



PUBLICACIÓN OFICIAL de la
Asociación Española para el Estudio
del Hígado, Asociación Española
de Gastroenterología y Asociación
Interamericana de Gastroenterología

Gastroenterología y Hepatología

Volumen 40, Especial Congreso 1
Febrero 2017

**42º Congreso Anual
de la Asociación
Española para el Estudio
del Hígado**

Madrid, 15-17 de febrero de 2017



www.elsevier.es/gastroenterologia

Incluida en: Science Citation Index Expanded,
MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica,
Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
(IBECS), Índice Médico Español (IME) y SCOPUS.

ISSN: 0210-5705

GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO,
DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA,
Y DE LA ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editor Hepatología

R. Planas (Barcelona)

Editor Gastroenterología

J.M. Piqué (Barcelona)

Editor Asociado

F. Balaguer Prunés (Barcelona)

Consejo de Dirección

A. Albillos (Madrid)
R. Andrade (Málaga)
M. Andreu (Barcelona)
J. Bosch (Barcelona)
F. Carballo (Guadalajara)
F. Carrilho (Sao Paulo)
H. Cohen (Uruguay)
A. Colichón (Lima)
V. Cuervas-Mon (Madrid)
R. Esteban (Barcelona)
M. Esteve (Terrassa)
X. Forns (Barcelona)
M.L. García Buey (Madrid)
C. García-Monzón (Madrid)
J.C. García-Valdecasas (Barcelona)
M.A. Gassull (Barcelona)
P. Ginès (Barcelona)
J. Guardia (Barcelona)
P. Jara (Madrid)
A.L. Lázaro Butti (Buenos Aires)
P. Parrilla (Murcia)
J. Ponce (Valencia)
F. Pons (Santander)
J. Prado (Brasil)
J. Prieto (Pamplona)
E. Quintero (Tenerife)
J. Salmerón (Granada)
J.A. Solís (Madrid)
J. Valenzuela (Chile)
E. Wolpert (México)
C. Zapata (Perú)

Consejo Editorial

J.G. Abraldes (Canadá)
J. Aldrete (EE.UU.)
V. Arroyo (Barcelona)
R. Bañares (Madrid)
R. Bataller (EE.UU.)
M. Berenguer (Valencia)
D. Boixeda (Madrid)
J. Bruix (Barcelona)
M. Buti (Barcelona)
J. Cabrera (Las Palmas)
J.L. Calleja (Madrid)
X. Calvet (Sabadell)
F. Casafont (Santander)
G. Castellanos (Madrid)
J. Castellote (Barcelona)
A. Castells (Barcelona)
J. Clària (Barcelona)
G. Clemente (Madrid)
A. Cosme (San Sebastián)
J. Crespo (Cantabria)
J.E. Cunha (Brasil)
M. De la Mata (Córdoba)
M. Diago (Valencia)
E. Domínguez (Santiago de Compostela)
J.V. Esplugues (Valencia)
J.I. Esteban (Barcelona)
A. Farré (Barcelona)
F. Fernández-Bañares (Terrassa)
J. Fernández-Castroagudín (Santiago de Compostela)
J.C. Fernández-Checa (Barcelona)
A. Forner (Barcelona)
J. Fuentes (Zaragoza)
J. García Cano (Cuenca)
J.J. García-Marín (Salamanca)
J.C. García-Pagán (Barcelona)
J. García-Samaniego (Madrid)
V. Garrigues (Valencia)
J.P. Gisbert (Madrid)
F. Gomollón (Zaragoza)
C. Guarner (Barcelona)
F. Guarner (Barcelona)
M. Hernández-Guerra (Tenerife)
J. Hinojosa (Sagunto)
W. Jiménez (Barcelona)
R. Jover (Alicante)
A. Lanas (Zaragoza)
S. Lens (Barcelona)
J. Llach (Barcelona)

J.M. Llovet (Barcelona)
A. López-Sanroman (Madrid)
V. Lorenzo Zuñiga (Badalona)
A.J. Lucendo (Ciudad Real)
C. Martín de Argila (Madrid)
A. Mas (Barcelona)
F. Mearin (Barcelona)
M. Mínguez (Valencia)
J. Molina-Infante (Cáceres)
M. Montoro (Huesca)
E. Moreno-Osset (Valencia)
M. Moretó (Baracaldo)
J. Muntaner (Córdoba)
S. Navarro (Barcelona)
M. Navasa (Barcelona)
P. Nos (Valencia)
J. Panés (Barcelona)
A. Parés (Barcelona)
M. Pellisé (Barcelona)
R.M. Pérez-Ayuso (Santiago de Chile)
J.A. Pons Miñano (Murcia)
M. Prieto (Valencia)
J. Quiroga (Pamplona)
S. Raffa (Buenos Aires)
E. Ricart (Barcelona)
A. Rimola (Barcelona)
M. Rodríguez (Oviedo)
F. Rodríguez Moranta (Hospitalet de Llobregat)
M. Romero (Sevilla)
L. Ruiz del Arbol (Madrid)
M. Salcedo (Madrid)
J.M. Sánchez-Tapias (Barcelona)
B. Sangro (Navarra)
J.J. Sebastián (Zaragoza)
J. Serra (Barcelona)
R. Solá (Barcelona)
A. Soriano (Hospitalet de Llobregat)
V. Soriano (Madrid)
G. Soriano (Barcelona)
J. Such (Alicante)
E. Targarona (Barcelona)
J. Turnes (Pontevedra)
E. Vaquero (Barcelona)
M. Varela (Oviedo)
V. Vargas (Barcelona)
E. Vázquez-Sequeiros (Madrid)
J.J. Vila (Pamplona)
C. Villanueva (Barcelona)
A. Zeben Jimeno (Tenerife)



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º
Tel.: 932 000 711 - 08029 Barcelona

Zurbano, 76 4.º izda.
Tel.: 914 021 212 - 28010 Madrid

Publicación mensual con 10 números al año (bimestral los meses de junio-julio y agosto-septiembre).



© 2017 Elsevier España, S.L.U.
© 2017 Asociación Española para el Estudio del Hígado
© 2017 Asociación Española de Gastroenterología

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Asociación Española para el Estudio del Hígado ni la Asociación Española de Gastroenterología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Tarifa de suscripción anual IVA incluido

Profesionales: 177,06 €
Instituciones: 515,88 €

Precios válidos sólo para España

Suscripciones y atención al cliente:

Elsevier España, S.L.U.

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º - 08029 Barcelona

Teléfono: 902 888 740

Correo electrónico: suscripciones@elsevier.com

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional.
Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España

Depósito legal: B.9747-78. ISSN: 0210-5705

Papel ecológico libre de cloro.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

JUNTA DIRECTIVA DE LA AEEH

<i>Presidente:</i>	Dr. Agustín Albillos 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>	Dr. Matías Antonio Ávila Zaragoza
	Dra. Rocío Aller de la Fuente
	Dra. Inmaculada Fernández Vázquez
	Dra. María Reig Monzón
	Dr. Manuel Romero Gómez

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH

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

GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

SUMARIO

Volumen 40, Especial Congreso 1, Febrero 2017

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

Comunicaciones orales

Sesión Oral 1

1

Sesión Oral 2

6

Sesión Oral 3

10

Sesión Oral 4

14

Sesión Oral 5

19

Sesión Oral 6

24

Pósters

Básica

29

Carcinoma hepatocelular

36

Complicaciones de la cirrosis

48

Enfermedad hepática por depósito de grasa

61

Enfermedades colestásicas

66

Hepatitis víricas

68

Miscelánea

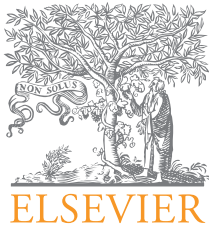
97

Trasplante hepático

100

Índice de autores

107



COMUNICACIONES ORALES

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

Sesión Oral 1

Moderadores: José Luis Calleja (Madrid) y María Varela (Oviedo)

EFFECTO HEMODINÁMICO DEL TRATAMIENTO CON CARVEDILOL ASOCIADO A SIMVASTATINA EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL CON VARICES DE RIESGO NO RESPONDEDORES A β -BLOQUEANTES. ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO

E. Alvarado-Tapias^{a,b}, A. Ardèvol^{a,b}, O. Pavel^a, A. Puente^{a,b}, I. Graupera^{a,b}, R. Montañés^a, M. Poca^{a,b}, M. Murzi^a, E. Oblitas^a, X. Torras^{a,b} y C. Villanueva^{a,b}

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bCIBEREHD.

Introducción: En cirrosis con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), Carvedilol (Cv) es más eficaz que los β -bloqueantes no selectivos (BBNS) en la reducción del gradiente de presión portal (GPP). Las estatinas mejoran la hipertensión portal al reducir la resistencia vascular intrahepática y pueden amortiguar los incrementos posprandiales del GPP, implicados en la progresión de las varices que no mejoran con BBNS. No se ha evaluado si la asociación de estatinas puede mejorar los efectos hemodinámicos de Cv en pacientes con cirrosis, HPCS y varices. El objetivo fue evaluar si la asociación de simvastatina (Sv) a Cv puede mejorar los efectos hemodinámicos de Cv en la cirrosis con HPCS sin respuesta a BBNS.

Métodos: Se incluyeron consecutivamente cirróticos, HPCS y varices esofágicas de alto riesgo sin sangrado previo. En el estudio hemodinámico basal se midió el GPP antes y después la administración de propanolol i.v. (0,15 mg/kg). Los respondedores agudos (disminución GPVH \geq 20%) recibieron Nadolol y no respondedores con Cv. Tras la titulación del BBNS, fueron aleatorizados a recibir placebo (Pb) o Sv (20 mg/d) en condiciones doble ciego. Al 7º día se realizó una valoración de seguridad clínica y analítica (incluyendo CK y ALT) para aumentar la dosis a 40 mg/d. Se realizó un segundo estudio hemodinámico para evaluar la respuesta crónica a Cv+Sv vs Cv+Pb, una vez completadas las mediciones se efectuó un test meal repitiendo las determinaciones 20-30 minutos después de una ingesta oral de Ensure Plus® (Abbott Lab. 400 ml 2.510,4 kJ).

Resultados: 141 pacientes evaluados se incluyeron 91, de los cuales 71 sin respuesta aguda a BBNS fueron tratados con Cv y fueron aleatorizados a recibir a Pb (N = 36) o Sv (N = 35) en condiciones de doble-ciego. Las características clínicas y hemodinámicas basales fueron similares en ambos grupos. El 2º estudio hemodinámico efectuado (a 30 ± 4 días de la aleatorización) para evaluar la respuesta crónica, el GPP disminuyó significativamente en ambos grupos: con Cv+Pb ($19,2 \pm 3$ a $17,1 \pm 3$ mmHg, $p \leq 0,001$) y con Cv+Sv ($19,7 \pm 3$ mmHg a $16,3 \pm 4$ mmHg, $p \leq 0,001$). Este descenso fue mayor con Cv+Sv que con Cv+Pb ($17 \pm 13\%$ vs $11 \pm 10\%$, $p \leq 0,001$). Ocurrió un aumento posprandial del GPP en ambos grupos. Sin embargo dicho incremento se atenuó significativamente con Cv+Sv (aumento del $10 \pm 16\%$) vs Cv+Pb (aumento del $23 \pm 19\%$, $p \leq 0,001$). La tasa de pacientes con aumento posprandial del GPP fue $\geq 10\%$ respecto al previo fue de 79% con Cv+Pb vs 42% con Cv+Sv ($p = 0,01$), y fue la tasa con aumento $\geq 20\%$ fue de 48% vs 17% ($p = 0,02$).

Conclusiones: En los pacientes con cirrosis e HPCS con varices sin respuesta hemodinámica a BBNS, la administración de carvedilol consigue una reducción significativa del GPP. Dicho descenso es más marcado la adición de simvastatina. El tratamiento combinado con Cv y Sv atenúa significativamente el aumento posprandial del GPP. La adición de simvastatina puede mejorar la eficacia clínica del tratamiento con Cv.

ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA HEPATITIS C EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA. ESTUDIO PREVHEP/ COHORTE ETHON

A. Cuadrado^a, C. Perelló^b, S. Llerena^a, M. Gómez^b, M.D. Escudero^c, L. Rodríguez^b, A. Estébanez^a, B. Gámez^b, V. García^a, L. Puchades^c, M.T. Arias^a, J. Cabezas^a, M.A. Serra^c, J.L. Calleja^b y J. Crespo^a

^aHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla, IDIVAL, Santander. ^bHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ^cServicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia INCLIVA, Valencia.

Introducción: La seroprevalencia estimada del VHC en España es, según la última encuesta serológica efectuada en Madrid del 1,7% (datos años 2008 y 2009). No existen datos actuales de prevalencia de anti-VHC ni, lo que es más importante, de infección activa por VHC (PCR-VHC positivo).

Objetivos: Primario: determinar la prevalencia de la seropositividad e infección crónica por el VHC y analizar los factores asociados. Secundarios: determinar la prevalencia de seropositividad e infección crónica por VHB y analizar los factores asociados. Investigar la prevalencia de alteración pruebas de función hepática en la población adulta española.

Métodos: Estudio epidemiológico transversal de base poblacional, efectuado durante los años 2015 y 2016, con tres nodos de estudio (Santander, Madrid y Valencia), formados por hospitales de tercer nivel que atienden una población de referencia similar (Cohorte ETHON, Estudio poblacional de enfermedades Hepáticas naciONal). Los participantes han sido seleccionados a través de una muestra aleatoria y representativa mediante muestreo por conglomerados bietápicos con estratificación en función del estatus socioeconómico, ámbito rural/urbano y edad, siendo representativa de la población nacional.

Resultados: Se incluyeron 6.839 sujetos distribuidos en tres grupos de edad (grupo I; 20 a 35 años, $n = 1.077$; grupo II, 36 a 50 años, $n = 2.908$; grupo III, 51 a 79 años, $n = 2.854$). Del total de sujetos analizados ($n = 6.839$), 76 (%), OR e IC al 95%) (1,11%, 0,7-1,5), presentaron anti-VHC positivo, de los cuales 31 (0,45%, 0,2-0,8) tenían ARN-VHC positivo. Los pacientes varones presentaron una mayor tasa de anti-VHC positivo ($p < 0,001$), del mismo modo, la prevalencia fue mayor en aquellos con un menor nivel de formación ($p < 0,001$) y con antecedentes de uno o más factores de riesgo para la transmisión de virus hepatotópicos ($p < 0,001$). La prevalencia de anti-VHC fue claramente inferior en los pacientes pertenecientes al grupo de menor edad (0,37 vs 1,27 vs 1,22; $p < 0,001$). El 46,7% de los pacientes anti-VHC conocían la existencia de la enfermedad, aunque solo la mitad de éstos estaban controlados en una consulta médica. La prevalencia global de HBsAg fue del 0,6% y del anti-HBc del 4%, siendo ambas prevalencias claramente superiores en los pacientes de mayor edad. El 17,8% de la población analizada presentó una elevación de las transaminasas y/o un fibroscan patológico, siendo ésta mayor en los sujetos del grupo III.

Conclusiones: La prevalencia global de anti-VHC fue del 1,1%, notablemente inferior a la comunicada con anterioridad; además y como hecho más destacado del estudio, la prevalencia de infección activa (PCR-VHC positivo) fue inferior al 50% de los seropositivos. Estos resultados pueden resultar claves para diseñar medidas de actuación a corto, medio y largo plazo encaminadas a reducir la carga de la enfermedad.

Financiado por FIS PIE15/00079 y PI15/02138.

LOS POLIMORFISMOS DE LECTINA DE UNIÓN A MANOSA (MBL) DEL DONANTE HEPÁTICO INCREMENTAN EL RIESGO DE INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

J. Lombardo^a, G. Sanclemente^b, J. Colmenero^a, M. Español^c, M.T. Arias^c, P. Ruiz^a, E. Mauro^a, L. Sastre^a, G. Crespo^a, A. Moreno^b, F. Lozano^c y M. Navasa^a

^aUnidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, UB, Barcelona. ^bServicio de Infecciones, REIPI, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona. ^cCentro Diagnóstico Biomédico, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: La lectina de unión a la manosa (MBL) es una proteína sérica con acciones antibacterianas directas que forma parte de la inmunidad innata. Los polimorfismos en el exón 1 del gen MBL2 (A/O;O/O;XA/XA vs resto de alelos) se correlacionan con diferentes niveles séricos (productores insuficientes de MBL vs productores suficientes de MBL, respectivamente). Los niveles séricos bajos de MBL se asocian a un mayor riesgo de infecciones bacterianas. MBL está sintetizada primariamente en el hígado, así que sus niveles séricos después del trasplante hepático (TH) dependen de los polimorfismos del donante. Tras el TH se induce un bloqueo

farmacológico de la inmunidad adquirida por lo que, en este contexto, la inmunidad innata cobra especial relevancia.

Objetivos: El objetivo del estudio fue evaluar la influencia de los polimorfismos de gen MBL2 de donante y receptor en la incidencia de infecciones, rechazo celular y supervivencia de injerto y paciente en el primer año después del trasplante hepático.

Métodos: Se evaluaron los polimorfismos del gen MBL2 en 240 parejas de donante y receptores de TH realizados en nuestro centro en el período 2007-13.

Resultados: El 61% (146) de los receptores presentaron infecciones durante el primer año tras el TH. En total, 135 (56%) receptores desarrollaron infecciones bacterianas, 14 (6%) fúngicas, 32 (13%) infecciones virales no-CMV, 47 (19%) infecciones por CMV y 15 (6%) presentaron enfermedad por CMV. Las infecciones bacterianas más frecuentes fueron las infecciones del tracto urinario (26%) y la neumonía (22%). Los receptores de hígados de donantes con polimorfismos asociados a producción insuficiente de MBL tuvieron una mayor incidencia de episodios de infección bacteriana (OR = 1,48; IC 1,04-2,09; $p = 0,028$), una mayor incidencia de neumonía (OR = 2,13; IC 1,17-3,86; $p = 0,013$) y una mayor incidencia de shock séptico (OR = 5,62; IC 1,92-16,44; $p = 0,002$), en comparación con los receptores de donantes productores suficientes de MBL. La incidencia de infección viral (incluido CMV) o fúngica, de rechazo celular y la supervivencia de injerto o paciente fue similar en ambos grupos. No existieron diferencias en función de los polimorfismos MBL2 del receptor.

Conclusiones: Los receptores de TH de donantes con polimorfismos asociados a bajos niveles séricos de MBL (genotipo A/O;O/O;XA/XA) tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, neumonía y shock séptico tras el TH. El genotipaje del gen MBL2 de los donantes podría ayudar a identificar a aquellos receptores de TH con mayor riesgo de infecciones bacterianas graves. Estos hallazgos plantean la necesidad de estudios para aclarar el potencial beneficio del uso de estrategias profilácticas o la administración de MBL recombinante a los receptores de TH de donantes productores insuficientes de MBL.

LA FIBROSIS AVANZADA COMO FACTOR PREDICTOR INDEPENDIENTE DE DISFUNCIÓN RENAL EN PACIENTES EGHNA. RESULTADOS DEL REGISTRO HEPAMET

E. Vilar-Gómez^{a,b}, R. Gallego-Durán^{a,b}, R. Aller^c, H. Pastor-Ramírez^{a,b}, J. Bañales^d, M.T. Arias-Loste^{e,f}, C. García-Monzón^g, M.L. García-Torres^h, V. Aguilar-Urbanoⁱ, J. Salmerón^j, J.L. Olcoz-Goñi^k, J. Gómez-Camarero^l, J.L. Calleja Panero^m, J. Abadⁿ, A. Albillosⁿ, O. Lo Iaconoⁿ, R. Francés^o, M. Diago^o, C. Fernández-Rodríguez^q, J. García-Samaniego^r, J. Caballería^s, S. Benlloch^t, J. Turnes^u, J. Ampuero^{a,b} y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aUnidad Intercentros de Aparato Digestivo, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

^bInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ^dDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia-Donostia Unibertsitate Ospitalea, Donostia/San Sebastián. ^eDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^fIDIVAL, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

^gDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid. ^hDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. ⁱDepartamento de Aparato Digestivo, Complejo Hospital Costa del Sol, Marbella. ^jDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital San Cecilio, Granada. ^kDepartamento de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León. ^lDepartamento de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Burgos,

Burgos. ^mDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda. ⁿDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^oDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^pDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ^qDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. ^rDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón. ^sDepartamento de Aparato Digestivo, Complejo Universitario La Paz, Madrid. ^tUnidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona. ^uDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia. ^vDepartamento de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra.

Introducción: Se ha descrito que los pacientes con EGHNA tienen un riesgo incrementado de padecer enfermedades renales, no obstante, la relación entre la disfunción renal y las características histológicas de los pacientes aún no ha sido completamente elucidada.

Métodos: Se han incluido un total de 1.459 pacientes diagnosticados de EGHNA por biopsia hepática, procedentes de 33 centros y 3 países [España (821 pacientes), Australia (245 pacientes) y Cuba (393 pacientes)]. Las biopsias fueron revisadas por los patólogos de cada centro, y clasificadas usando el NASH-CRN Score, definiendo tanto NASH (presencia combinada de esteatosis, balonización e inflamación lobulillar), como estadios de fibrosis (0-4). En este estudio no fueron incluidos pacientes con cirrosis descompensada. La función renal fue evaluada usando CKD-EPI a través de la estimación de la tasa de filtración glomerular (eGFR). La disfunción renal fue definida como una eGFR menor de 60 ml/min/1,73 m².

Resultados: La disfunción renal evaluada mediante eGFR (ml/min/1,73 m²) no difirió significativamente entre pacientes con esteatosis simple (n = 536) (95,1 ± 17,9 ml), NASH-F0 (n = 338) (95,5 ± 16,7), NASH-F1 (n = 178) (95,8 ± 16,6) y NASH-F2 (n = 190) (94,3 ± 16,7). No obstante, eGFR fue menor en pacientes con NASH y fibrosis avanzada (n = 150 para F3, 84,5 ± 22,1; n = 67 para F4, 84,9 ± 20,9), p < 0,001 para ANOVA con ajuste de Bonferroni. Igualmente, una mayor proporción de pacientes con fibrosis avanzada (27/217, 12%) presentaron un eGFR < 60 ml/min/1,73 m² comparados con pacientes sin fibrosis avanzada (36/1242, 3%), p < 0,01. Después de ajustar por factores de confusión (IMC, diabetes, tabaco, edad, género, resistencia a insulina, componentes del síndrome metabólico y medicación concomitante para las comorbilidades), la presencia de fibrosis avanzada (F3 y F4) permaneció como factor predictor independiente de eGFR disminuido (β = -0,21, p < 0,01) o eGFR < 60 (OR: 3,6, IC95%: 2,1-6,3, p < 0,01). Dos biomarcadores no invasivos de fibrosis, incluyendo NAFLD fibrosis Score (NFS, r = -0,27, p < 0,01) y FIB-4 Score (r = -0,22, p < 0,01) fueron fuertemente correlacionados con eGFR. Los pacientes con un NFS > 0,675 (n = 229) presentaron menor eGFR (87,2 ± 18,9 ml) en comparación con aquellos con NFS < -1,455 (n = 632) (97,9 ± 17,8 ml), p < 0,01. De igual forma, eGFR fue encontrado disminuido en pacientes con FIB-4 > 2,67 (n = 91) (83,1 ± 19,5 ml) comparados con aquellos con FIB-4 < 1,30 (n = 1.023) (96,5 ± 18,1 ml), p < 0,01.

Conclusiones: En pacientes EGHNA diagnosticados mediante biopsia hepática, la fibrosis avanzada fue fuertemente relacionada con eGFR disminuido/presencia de enfermedad renal de manera independiente a otros factores de riesgo, como la obesidad, diabetes y otros componentes del síndrome metabólico.

INDUCCIÓN DE LA TRANSICIÓN ENDOTELIO MESENQUIMAL EN HÍGADOS FIBRÓTICOS

J. Ribera^a, M. Pauta^a, P. Melgar-Lesmes^a, B. Córdoba^a, A. Bosch^b, M. Calvo, D. Rodrigo-Torres^c, P. Sanchu-Bru^c, A. Mira^{a,d}, W. Jiménez^{a,d} y M. Morales-Ruiz^{a,d}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd. ^bUnidad de Microscopía Óptica Avanzada, Centros Científicos y Tecnológicos, Universidad de Barcelona. ^cServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd. ^dDepartamento de Biomedicina-Unidad de Bioquímica, Universidad de Barcelona.

Introducción: Los miofibroblastos en los hígados fibróticos se originan mayoritariamente a partir de las células hepáticas estreñadas. Sin embargo, se ha demostrado en otras patologías que cursan con fibrosis tisular la contribución de las células endoteliales al pool miofibroblástico. Este cambio fenotípico endotelial se denomina transición endotelio-mesenquimal (EndMT) y se caracteriza por la adquisición de motilidad invasiva y la ganancia de marcadores mesenquimales celulares. En este contexto, hipotetizamos que una fracción de las células endoteliales hepáticas (LEC) sufre esta transformación durante la progresión de la fibrosis hepática y contribuye a la disfunción hepática.

Métodos: El estudio se llevó a cabo en ratones con fibrosis hepática provocada mediante inyección intraperitoneal de CCl₄. A su vez, se analizaron biopsias hepáticas de pacientes sin cirrosis (n = 4) y pacientes con cirrosis de etiología vírica y/o enólica (n = 6). La presencia de EndMT se cuantificó midiendo la coexpresión de CD31 (marcador endotelial) y α-SMA (marcador mesenquimal) mediante inmunofluorescencia. La adquisición de EndMT por el linaje endotelial se evaluó en ratones transgénicos que expresan un marcador fluorescente bajo el control del promotor endotelial Tie2 (Tie-td-Tomato). La conectividad vascular sinusoidal se evaluó por microscopía intravital y microscopía confocal 3D de alta resolución.

Resultados: Se observó la presencia de EndMT en células endoteliales hepáticas de pacientes cirróticos y de ratones Tie-tdTomato tratados con CCl₄, en comparación con hígados no cirróticos. Una fracción significativa de células endoteliales aisladas a partir de hígados murinos (LEC) adquirieron el fenotipo EndMT tras el tratamiento con TGF-β1, en comparación con LEC aisladas a partir de hígados sanos (3,5 ± 0,4 vs 0,5 ± 0,3% de colocalización/campo; p < 0,05). En este contexto, el co-tratamiento de LEC con TGF-β1 y BMP-7, un inhibidor de la respuesta fibrogénica de TGF-β1, disminuyó significativamente la adquisición de EndMT (1,7 ± 0,3 vs 3,5 ± 0,4% de colocalización/campo, p < 0,01). En concordancia con estos resultados, los estudios in vivo mostraron que ratones CCl₄ tratados crónicamente con BMP-7 (300 ug/kg durante dos semanas) redujeron significativamente la adquisición de EndMT, en comparación con los ratones CCl₄ no tratados (1,9 ± 0,2 vs 3,8 ± 0,3% de colocalización/campo, p < 0,05). La disminución de EndMT se correlacionó con un descenso significativo de la fibrosis hepática (p < 0,05) y con una mejora de la angioarquitectura hepática (p < 0,05) caracterizada por una mayor conectividad sinusoidal.

Conclusiones: TGF-β1 induce EndMT en LEC. Además, nuestros resultados muestran la adquisición de EndMT por las células endoteliales de hígados fibróticos, tanto en ratones como en pacientes. El tratamiento con BMP-7 disminuye la inducción de este proceso y tiene un impacto positivo en la reducción de la fibrosis y en la organización vascular sinusoidal.

PREDICTORES MOLECULARES DEL EFECTO DE SORAFENIB SOBRE LA RECIDIVA COMO TERAPIA ADYUVANTE EN CARCINOMA HEPATOCELULAR: ESTUDIO DE BIOMARCADORES DEL ENSAYO FASE III STORM

R. Pinyol^a, R. Montal^a, T. Takayama^b, G.Y. Chau^c, V. Mazzaferro^d, S. Roayaie^e, K.S. Lee^f, R. Tung-Ping Poon^g, N. Kokudo^h, Z. Zhangⁱ, L. Bassaganyas^a, S. Torrecilla^a, A. Moeini^a, L. Rodríguez-Carunchio^a, E. Ganej^j, C. Verslype^k, A. Emilia Croitoru^l, U. Cillo^m, M. de la Mataⁿ, J. Campsⁿ, M. Solé^a, S.N. Thungⁱ, A. Villanueva^l, C. Pena^o, G. Meinhardt^o, J. Bruix^a y J.M. Llovet^{a,i,p}

^aBarcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC), Liver Unit, IDIBAPS-Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, CIBERehd, España.

^bNihon University School of Medicine, Department of Digestive Surgery, Tokio, Japón. ^cTaipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwán.

^dFondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milán, Italia. ^eLiver Cancer Program, Hofstra-North Shore-LIJ School of Medicine, Lenox Hill Hospital, New York, NY, EEUU.

^fDepartment of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seúl, Corea del Sur. ^gQueen Mary Hospital, Hong Kong, China.

^hUniversity of Tokyo, Tokio, Japón. ⁱMount Sinai Liver Cancer Program, Divisions of Liver Diseases, Department of Medicine, Department of Pathology, Genomic Institute, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU.

^jAuckland City Hospital, Nueva Zelanda. ^kUniversity Hospital Leuven, Department of Hepatology, Bélgica. ^lInstitutul Clinic de Boli Digestive si Trasplant Hepatic Fundei, Departamentul de Oncologie Medicala, Rumanía.

^mAzienda Ospedaliera Università di Padova, Unità Operativa di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto Epatico, Italia. ⁿHospital Universitario Reina Sofía, Madrid, España.

^oLaboratory of Gastrointestinal and Pancreatic Oncology, IDIBAPS-Hospital Clínic, CIBERehd, Barcelona, España. ^pBayer HealthCare Pharmaceuticals, Whippany, NJ, EEUU.

^qInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, España.

^rIntroducción y objetivos: Sorafenib es la terapia sistémica estándar para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC). La recurrencia en pacientes tratados con resección/ablación es del 70% a los 5 años.

El ensayo STORM, que evaluó el efecto adyuvante de sorafenib después de resección/ablación, no alcanzó el objetivo principal, la supervivencia libre de recidiva (SLR). El presente estudio (BIOSTORM) analiza los predictores moleculares de prevención de recidiva con sorafenib, con un nivel B de evidencia científica.

Métodos: Se analizaron 188 muestras de tejido tumoral fijadas en parafina procedentes de pacientes con CHC resecados y aleatorizados a recibir sorafenib (83) o placebo (105). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de cada institución y se realizó tras obtener un consentimiento informado específico. Mediante el análisis de la expresión génica; las mutaciones en exomas de 18 oncogenes; y la activación de rutas de señalización de MAPK (inmunohistoquí-

mica de pERK), y de angiogénesis (tinción de pVEGFR2 y FISH de VEGFA) se evaluó la capacidad pronóstica y predictiva de respuesta a sorafenib de los biomarcadores. El objetivo primario fue la SLR (el evento ocurrió en 70 casos). Debido a que todos los eventos registrados fueron recurrencias, el tiempo de recurrencia coincide con la variable SLR. La capacidad pronóstica de los biomarcadores se analizó mediante regresión de Cox.

Resultados: La cohorte BIOSTORM recapitula las características clínico-patológicas de STORM. Respecto a las variables pronósticas de SLR, se ha observado que la tinción positiva de pERK en hepatocitos (HR = 2,41; IC95%: 1,21-4,80; p = 0,012) y la invasión microvascular (HR = 2,09; IC95%: 1,14-3,83; p = 0,017) son factores con capacidad predictiva independiente de SLR. Además, la tinción de pERK (20/175; 11%) está asociada a firmas genéticas de proliferación (p < 0,001), al grado de diferenciación tumoral (p = 0,01) y a los niveles de Ki-67 (p < 0,05). No se han identificado predictores de prevención de recidiva con sorafenib. En esta cohorte, los biomarcadores de angiogénesis (tinción pVEGFR2, pERK endotelial y amplificación de VEGFA), proliferación (firmas de proliferación, Ki-67), y las firmas y mutaciones conocidas, no predicen SLR ni el efecto del sorafenib. Generamos una nueva firma genética -que contiene los genes KRAS y VEGFA- y que identifica los pacientes en los que sorafenib puede prevenir la recidiva.

Conclusiones: En el estudio de biomarcadores del ensayo STORM, tanto la tinción de pERK en hepatocitos como la invasión microvascular son predictores independientes de supervivencia libre de recidiva. No se ha identificado ninguna mutación, firma existente o amplificación génica predictora del efecto de sorafenib sobre la recidiva. La firma genética generada predice dicha respuesta, y requerirá una validación externa.

EL BEZAFIBRATO Y EL FENOFIBRATO TIENEN EFECTOS BENEFICIOSOS SIMILARES EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO INTERNACIONAL EN PACIENTES TRATADOS CON ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO

M.H. Harms^a, A. Reig^b, A.C. Cheung^c, H.R. van Buuren^a, F. Gaouar^d, C. Levy^e, A.J. Montano-Loza^f, N. Cazzagon^g, A. Floreani^h, W.J. Lammers^a, B.E. Hansen^a, U. Beuers^b, A.L. Mason^f, H.L. Janssen^c, C. Corpechot^d, A. Pares^b y Global PBC Study Group^b

	Fenofibrato			Bezafibrato			Valor de p
	N con datos (%)	Media	Rango intercuartil	N con datos (%)	Media	Rango intercuartil	
Edad	138 (100)	56,8	47-61,9	73 (100)	51,9	44,8-58,00	0,002
Seguimiento (meses)	138 (100)	19,2	11,1-41,7	73 (100)	40,9	26,4-58,8	0,001
Tiempo tratamiento fibratos (meses)	138 (100)	16,6	10,2-40,9	73 (100)	40,9	24,00-58,8	0,004
ASAT inicial (xLSN)	126 (91)	1,32	1,00-2,07	63 (86)	1,4	0,95-2,13	0,9
ASAT 1 año tratamiento (xLSN)	26 (15)	1,03	1,18-1,97	49 (67)	1,03	0,78-1,71	
ALAT inicial (xLSN)	110 (80)	1,30	0,8-2,28	63 (86)	1,63	1,13-2,62	0,119
ALAT 1 año tratamiento (xLSN)	14 (8)	0,76	1,37-2,15	49 (67)	1,05	0,74-1,43	
FA inicial (xLSN)	129 (94)	2,06	1,51-2,83	64 (88)	2,56	1,99-3,46	0,001
FA 1 año tratamiento (xLSN)	28 (16)	1,25	0,77-2,00	49 (67)	1,18	0,78-1,78	
Bilirrubina inicial (xLSN)	106 (77)	0,68	0,47-1,12	64 (88)	0,7	0,4-1,00	0,397
Bilirrubina 1 año tratamiento (xLSN)	22 (13)	0,54	0,42-0,86	49 (67)	0,5	0,33-0,75	
Plaquetas (10 ⁹ /mm ³) inicial	124 (90)	237	183-288	14 (19)	244	189-321	0,614
Plaquetas (10 ⁹ /mm ³) 1 año tratamiento	25 (15)	224	144-303	2 (3)	272	295	

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

^bUnidad de Hepatología, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, España. ^cToronto Centre for Liver disease, Francis Family Liver Clinic, Toronto General Hospital, Toronto, Canadá. ^dCentre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires, Hôpital Saint-Antoine, París, Francia. ^eCenter for Liver Diseases, University of Miami, Miami, EEUU. ^fDivision of Gastroenterology and Hepatology, University of Alberta, Edmonton, Canadá. ^gDepartment of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padua, Italia. ^hDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos.

Introducción: El ácido ursodeoxicólico (UDCA) es el tratamiento para la colangitis biliar primaria (CBP) pero hasta un 30% de pacientes presentan respuesta subóptima y peor pronóstico. Los fibratos serían otro posible tratamiento pero hay pocos estudios y de escaso tamaño muestral. El objetivo fue evaluar el impacto de los fibratos en pacientes con CBP de 8 centros. Se excluyeron pacientes con síndrome de solapamiento. Se analizó la evolución analítica, complicaciones y mortalidad.

Métodos: 211 pacientes fueron tratados con fibratos durante 31 ± 19 meses (65% fenofibrato; 35% bezafibrato). El 94% eran mujeres (edad 55 ± 7 años). Todos los pacientes fueron tratados con UDCA iniciado una mediana de 93 (RIQ 41-173) meses antes que los fibratos. En un 97% de los casos se añadieron los fibratos por ausencia de respuesta al UDCA y el 3% por prurito intenso o hipertrigliceridemia.

Resultados: Tras 12 meses se observó una reducción significativa de fosfatasa alcalina (FA) $p < 0,001$, ALAT $p < 0,001$ y ASAT $p = 0,002$. La bilirrubina no se modificó significativamente $p: 0,13$. La supervivencia a los 3 y 5 años fue de 91 y 84% respectivamente. En el análisis univariante de Cox fueron predictivos de mortalidad o trasplante los niveles basales de ASAT, ALAT, FA y el cese del tratamiento con fibratos (HR 15,8; IC95%: 6,0-42,2). El tipo de fibrato recibido, la duración del tratamiento con UDCA, la edad y el género no se asociaron a cambios en la supervivencia. En el análisis multivariado únicamente el cese de la administración de fibratos (HR 5,2; IC95%: 1,5-17,6) y la ALAT basal (HR 2,1; IC95%: 1,4-3,1) se mantuvieron como factores pronósticos independientes de fallecimiento o trasplante (v. tabla en pág. anterior).

Conclusiones: La administración de fibratos se asocia con una reducción significativa de indicadores de colestasis y citolisis en pacientes y respuesta subóptima al ácido ursodeoxicólico tras un año de tratamiento, con efectos similares para ambos tipos de fibratos.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

Sesión Oral 2

Moderadores: Cándido Villanueva (Barcelona) y Manuel Hernández-Guerra (Tenerife)

PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO E IMPACTO CLÍNICO DE COLONIZACIÓN RECTAL POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES (BMR) EN PACIENTES CIRRÓTICOS Y NO CIRRÓTICOS CRÍTICOS

V. Prado González^a, F. Marco^b, M. Arteaga^a, E. Reverter^a, A. Escorsell^a, A. Carpio^a, G. Mezzano^a, S. Rodríguez^a, J. Mensa^c, P. Ginès^a, A. Soriano^c, J. Vila^c y J. Fernández^a

^aLiver Unit; ^bDepartamento de Microbiología; ^cDepartamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: Las infecciones causadas por BMR son frecuentes tanto en la cirrosis como en enfermos críticos. El objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de colonización rectal por BMR en pacientes críticos con y sin cirrosis en nuestra área, y evaluar si existe una correlación entre la colonización rectal y la infección por BMR.

Métodos: Estudio prospectivo en 521 pacientes admitidos en UCI (128 cirróticos, 54 trasplantes hepáticos, 23 con fallo hepático agudo y 316 sin enfermedad hepática) durante 1 año (2015-2016). Los frotis rectales se obtuvieron al ingreso y semanalmente hasta el alta de la UCI y se cultivaron en medios selectivos para detectar bacterias entéricas y no entéricas MR. Se realizó seguimiento de los pacientes para detectar el desarrollo de infecciones bacterianas. La colonización por BMR fue considerada para guiar la terapia antibiótica y realizar medidas de aislamiento de contacto.

Resultados: En 170 pacientes (33%) se aisló por lo menos una BMR en el frotis rectal. La prevalencia de colonización rectal por BMR fue significativamente mayor en la población cirrótica (41% vs 29%, $p = 0,008$). Las BMR más prevalentes fueron: *Escherichia coli* BLEA (13%), *Klebsiella pneumoniae* BLEA (7,9%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5%), seguidos de *Enterobacter* spp. (2,9%), *Klebsiella pneumoniae* OXA 48 (4,8%) y *Klebsiella pneumoniae* NDM (0,8%). El 61% de los pacientes colonizados presentaron el primer frotis positivo para BMR al ingreso en UCI, un 26% adicional desarrollaron la colonización durante los primeros 10 días de ingreso. Un 32% de los pacientes colonizados

desarrollaron infecciones causadas por bacterianas MR durante su ingreso hospitalario en comparación con un 6% de los no colonizados ($p < 0,001$). Existió una clara correlación entre la BMR aislada en los frotis rectales y la causante de la infección (cultivo positivo): 60% en población cirrótica y 48% en población no cirrótica. Los factores de riesgo de colonización por BMR identificados en el estudio en el global de la serie fueron: cirrosis hepática ($p = 0,01$), infecciones en los 3 meses previos ($p = 0,001$), ingreso hospitalario ($p < 0,001$) y en UCI en los 3 meses previos ($p = 0,006$) e infección causada por BMR en los últimos 6 meses ($p < 0,005$).

Conclusiones: La colonización rectal por BMR es extremadamente prevalente en pacientes críticos en nuestra área, especialmente en enfermos cirróticos. Los pacientes colonizados presentaron una mayor prevalencia de infecciones causadas por BMR que frecuentemente fueron causadas por el mismo tipo de cepa multirresistente. La vigilancia epidemiológica (frotis rectales periódicos) podría ser de utilidad en la prevención de la diseminación intrahospitalaria de BMR y ayuda a guiar las estrategias antibióticas en pacientes críticos.

FGF19 COMO DIANA TERAPÉUTICA Y BIOMARCADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

A. Moeini^{a,b}, K. Hoeflich^c, R. Pinyol^a, D. Sia^b, C. Miduturu^c, R. Montal^a, L. Torrens^a, J. Peix^a, G. Campreciós^b, Q. Cao^c, N. Stransky^c, O. Schmidh-Kittler^c, S. Miller^c, S.N. Thung^b, