posología.** La dosis recomendada de OLYSIO es una cápsula de 150 mg una vez al día durante 12 semanas, tomada con alimentos. OLYSIO no se debe administrar en monoterapia. OLYSIO se debe utilizar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC (ver sección 5.1). **5.1. Cuando se valore iniciar un tratamiento combinado de OLYSIO con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de iniciar el tratamiento se debe hacer a los pacientes un test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 4.4).** Consulte también las fichas técnicas de los medicamentos que se utilizan en combinación con OLYSIO. **6. Los medicamentos recomendados para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con OLYSIO se detallan en la tabla 1.**

Tabla 1: Medicamento(s) concomitante(s) recomendado(s) y duración del tratamiento para la terapia combinada de OLYSIO

Populación de pacientes	Tratamiento	Duración
Pacientes no tratados previamente (naïve), con respuesta previa* y pacientes sin respuesta previa* (incluidos los pacientes que hayan tenido una respuesta parcial o nula) con VHC genotipo 1 o 4, con o sin cirrosis, con o sin coinfección por el VIH	OLYSIO + sofosbuvir (+/- ribavirina) ³	12 semanas* (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1)
Pacientes tratados previamente (naïve) y con respuesta previa* con VHC genotipo 1 o 4 con o sin cirrosis, que no están coinfectados con el VIH	OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina ⁵	24 semanas ⁶
con cirrosis, que están coinfectados con el VIH	OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina ⁵	48 semanas ⁶
Pacientes sin respuesta previa* (incluidos los pacientes que hayan tenido una respuesta parcial o nula) con VHC genotipo 1 o 4, con o sin cirrosis, con o sin coinfección con el VIH	OLYSIO + peginterferón alfa + ribavirina ⁵	48 semanas ⁶

* Residuo a un tratamiento previo con interferón (pegilizado o no pegilizado), o con o sin ribavirina (ver sección 5.1). ¹ Sin respuesta a un tratamiento previo con interferón (pegilizado o no pegilizado), y con o sin ribavirina (ver sección 5.1). ² Se puede omitir ribavirina en base a la evaluación clínica individual de cada paciente (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). ³ La duración del tratamiento recomendado es de 12 semanas. Se puede valuar una duración de tratamiento de OLYSIO con sofosbuvir (con o sin ribavirina) más larga (hasta 24 semanas) en base a los características individuales (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). ⁴ No hay reglas de interrupción del tratamiento que apliquen a la combinación de OLYSIO con sofosbuvir. ⁵ Cuando se valore utilizar un tratamiento combinado de OLYSIO con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de comenzar el tratamiento se debe realizar un test de identificación del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección 4.4). ⁶ Duración recomendada de tratamiento siempre y cuando el paciente no cumple una regla de interrupción del tratamiento (ver tabla 2).

Consulte en la tabla 2 los reglos de interrupción del tratamiento basándose en los valores de ARN del VHC en los semanas 4, 12 y 24 para los pacientes que reciben tratamiento con OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina. **Interrupción del tratamiento en los pacientes con respuesta virológica insuficiente al tratamiento.** *Usar con sofosbuvir.* No hay reglas virológicas de interrupción del tratamiento que apliquen a la combinación de OLYSIO con sofosbuvir. *Usar con peginterferón alfa y ribavirina.* Es improbable que los pacientes con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento obtengan una respuesta virológica sostenida (RVS), por lo que se recomienda la interrupción del tratamiento en estos pacientes. Los umbrales del ARN del VHC que indican la interrupción del tratamiento (es decir, reglas de interrupción del tratamiento) se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento

ARN del VHC	Medida
Semana 4 de tratamiento: ≥25 UV/ml	Interrupción de OLYSIO, peginterferón alfa y ribavirina
Semana 12 de tratamiento: ≥25 UV/ml	Interrupción de peginterferón alfa y ribavirina (el tratamiento con OLYSIO es completo en la semana 12)
Semana 24 de tratamiento: ≥25 UV/ml	Interrupción de peginterferón alfa y ribavirina

¹ En caso de que el ARN del VHC sea ≥ 25 UV/ml después de haber sido previamente indetectable, se recomienda repetir el test de determinación de carga viral para confirmar los niveles de ARN del VHC antes de interrumpir el tratamiento.

Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento de OLYSIO. Para evitar el fracaso del tratamiento, no se debe reducir ni interrumpir la dosis de OLYSIO. Si se interrumpe el tratamiento con OLYSIO por reacciones adversas o respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento, no se debe reanudar el tratamiento con OLYSIO. **Atajo de la dosis o interrupción del tratamiento de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC.** En caso de que se produzcan reacciones adversas, posiblemente relacionadas con los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC, que requieren el ajuste de la dosis o la interrupción de los/medicamento(s), consulte las indicaciones que aparecen en las respectivas fichas técnicas de estos medicamentos. Si por cualquier motivo se retrasan los otros medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO para el tratamiento de la HCC, también se deberá interrumpir el tratamiento con OLYSIO. Cuando a la combinación de OLYSIO y sofosbuvir se ha añadido ribavirina, y se necesita interrumpir el tratamiento con ribavirina, se puede considerar continuar el tratamiento sólo con OLYSIO y sofosbuvir (ver sección 5.1). **6.2. Otras omisiones.** Si se omite una dosis de OLYSIO y el paciente lo advierte en las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma, el paciente debe tomar la dosis omitida de OLYSIO con alimentos lo antes posible y tomar después la dosis siguiente de OLYSIO o la hora habitual prevista. Si se omite una dosis de OLYSIO más de 12 horas después de la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis omitida de OLYSIO y debe reanudar la toma de OLYSIO con alimentos a la hora habitual prevista. **7. Poblaciones especiales.** Pacientes de edad avanzada (más de 65 años). Existen datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de OLYSIO en pacientes de más de 65 años. No hay datos de seguridad y eficacia de OLYSIO en los pacientes mayores de 75 años. No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). **7.2. Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se han observado aumentos en la exposición de simeprevir en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado OLYSIO en pacientes infectados con el VHC con insuficiencia renal grave (el doble de creatinina inferior a 30 mL/min) o enfermedad renal terminal, incluidos los pacientes que precisan hemodiálisis. Como la exposición puede aumentar en los pacientes infectados con VHC con insuficiencia renal grave, se recomienda precaución cuando se prescriba OLYSIO a estos pacientes (ver sección 5.2). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (clase B o C de Child-Pugh). La exposición a simeprevir es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (clase C de Child-Pugh) y no se ha establecido una recomendación de dosis para estos pacientes (ver sección 5.2). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de OLYSIO en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. **7.3. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.4. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.5. Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLYSIO en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. **7.6. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.7. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.8. Población pediátrica.** No se dispone de datos.

7.9. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1). No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.10. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.11. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.12. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.13. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.14. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.15. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.16. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.17. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.18. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.19. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.20. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.21. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.22. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.23. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.24. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.25. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.26. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.27. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.28. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.29. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.30. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.31. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.32. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.33. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.34. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.35. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.36. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.37. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.38. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.39. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.40. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.41. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.42. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.43. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.44. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.45. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.46. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.47. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.48. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.49. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.50. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.51. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.52. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.53. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.54. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.55. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.56. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.57. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.58. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.59. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.60. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.61. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.62. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.63. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.64. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.65. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.66. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.67. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.68. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.69. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.70. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.71. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.72. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.73. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.74. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.75. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.76. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.77. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.78. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.79. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.80. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.81. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.82. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.83. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.84. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.85. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.86. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.87. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.88. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.89. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.90. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.91. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.92. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.93. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.94. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.95. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.96. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4). Consulte las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO en relación a su uso en pacientes con cirrosis descompensada (clase B o C de Child-Pugh). **7.97. Precio.** No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección 5.2). **7.98. Población pediátrica.** No se dispone de datos. **7.99. Co-infección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VHIV-1).** No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO en pacientes coinfecctados con el VHC y el VHIV-1 (ver sección 5.2). OLYSIO en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el VHC con insuficiencia renal

30 mg una vez al dia	C ₀ de ledipasvir 1,81 (1,89-2,94) ↑ C ₀ de ledipasvir no estudiado AUC de simeprevir 2,69 (2,44-2,96) ↑ C ₀ de simeprevir 2,61 (2,34-2,86) ↑ C ₀ de simeprevir no estudiado	con ledipasvir las concentraciones de ledipasvir y simeprevir aumentan. La administración conjunta no está recomendada.
Sofosbuvir ¹ 400 mg una vez al dia	AUC de sofosbuvir 3,16 (2,25-4,44) ↑ C ₀ de sofosbuvir 1,91 (1,26-2,90) ↑ C ₀ de sofosbuvir no estudiado AUC de GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C ₀ de GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C ₀ de GS-331007 no estudiado AUC de simeprevir 0,94 (0,67-1,33) ↔ C ₀ de simeprevir 0,96 (0,71-1,30) ↔ C ₀ de simeprevir no estudiado	El aumento de la exposición a sofosbuvir observado en el subestudio farmacocinético no presenta relevancia clínica.
PLANTAS MEDICINALES		
Cardo mariano (Silybum marianum)	No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con cardo mariano.
Hierba de San Juan o híperico (Hypericum perforatum)	No estudiado. Se prevén descensos importantes de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con productos que contengan hierba de San Juan o híperico, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO.
MEDICAMENTOS CONTRA EL VIH		
Antirretrovirales – antagonista del CCR5		
Maraviroc	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos cuando se administra de forma conjunta OLYSIO y maraviroc.
Antirretrovirales – inhibidor de la integrasa		
Raltegravir 400 mg das veces al dia	AUC de raltegravir 1,08 (0,85-1,83) ↑ C ₀ de raltegravir 1,03 (0,78-1,36) ↔ C ₀ de raltegravir 1,14 (0,97-1,36) ↑ AUC de simeprevir 0,89 (0,81-0,98) ↔ C ₀ de simeprevir 0,93 (0,85-1,02) ↔ C ₀ de simeprevir 0,84 (0,75-0,98) ↓	No es necesario ajustar la dosis.
Antirretrovirales – inhibidores de la transcriptasa inversa no nucelosidos (TINN)		
Dolutegravir	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
Efavirenz 600 mg una vez al dia	AUC de efavirenz 0,90 (0,85-0,95) ↔ C ₀ de efavirenz 0,97 (0,89-1,06) ↔ C ₀ de efavirenz 0,87 (0,81-0,93) ↓ AUC de simeprevir 0,29 (0,26-0,33) ↓ C ₀ de simeprevir 0,49 (0,44-0,54) ↓ C ₀ de simeprevir 0,09 (0,08-0,12) ↓ (inducción de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con efavirenz ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO.
Kilpivirina 25 mg una vez al dia	AUC de kilpivirina 1,17 (1,05-1,19) ↔ C ₀ de kilpivirina 1,04 (0,95-1,13) ↔ C ₀ de kilpivirina 1,25 (1,16-1,35) ↑ AUC de simeprevir 1,06 (0,94-1,19) ↔ C ₀ de simeprevir 1,10 (0,97-1,26) ↑ C ₀ de simeprevir 0,96 (0,83-1,11) ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Otros TINN (Delavirdin, Etravirina, Nevirapina)	No estudiado. Se prevé la alteración de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción [etravirina o nevirapina] o inhibición [delavirdina] de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con delavirdin, etravirina o nevirapina.
Antirretrovirales – inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucelosidos o nucelótidos (TIANO ¹)		
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al dia	AUC de tenofovir 1,18 (1,13-1,24) ↔ C ₀ de tenofovir 1,19 (1,10-1,30) ↑ C ₀ de tenofovir 1,24 (1,15-1,33) ↑ AUC de simeprevir 0,86 (0,76-0,98) ↓ C ₀ de simeprevir 0,85 (0,73-0,99) ↓ C ₀ de simeprevir 0,93 (0,78-1,11) ↓	No es necesario ajustar la dosis.
Otros TIAN (Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Zidovudina)	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
Antirretrovirales – inhibidores de la proteasa (IP)		
Darunavir/ritonavir ¹ 800/100 mg una vez al dia	AUC de darunavir 1,18 (1,11-1,25) ↑ C ₀ de darunavir 1,04 (0,99-1,10) ↔ C ₀ de darunavir 1,31 (1,13-1,52) ↑ AUC de ritonavir 1,32 (1,25-1,40) ↑ C ₀ de ritonavir 1,23 (1,14-1,32) ↑ C ₀ de ritonavir 1,44 (1,30-1,61) ↑ AUC de simeprevir 2,59 (2,15-3,11) ↑* C ₀ de simeprevir 1,79 (1,55-2,06) ↑* C ₀ de simeprevir 4,56 (3,54-5,92) ↑*	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con darunavir/ritonavir.
* darunavir/ritonavir + 50 mg de simeprevir combinados con 150 mg de simeprevir solo (inhibición potente de la enzima CYP3A4)		
Ritonavir ¹ 100 mg das veces al dia	AUC de simeprevir 7,18 (5,63-9,15) ↑ C ₀ de simeprevir 4,70 (3,84-5,76) ↑ C ₀ de simeprevir 14,35 (10,29-20,01) ↑ (inhibición potente de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con ritonavir.
Otros IP del VIH potenciados o no con ritonavir (Atazanavir, Fosfamprinavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Iprinavir)	No estudiado. Se prevé la alteración de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción o inhibición de la enzima CYP3A4)	No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con ningún IP del VIH, con o sin ritonavir.
Medicamentos que contienen cobicistat	No estudiado. Se prevén aumentos importantes de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición potente de la enzima CYP3A4)	No se recomienda administrar de forma conjunta OLYSIO con medicamentos que contienen cobicistat.
INHIBidores DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Rosuvastatina 10 mg	AUC de rosuvastatina 2,81 (2,34-3,37) ↑ C ₀ de rosuvastatina 3,17 (2,57-3,91) ↑ C ₀ de rosuvastatina no estudiado (inhibición del transportador OATP1B/3, BCRP)	Ajustar cuidadosamente la dosis de rosuvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administra de forma conjunta con OLYSIO.
Pitavastatina Provastatina	No estudiado. Se prevén aumentos de las concentraciones plasmáticas de pitavastatina y provastatina. (inhibición del transportador OATP1B/1)	Ajustar cuidadosamente la dosis de pitavastatina y provastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administra de forma conjunta con OLYSIO.
Atorvastatina 40 mg	AUC de atorvastatina 2,12 (1,72-2,62) ↑ C ₀ de atorvastatina 1,70 (1,42-2,04) ↑ C ₀ de atorvastatina no estudiado AUC de 2-OH-atorvastatina 2,29 (2,08-2,52) ↑ C ₀ de 2-OH-atorvastatina 1,98 (1,70-2,31) ↑ C ₀ de 2-OH-atorvastatina no estudiado (inhibición del transportador OATP1B/3 y/o de la enzima CYP3A4)	Ajustar cuidadosamente la dosis de atorvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administra de forma conjunta con OLYSIO.
Simvastatina	AUC de simvastatina 1,51 (1,32-1,73) ↑	Ajustar cuidadosamente la dosis de simvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administra de forma conjunta con OLYSIO.

40 mg	C ₀ de simvastatina 1,46 (1,17-1,82) ↑ C ₀ de simvastatina no estudiado AUC de simvastatina ócida 1,88 (1,63-2,17) ↑ C ₀ de simvastatina ócida 3,03 (2,49-3,69) ↑ C ₀ de simvastatina ócida no estudiada (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4)	simvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se monitoriza la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO.
Lovastatina	No estudiado. Se prevé un aumento de los concentraciones plasmáticas de lovastatina. (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4)	Ajustar con cuidado la dosis de lovastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se monitoriza la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO.
Fluavastatina	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Ethinodiol y norendrona 0,035 mg una vez al dia/ 1 mg una vez al dia	AUC de ethinodiol 1,12 (1,05-1,20) ↔ C ₀ de ethinodiol 1,18 (1,09-1,27) ↑ C ₀ de norendrona 1,00 (0,89-1,13) ↔ AUC de norendrona 1,15 (1,08-1,22) ↔ C ₀ de norendrona 0,06 (0,09-0,14) ↔ C ₀ de norendrona 1,24 (1,13-1,35) ↑	No es necesario ajustar la dosis.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina 100 mg dosis individualizada para cada paciente ⁴	AUC de ciclosporina 1,19 (1,13-2,16) ↑ C ₀ de ciclosporina 1,61 (0,71-2,26) ↑ C ₀ de ciclosporina no estudiada AUC de simeprevir 5,81 (3,56-9,48) ↑ C ₀ de simeprevir 4,74 (3,12-7,18) ↑ C ₀ de simeprevir no estudiada (inhibición de OATP1B1/3, 6-P ₄₅₀ y CYP3A4 por ciclosporina).	No se recomienda administrar conjuntamente OLYSIO con ciclosporina.
Tacrolimus 2 mg dosis individualizada para cada paciente ⁴	AUC de tacrolimus 0,83 (0,59-1,16) ↓ C ₀ de tacrolimus 0,76 (0,65-0,90) ↓ C ₀ de tacrolimus no estudiada AUC de simeprevir 1,85 (1,18-2,91) ↑ C ₀ de simeprevir 1,79 (1,22-2,62) ↑ C ₀ de simeprevir no estudiada (inhibición de OATP1B1 por tacrolimus)	No es necesario ajustar la dosis a ninguno de los medicamentos cuando OLYSIO se administra de forma conjunta con tacrolimus. Se recomienda monitorizar las concentraciones de tacrolimus en sangre.
Sirotimus	No estudiado. Se pueden producir ligeros aumentos o descensos de las concentraciones plasmáticas de sirotimus.	Se recomienda monitorizar las concentraciones de sirotimus en sangre.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona 30-150 mg una vez al dia, dosis individualizada	AUC de R(-)-metadona 0,99 (0,91-1,09) ↔ C ₀ de R(-)-metadona 1,03 (0,97-1,09) ↔ C ₀ de R(-)-metadona 1,02 (0,93-1,12) ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Buprenorfina Naloxona	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBidores DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de los inhibidores de la PDE-5. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) Pueden ocurrir ligeros aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición leve de OATP1B1 por sildenafil.	No es necesario ajustar la dosis cuando se administra OLYSIO de forma conjunta con sildenafil, tadalafil o vardenafil indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Hay que considerar el uso de la dosis inicial mínima del inhibidor de la PDE-5, con aumento según necesidades y monitorización clínica según proceda.
SEDANTES/ANSIOLÍTICOS		
Midazolam Oral: 0,075 mg/kg Intravenoso: 0,025 mg/kg	Oral: AUC de midazolam 1,45 (1,35-1,57) ↑ C ₀ de midazolam 1,31 (1,19-1,45) ↑ C ₀ de midazolam no estudiada Intravenoso: AUC de midazolam 1,10 (0,95-1,26) ↑ C ₀ de midazolam 0,78 (0,52-1,17) ↓ C ₀ de midazolam no estudiada (inhibición ligera de la enzima CYP3A4 intestinal)	las concentraciones plasmáticas de midazolam no se alteran cuando se administra por vía intravenosa ya que simeprevir no inhibe la CYP3A4 hepática. Se requiere precaución cuando este medicamento se administra de forma conjunta con sildenafil o tadalafil administrados de forma crónica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Hay que considerar el uso de la dosis inicial mínima del inhibidor de la PDE-5, con aumento según necesidades y monitorización clínica según proceda.
Triazolam (oral)	No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de triazolam. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal)	Se requiere precaución cuando se administra de forma conjunta este medicamento con OLYSIO por vía oral.
ESTIMULANTES		
Mitimedata	No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.	No es necesario ajustar la dosis.
El sentido de la flecha (↑ = aumento, ↓ = descenso, ↔ = sin cambios) que aparece junto a cada parámetro farmacocinético depende de si el intervalo de confianza del 90% del cociente de medios geométricos está dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del intervalo 0,80-1,25. Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis de simeprevir superior a la recomendada, valorando el efecto máximo sobre el fármaco coadministrado. La posología recomendada es aplicable a los dosis recomendadas de simeprevir de 150 mg una vez al dia. Comparación basada en controles históricos. La interacción entre simeprevir y el medicamento se evalúa en un subestudio farmacocinético dentro de un estudio fase 2 en 22 pacientes infectados por el VHC. No se han establecido de la seguridad y eficacia de simeprevir en combinación con sofosbuvir en un estudio fase 3. La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue de 90 mg cuando se administraba de forma conjunta con darunavir/ritonavir, y de 150 mg en el grupo tratado únicamente con simeprevir. Dosis individualizada para cada paciente a criterio del médico, según la práctica clínica local. Comparación basada en controles de antecedentes. Datos intermedios de un estudio fase 2 en 9 pacientes transplantados hepáticos e infectados por el VHC. Comparación basada en controles de antecedentes. Datos intermedios de un estudio fase 2 en 11 pacientes transplantados hepáticos e infectados por el VHC. La interacción entre simeprevir y el medicamento se evalúa en un estudio farmacocinético para el tratamiento de hepatitis C crónicas. El efecto terapéutico de simeprevir es similar a los de los fármacos convencionales. Consulte en las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta su posible efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Consulte en las fichas técnicas de los medicamentos administrados de forma conjunta su posible efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. 4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en las crías nacidas/muertes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en las crías nacidas/muertes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en las crías nacidas/muertes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en las crías nacidas/muertes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en las crías nacidas/muertes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en las crías nacidas/muertes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en las crías nacidas/muertes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en las crías nacidas/muertes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con OLYSIO tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado de la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de OLYSIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO con otros medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO (ver sección 4.3). Se ha demostrado efectos terapéuticos y/o embrionarios dañinos significativos en todos los animales expuestos a simeprevir. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos no deseados en las mujeres. Los pacientes en edad fetal y los pacientes más jóvenes con parásitos femeninos en edad fetal deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con simeprevir y después de completar el tratamiento en el plazo especificado en la ficha técnica de simeprevir. Lactancia. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administra a ratas lactantes, simeprevir se		

ciente. Simeprevir se une ampliamente a las proteínas, por lo que no es probable que la diálisis cause una eliminación importante de simeprevir (ver sección 5.2). **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: J05AE14. Mecanismo de acción: Simeprevir es un inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A del VHC, que es esencial para la replicación del virus. En un análisis bioquímico, simeprevir inhibió la actividad proteolítica de las proteínas NS3/4A del VHC, recombinante de genotipo 1a y 1b, con medianas de los valores de K de 0,5 μM y 1,4 μM, respectivamente. Actividad *in vitro*. Los medianos de los valores de la CE₅₀ y la CE₉₀ frente a un replicón del genotipo 1b del VHC fueron 9,4 nM (7,05 ng/ml) y 19 nM (14,25 ng/ml), respectivamente. Los replicones químicos portadores de secuencias NS3 derivados de pacientes con genotipos 1a y 1b no tratados previamente (*naïve*) con IP mostraron un cambio en el incremento de la mediana (fold change, FC) de los valores de CE₅₀ de simeprevir de 1,4 (N=78) y 0,4 (N=59) en comparación con el replicón del genotipo 1b de referencia, respectivamente. En muestras virionadas de genotipos 1a y 1b con polimorfismo basal Q80K se observó un cambio en el incremento de las medianas de los valores de la CE₅₀ para simeprevir de 11 (N=33) y 8,4 (N=2), respectivamente. Los valores del cambio en el incremento de las medianas de simeprevir frente a genotipos basales 2, 3 y 4 aislados fueron 25 (N=4), 1,014 (N=2), y 0,3 (N=8), respectivamente. La presencia de suero humano al 50% redujo la actividad de simeprevir sobre el replicón en 2,4 veces. La combinación *in vitro* de simeprevir con interferón, ribavirina, inhibidores de NS5A o NS5B genera efectos aditivos o sinérgicos. Actividad antivírica *in vivo*. Los datos de monoterapia o corto plazo de simeprevir de los estudios (C201) (genotipo 1) y C202 (genotipo 2, 3, 4, 5 y 6) en los pacientes que recibieron dosis de simeprevir de 200 mg una vez al día durante 7 días se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Actividad antiviral de simeprevir 200 mg en monoterapia (estudios C201 y C202)

Genotipo	Cambio medio (DE) en el ARN del VHC en el día 7/8 (log ₁₀ UI/ml)
Genotipo 1 (N=9)	-4,18 (0,158)
Genotipo 2 (N=6)	-2,73 (0,71)
Genotipo 3 (N=8)	-0,04 (0,23)
Genotipo 4 (N=8)	-3,52 (0,43)
Genotipo 5 (N=7)	-2,19 (0,39)
Genotipo 6 (N=8)	4,35 (0,29)

Resistencia. Resistencia *in cultivo celular*. La resistencia a simeprevir se caracterizó en células que contenían replicones de los genotipos 1a y 1b del VHC. El noveno y séptimo por ciento de los replicones del genotipo 1 seleccionados de simeprevir portaron una o múltiples sustituciones de aminoácidos en las posiciones 43, 80, 125, 155 y 168 de la proteína NS3, siendo las sustituciones en la posición D168 de NS3 las observadas con más frecuencia (78%). Se evaluó además la resistencia a simeprevir en ensayos de replicones de los genotipos 1a y 1b del VHC utilizando mutantes dirigidos al sitio y replicones químicos portadores de secuencias NS3 procedentes de aislados clínicos. Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 43, 80, 122, 155 y 168 de NS3 redujeron *in vitro* la actividad de simeprevir. Sustituciones como D168V o A, y R155K se asocian normalmente con grandes reducciones en la susceptibilidad a simeprevir *in vitro* (FC de la CE₅₀ >50), mientras que otras sustituciones como Q80K o R, S122R, y D168E mostraron *in vitro* una resistencia de bajo grado (FC de la CE₅₀ de entre 2 y 50). Otras sustituciones, como S80E o L, S122S, N o L no redujeron la actividad de simeprevir (*FC* de la CE₅₀ >2). Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y 168 de NS3, asociadas *in vitro* con resistencia de bajo grado a simeprevir cuando aparecen solas, reducen la actividad de simeprevir en más de 50 veces cuando estaban presentes simultáneamente. Resistencia *in los ensayos clínicos*. En un análisis agrupado pacientes tratados con 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina que no lograron respuesta viral sostenida (RVS) en los estudios clínicos controlados de fase 2 y 3 (estudios C205, C206, C208, C216, HPC3007), se observó la aparición de sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y 168 de NS3 en 190 de 197 (91%) pacientes. Las sustituciones D168V y R155K, solas o combinadas con otras mutaciones en estas posiciones, fueron las que aparecieron con más frecuencia (tabla 8). Se observó como la mayoría de estos sustituciones surgidos reducen la actividad de simeprevir contra el VHC en análisis de replicones en cultivo celular. Se observaron patrones específicos de subtipos del genotipo 1 del VHC de los sustituciones de aminoácidos aparecidos con el tratamiento de simeprevir en los pacientes que no conseguían RVS. Los pacientes con el genotipo 1a del VHC mostraban de modo predominante la aparición de R155K, sola o combinada con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122 y 168 de NS3, mientras que en los pacientes con el genotipo 1b del VHC aparecía con mayor frecuencia la sustitución D168V (tabla 8). En los pacientes con el genotipo 1a del VHC con una sustitución del aminoácido Q80K basal se observó la aparición más frecuentemente de una sustitución R155K en el momento del fracaso.

Tabla 8: Sustituciones de aminoácidos aparecidas con el tratamiento en estudios fase 2 y 3 agrupados: pacientes que no alcanzaron RVS con 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Sustituciones de aminoácidos aparecidas en NS3	Todos los genotipos de VHC N=197 - % (n)	Genotipo 1a N=116 - % (n)	Genotipo 1b N=81 - % (n)
Cualquier sustitución en la posición 43, 80, 122, 155, 168 y 168 de NS3 ^a	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	80,5% (49)
Q80R	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80V + D168X ^b	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155K + D168X ^b	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)
Q80K, S122A/G/V ^c , S122R, R155Q, D168A, D168P, D168H, D168I, I170P	Menos del 10%	Menos del 10%	Menos del 10%

^a Puede incluir algunos pacientes con genotipos del VHC distintos de 1a/1b. Solo o combinada con otras sustituciones (incluye mezclas). ^b Solo se observaron sustituciones en combinaciones con otras sustituciones surgidas en una o más de las posiciones 80, 122, 155 y 168 de NS3. Los pacientes con estas combinaciones se incluyeron también en otras filas que describen las sustituciones individuales. ^c X representa varios aminoácidos. Se observaron otras mutaciones dobles o triples con menor frecuencia. ^d Dos pacientes con genotipo 1a del VHC mostraban de modo predominante la aparición de R155K, sola o combinada con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122 y 168 de NS3, mientras que en los pacientes con el genotipo 1b del VHC aparecía con mayor frecuencia la sustitución D168V (tabla 8). En los pacientes con el genotipo 1a del VHC con una sustitución del aminoácido Q80K basal se observó la aparición más frecuentemente de una sustitución R155K en el momento del fracaso.

En el estudio HPC3001 que incluyó pacientes infectados con genotipo 4, 28 de los 32 pacientes (88%) que no alcanzaron RVS tenían sustituciones emergentes de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155, 156 y 168 de NS3 (principalmente sustituciones en la posición 168, 24 de los 32 pacientes (75%), semejantes a las sustituciones emergentes de aminoácidos observadas en los pacientes infectados con genotipo 1). En el estudio HPC2002 que amplió pacientes infectados con genotipo 1 tratados con simeprevir en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina, 5 de los 6 pacientes (83%) con recidiva tenían sustituciones emergentes de los aminoácidos R155K o D168E. No se observaron sustituciones de aminoácidos asociados con resistencia a simeprevir. Persistencia de las sustituciones asociadas con resistencia. La persistencia de las sustituciones de aminoácidos en NS3 resistentes a simeprevir se valoró después del fracaso del tratamiento. En el análisis agrupado de los pacientes que recibieron 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el tratamiento fueron no detectables al final de los estudios en 90 de los 180 pacientes (50%) tras una mediana de seguimiento de 28 semanas (intervalo: 0-70 semanas). En 32 de 48 pacientes (67%) en los que aparecieron únicamente D168V en 34 de 66 pacientes (52%) en los que aparecieron únicamente R155K, las variantes emergentes respectivas ya no se detectaron al final de los estudios. Los datos de un estudio en curso de seguimiento a largo plazo (estudio HPC3002) de pacientes que no conseguieron RVS con un régimen basado en simeprevir en un estudio de fase 2 previo mostraron que en el 70% (16/23) de estos pacientes las mutaciones aparecidas ya no se detectaron tras una mediana de seguimiento de 88 semanas (intervalo: 47-147 semanas). Se descorona la repercusión clínica a largo plazo de la aparición o la persistencia de sustituciones asociadas con resistencia a simeprevir. Efecto de los polimorfismos basales del VHC en la respuesta al tratamiento. Se realizaron análisis para explorar la asociación entre las sustituciones basales de aminoácidos de NS3/4A aparecidas naturalmente (polimorfismos) y el resultado del tratamiento. Los polimorfismos basales se observaron en las posiciones 43, 80, 122, 155, 156 y 168 de NS3, asociados con reducción de la actividad de simeprevir *in vitro*, fueron generalmente poco frecuentes (1%) en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC en los estudios controlados fase 2 y 3 (n=207), estudios C208, C216, HPC3007, C206, C205), a excepción de la sustitución D168V en los pacientes con VHC genotipo 1a. La prevalencia observada del polimorfismo Q80K en el momento basal en la población total con VHC genotipo 1a los estudios fase 2 y 3 es del 14% del 30% en los pacientes con genotipo 1a del VHC y del 0,5% en los pacientes con genotipo 1b del VHC. En Europa, la prevalencia observada del polimorfismo Q80K en el total del genotipo 1a es del 7% (7/1254), 19% (73/377) en los pacientes con genotipo 1a del VHC, 0,3% (3/877) en los de genotipo 1b. El polimorfismo Q80K no se observó en los pacientes con genotipo 4 (estudio HPC3011). En el análisis agrupado de los estudios fase 3 C208 y C216, y en el estudio HPC3007, la presencia basal de Q80K se asoció con tasas más bajas de RVS en los pacientes con genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina que en los pacientes con genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina sin Q80K (tabla 9).

Tabla 9: Tasas de RVS^a por genotipo del VHC y presencia o ausencia de polimorfismo basal Q80K en pacientes con genotipo 1 del VHC tratados con simeprevir/placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (análisis ajustado por Intención De Tratar)

	Todos los pacientes con genotipo 1a del VHC2 - presencia/ausencia basal del polimorfismo Q80K	Todos los pacientes con genotipo 1b del VHC2
Pacientes con monoinfección por el VHC (estudios C208, C216, HPC3007 y C206)		
Pacientes no tratados previamente (<i>naïve</i>) (estudios agrupados C208 y C216)		
Simeprevir 75% (19/254) 58% (49/84) 84% (138/165) 85% (228/267)		
Placebo 47% (62/131) 25% (23/44) 43% (36/83) 53% (70/133)		
Pacientes con recidiva previa (estudio HPC3007)		
Simeprevir 70% (78/111) 47% (14/30) 79% (62/79) 80% (128/149)		
Placebo 28% (15/54) 30% (6/20) 26% (9/34) 43% (34/79)		
Pacientes con respuesta parcial previa (estudio C206)		
Simeprevir ^b 56% (14/25) 38% (3/8) 65% (11/17) 88% (38/43)		
Placebo 13% (1/8) 0% (0/2) 17% (1/6) 7% (1/15)		

Pacientes sin respuesta previa (estudio C206)

Simeprevir ^b 42% (11/26)	75% (3/4)	38% (8/21)	58% (14/24)
Placebo 0% (0/7)	0% (0/0)	0% (0/7)	33% (3/9)

Pacientes coinfecções con VHC/VHH-1 (estudio C206)

Pacientes coinfecções no tratados previamente (<i>naïve</i>)	
Simeprevir ^b 77% (33/43) 86% (12/14) 72% (21/29) 90% (9/10)	

Pacientes coinfecções con recidiva previa

Simeprevir ^b 83% (10/12) 33% (1/3) 100% (9/9) 100% (3/3)

Pacientes coinfecções con respuesta parcial previa

Simeprevir ^b 67% (6/9) 100% (1/1) 63% (5/8) 100% (1/1)

Pacientes coinfecções sin respuesta previa

Simeprevir ^b 54% (13/24) 50% (6/12) 58% (7/12) 75% (3/4)

RVS12 en el estudio C206. Puede incluir algunos pacientes con genotipos del VHC distintos de 1a/1b. ^bNúmero de pacientes en el grupo tratado con simeprevir.

En los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro* de los genotipos 1a y 1b del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar.

En el análisis agrupado de los estudios C208 y C216, la actividad de simeprevir en *in vitro</*

de pacientes que interrumpieron todo el tratamiento por un acontecimiento adverso fue del 5% en los grupos tratados tanto con 150 mg de simeprevir durante 12 semanas como con placebo; ninguno de los pacientes interrumpió solamente lo tomo de simeprevir o placebo. La tabla 14 muestra las tasas de respuesta de los grupos tratados con simeprevir y placebo en los pacientes con respuesta parcial y nula previa.

Tabla 14: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC en quienes fracasó el tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina (estudio C206; pacientes con respuesta parcial y nula previa; análisis ajustado por Intención De Tratar)

Resultado del Tratamiento	150 mg de simeprevir 12 semanas - % (n/N)	150 mg de simeprevir agrupados - % (n/N)	Placebo % (n/N)
RVS24			
Pacientes con respuesta parcial previa	65% (5/23)	75% (5/26)	9% (2/23)
Pacientes sin respuesta previa	53% (9/17)	51% (26/51)*	19% (3/16)
Resultado de los pacientes sin RVS24			
Fracaso virológico durante el tratamiento ^a	22% (5/23)	16% (11/69)	78% (18/23)
Pacientes sin respuesta previa	35% (6/17)	29% (15/51)	75% (12/16)
Recidiva viral ^a			
Pacientes con respuesta parcial previa	6% (1/17)	5% (3/56)	50% (2/4)
Pacientes sin respuesta previa	18% (2/11)	28% (10/36)	25% (1/4)

150 mg de simeprevir: 150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas; 150 mg de simeprevir agrupados: 150 mg de simeprevir durante 12, 24 o 48 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas; Placebo: placebo con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. RVS24: respuesta virológica sostenida 24 semanas después del finalizar el tratamiento. *p < 0,001, ^ap = 0,001. El fracaso virológico durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo (incluyendo la regla de interrupción por rebote viral) o que tenían ARN del VHC detectable al finalizar el tratamiento (en los pacientes que completaron el tratamiento). ^bLas tasas de recidiva viral se calcularon con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento y con el menor una valoración de seguimiento del ARN del VHC.

El trece por ciento (9/69) y el 28% (13/51) de los pacientes con respuesta parcial previo tratados con simeprevir y sin respuesta previa, respectivamente, presentaron ARN del VHC ≥ 25 U/ml en la semana 4; en estos pacientes, las tasas de RVS24 fueron del 11 y el 8%, respectivamente (150 mg de simeprevir agrupados). En el estudio C206, no se observaron diferencias relacionadas con el tratamiento en la intensidad de la fatiga comunicadas por los pacientes. La fatiga aumentaba en grado similar y volvía a los niveles basales tras la semana 48 en todos los grupos de tratamiento. Las tasas de RVS24 fueron más altas en los pacientes tratados con simeprevir que en los que recibían placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, con independencia del geno/subtipo del VHC, la puntuación de fibrosis según la escala METAVIR y el genotipo de I288L. La tabla 15 muestra las tasas de RVS por puntuación de fibrosis METAVIR.

Tabla 15: Tasas de RVS24 por grado de fibrosis según la escala METAVIR en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC en los que fracasó el tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina (estudio C206; pacientes con respuesta parcial y nula previa; análisis ajustado por Intención De Tratar)

Grado de fibrosis según la escala METAVIR	Pacientes con respuesta parcial previa		Pacientes sin respuesta previa	
	150 mg de simeprevir agrupados - % (n/N)	Placebo - % (n/N)	150 mg de simeprevir agrupados - % (n/N)	Placebo - % (n/N)
F0-2	7% (38/48)	8% (1/12)	66% (19/29)	23% (3/13)
F3-4	67% (14/21)	10% (1/10)	33% (7/21)	0% (0/3)
F4	82% (9/11)	0% (0/2)	31% (4/13)	0% (0/2)

150 mg de simeprevir agrupados: 150 mg de simeprevir durante 12, 24 o 48 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas; Placebo: placebo durante 12, 24 o 16 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. RVS24: respuesta virológica sostenida 24 semanas después de finalizar el tratamiento previo.

Eficacia a largo plazo en adultos con infección por el genotipo 1 del VHC (Estudio HPC3002). Los datos intermedios de un estudio de seguimiento de 3 años en curso (estudio HPC 3002) en pacientes que lograron RVS con un régimen basado en simeprevir en estudios fase 2 presentan que todos los pacientes (n = 166) mantenían el ARN del VHC indetectable durante uno mediano de seguimiento de 16 meses. Eficacia en adultos con infección por el genotipo 1 del VHC y el VIH-1. Estudio C212. Este es un estudio fase 3, abierto, con un solo grupo en pacientes con VIH-1 coinfetados con el genotipo 1 del VHC (no tratados previamente) (*naive*) o con fracaso del tratamiento previo del VHC con peginterferón alfa y ribavirina (incluidos los pacientes con recidiva previa, con respuesta parcial o con respuesta nula previa). Los pacientes no tratados previamente (*naive*) no cirróticos y con recidiva previa recibieron 12 semanas de tratamiento una vez al día con 150 mg de simeprevir más peginterferón alfa-2a y ribavirina, seguido de 12 ó 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. Los pacientes no tratados previamente (*naive*) con respuesta parcial previa, con respuesta parcial o con respuesta nula previa, recibieron 12 semanas de tratamiento una vez al día con 150 mg de simeprevir más peginterferón alfa-2a y ribavirina, seguido de 12 ó 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. El efecto terapéutico de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas. El fracaso durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con ARN del VHC detectable confirmado al finalizar el tratamiento (incluidos, entre otros, los pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo o sufriente rebote viral). Las tasas de recidiva viral se calcularon con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable (o detectable si confirmar) al finalizar el tratamiento real. ^aPacientes cuyos datos falten en el momento de la volcación de la RVS.

El ochenta y nueve por ciento (51/57) de los pacientes no tratados previamente (*naive*) y recibieron previa tratados con simeprevir fueron seleccionados para una duración de tratamiento total de 24 semanas al cumplir los criterios de TDR definidos en el protocolo; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 94%. El ochenta y siete por ciento (28/35), 82% (18/22), 40% (4/10) y 48% (19/40) de los pacientes sin tratamiento previo (*naive*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir, respectivamente, presentaron ARN del VHC indetectable en la semana 4 (RVS4). En estos pacientes, las tasas de RVS12 fueron del 96%, 94%, 100% y 88%, respectivamente. El once por ciento (4/35), 5% (1/22), 10% (1/10) y 23% (9/40) de los pacientes sin tratamiento previo (*naive*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa, respectivamente, presentaron ARN del VHC ≥ 25 U/ml en la semana 4; ninguno alcanzó RVS12. Las tasas de rebote viral fueron del 24% (1/45), 20% (5/25) y 11% (4/36) en los pacientes con genotipo 4a, 4d y 4/4, respectivamente. No se conoce la relevancia clínica de este diferimiento en las tasas de rebote viral. La tabla 17 muestra las tasas de RVS por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo 1.

Tabla 17: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC (Estudio HPC3011; análisis final; análisis ajustado por Intención De Tratar)

Resultado del tratamiento	Pacientes no tratados previamente (<i>naive</i>) N = 53 - % (n/N)	Pacientes con respuesta parcial previa N = 15 - % (n/N)	Pacientes con respuesta nula previa N = 10 - % (n/N)	Pacientes sin respuesta previa N = 28 - % (n/N)
RVS12	79% (42/53)*	87% (13/15)	70% (7/10)	51% (14/28)
Resultado de los pacientes sin RVS12				
Fracaso durante el tratamiento ^a	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Recidiva viral ^a	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Pérdida de datos	2% (1/53)	0% (0/15)	10% (1/10)	0% (0/28)

*150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas. ^ap < 0,001 en comparación con control historia de peginterferón alfa y ribavirina. ^bEl fracaso durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con ARN del VHC detectable confirmado al finalizar el tratamiento (incluidos, entre otros, los pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo o sufriente rebote viral). Las tasas de recidiva viral se calcularon con un denominador de pacientes con ARN del VHC ≥ 25 U/ml en la semana 4. Las tasas de RVS12 fueron del 0% en los pacientes sin tratamiento previo, con recidiva previa y sin respuesta previa, y del 50% (1/2) en los pacientes con respuesta parcial previa. La tabla 17 muestra las tasas de RVS por grado de fibrosis según la escala METAVIR y el genotipo 1.

El ochenta y nueve por ciento (54/61) de los pacientes no tratados previamente (*naive*) y con recidiva previa sin cirrosis tratados con simeprevir fueron seleccionados para 24 semanas de tratamiento al cumplir los criterios de TDR definidos en el protocolo (ARN del VHC < 25 U/ml detectable o indetectable en la semana 4) y ARN del VHC indetectable en la semana 12; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 87%. El setenta y uno por ciento (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) y 36% (10/28) de los pacientes sin tratamiento previo (*naive*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir, respectivamente, presentaron ARN del VHC ≥ 25 U/ml en la semana 4. Los pacientes de RVS12 fueron del 8% en los pacientes sin tratamiento previo, con recidiva previa y sin respuesta previa, y del 50% (1/2) en los pacientes con respuesta parcial previa. La tabla 17 muestra las tasas de RVS por grado de fibrosis según la escala METAVIR y el genotipo 1.

Tabla 17: Tasas de RVS12 por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo de I288L en pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC y coinfeción por el VIH-1 (estudio C212; pacientes sin tratamiento previo, con recidiva previa, con respuesta parcial y sin respuesta al finalizar el tratamiento; análisis final; análisis ajustado por Intención De Tratar)

Subgrupo	Pacientes no tratados previamente (<i>naive</i>) % (n/N)	Pacientes con recidiva previa % (n/N)	Pacientes con respuesta parcial previa % (n/N)	Pacientes sin respuesta previa % (n/N)
Grado de fibrosis según la escala METAVIR				
F0-2	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	5% (4/4)
F3-4	57% (47)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
Genotipo de I288L				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/5)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)

Dos pacientes con VIH tuvieron fracaso virológico definido como un valor confirmado de ARN del VHC > 200 copias/ml después de un valor previo de < 50 copias/ml; estos fracasos se produjeron 36 y 48 semanas después del final del tratamiento con simeprevir. *Eficacia en adultos con infección por el genotipo 4 del VHC*. Estudio HPC3011 / RESTORE. Es este un estudio fase 3, abierto, con un solo grupo en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC no tratados previamente o con fracaso del tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina (incluidos los pacientes con recidiva previa y con respuesta parcial y nula previa). Los pacientes no tratados previamente (*naive*) o con recidiva previa recibieron tratamiento una vez al día con 150 mg de simeprevir más peginterferón alfa-2a y ribavirina, seguido de 12 ó 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. Los pacientes con respuesta parcial (*naive*) o con respuesta previa recibieron tratamiento una vez al día con 150 mg de simeprevir más peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas. El efecto terapéutico de simeprevir durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con ARN del VHC indetectable confirmado al finalizar el tratamiento (incluidos, entre otros, los pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo o sufriente rebote viral). Las tasas de recidiva viral se calcularon con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable (o detectable si confirmar) al finalizar el tratamiento real. ^aPacientes cuyos datos falten en el momento de la volcación de la RVS.

El ochenta y nueve por ciento (51/57) de los pacientes no tratados previamente (*naive*) y recibieron previa tratados con simeprevir fueron seleccionados para una duración de tratamiento total de 24 semanas al cumplir los criterios de TDR definidos en el protocolo; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 94%. El ochenta y siete por ciento (28/35), 82% (18/22), 40% (4/10) y 48% (19/40) de los pacientes sin tratamiento previo (*naive*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir, respectivamente, presentaron ARN del VHC indetectable en la semana 4 (RVS4). En estos pacientes, las tasas de RVS12 fueron del 96%, 94%, 100% y 88%, respectivamente. El once por ciento (4/35), 5% (1/22), 10% (1/10) y 23% (9/40) de los pacientes sin tratamiento previo (*naive*), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa, respectivamente, presentaron ARN del VHC ≥ 25 U/ml en la semana 4; ninguno alcanzó RVS12. Las tasas de rebote viral fueron del 24% (1/45), 20% (5/25) y 11% (4/36) en los pacientes con genotipo 4a, 4d y 4/4, respectivamente. No se conoce la relevancia clínica de este diferimiento en las tasas de rebote viral. La tabla 17 muestra las tasas de RVS por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo 1.

Tabla 18: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección por el genotipo 4 del VHC (Estudio HPC3011; análisis final; análisis ajustado por Intención De Tratar)

Resultado del tratamiento	Pacientes no tratados previamente N = 35	Pacientes con recidiva previa N = 22	Pacientes con respuesta parcial previa N = 10	Pacientes sin respuesta previa N = 40
RVS12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Resultado de los pacientes sin RVS12				
Fracaso durante el tratamiento ^a	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Recidiva viral ^a	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Pérdida de datos	0% (0/35)	0% (0/22)	0% (0/10)	0% (0/40)

150 mg de simeprevir durante 12 semanas con peginterferón alfa-2a y ribavirina durante 24 ó 48 semanas. ^ap < 0,001 en comparación con control historia de peginterferón alfa y ribavirina. ^bEl fracaso durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con ARN del VHC detectable confirmado al finalizar el tratamiento (incluidos, entre otros, los pacientes que cumplían las reglas de interrupción del tratamiento especificadas en el protocolo o sufriente rebote viral). Las tasas de recidiva viral se calcularon con un denominador de pacientes con ARN del VHC ≥ 25 U/ml en la semana 4. Las tasas de RVS12 fueron del 0% en los pacientes sin tratamiento previo, con recidiva previa y sin respuesta previa, y del 50% (1/2) en los pacientes con respuesta parcial previa. La tabla 18 muestra las tasas de RVS por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo 4.

Tabla 19: Tasas de RVS12 por grado de fibrosis según la escala METAVIR y genotipo I288L en pacientes adultos con infección por el genotipo 4 del VHC (Estudio HPC3011; análisis final; análisis ajustado por Intención De Tratar)

Subgrupo	Pacientes no tratados previamente (<i>naive</i>) % (n/N)	Pacientes con recidiva previa % (n/N)	Pacientes con respuesta parcial previa % (n/N)	Pacientes sin respuesta previa % (n/N)
F0-2	85% (22/26)	91% (8/11)	100% (5/5)	4% (8/17)
F3-4	78% (7/9)	82% (7/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
Genotipo de I288L				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

Eficacia en adultos con genotipo 1 del VHC tratados con un régimen libre de interferón. Estudio HPC2002 (COSMOS).

Este es un estudio abierto, aleatorizado, falso 2a, para investigar la eficacia y seguridad de 12 ó 24 semanas de tratamiento con simeprevir (150 mg una vez al día) en combinación con sofosbuvir (400 mg una vez al día) con o sin ribavirina en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC que habían experimentado una respuesta nula previa y tenían una fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR (Cohorte 1), o pacientes no tratados previamente (*naive*) o con respuesta nula previa, con fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR y enfermedad hepática compensada (Cohorte 2). Los 80 pacientes incluidos sin fibrosis hepática avanzada en la Cohorte 1 tenían una mediana de edad de 56 años (rango de 27 a 70 años; incluyendo un 8% de más de 65 años); el 61% eran varones; el 71% eran blancos, el 29% eran negros o afroamericanos; y el 25% hispanos; el 30% tenía un IMC ≥ 30 kg/m²; el 98% tenía niveles basales de ARN del VHC > 800.000 U/ml; el 53% tenía fibrosis F3 según la escala METAVIR y el 47% tenía una puntuación de fibrosis F4 según la escala METAVIR (rango); el 78% tenía genotipo 1a del VHC y el resto pacientes tenían genotipo 1b del VHC; el 39% de la población total y el 50% de los pacientes con genotipo 1a tenían polimorfismo basal Q80K; el 6% tenían genotipo CC de I288L, el 70% tenían genotipo CT de I288L y el 24% tenían genotipo TT de I288L. Todos los pacientes eran respondedores nulos previos a peginterferón alfa y ribavirina. Los 87 pacientes incluidos con fibrosis hepática avanzada en la Cohorte 2 tenían una mediana de edad de 56 años (rango de 28 a 70 años; con un 3% de encima de los 65 años); el 67% eran varones; el 91% eran blancos, el 9% eran negros o afroamericanos; y el 17% hispanos; el 44% tenían un IMC ≥ 30 kg/m²; el 84% tenía niveles basales de ARN del VHC > 800.000 U/ml; el 53% tenía fibrosis F3 según la escala METAVIR y el 47% tenía una puntuación de fibrosis F4 según la escala METAVIR (rango); el 72% tenía genotipo 1a del VHC y el 22% tenía genotipo 1b del VHC; el 31% de la población total y el 40% de los pacientes con genotipo 1a tenían polimorfismo basal Q80K; el 21% tenían genotipo CC de I288L, el 56% tenían genotipo CT de I288L y el 23% tenían genotipo TT de I288L. El cincuenta y cuatro por ciento de los pacientes eran respondedores nulos previos a peginterferón alfa y ribavirina y el 46% eran pacientes no tratados previamente (*naive*). En ambos cohortes, ninguno de los pacientes de los grupos de 12 semanas de tratamiento interrumpió el tratamiento debido a un acontecimiento adverso. En los grupos con 24 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso fue de 3% y 2% en la Cohorte 1 y 2, respectivamente. La tabla 20 muestra las tasas de respuesta de los pacientes con respuesta nula previa en la Cohorte 1 y de los pacientes no tratados previamente (*naive*) y con respuesta nula previa en la Cohorte 2.

Tabla 20: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección por el VHC genotipo 1 con respuesta nula previa a peginterferón alfa y ribavirina o eran pacientes no tratados previamente (*naive*) que recibieron 12 semanas de tratamiento combinado de simeprevir y sofosbuvir, con o sin ribavirina (estudio HPC2002; análisis final; análisis ajustado por Intención De Tratar)

Resultado del tratamiento	Cohorte 1 (Pacientes con respuesta nula previa; grado de fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR)	Cohorte 2 (Pacientes no tratados previamente (<i>naive</i>) y con respuesta nula previa; grado de fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR)
---------------------------	--	---

Juan

Juan 48 años

Juan 48 años

Juan 48 años

Juan 48 años

Juan 48 años Casado

Juan 48 años Casado Un hijo

Juan 48 años Casado Un hijo

Juan 48 años Casado **Un hijo Comercial Diabética**

Juan 48 años Casado Un hijo

Juan 48 años Casado

Juan 48 años Casado

Juan 48 años Casado

Juan 48 años Casado

Juan 48 años

Juan

Juan

Juan



Se puede individualizar el tratamiento de la Hepatitis C en cada paciente para obtener altas tasas de RVS^{1*}

Una vez al día
OLYSIO
SIMEPREVIR
Cápsulas 150 mg

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

*RVS: Respuesta Viral Sostenida. 1. Peter J, Nelson DR. Optimal interferon-free therapy in treatment-experienced chronic hepatitis C patients. Liver Int. 2015; 35 (Suppl. 1): 65-70.

Janssen-Cilag, S.A.

Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
28042 Madrid
www.janssen.es

www.janssenpro.es



janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF 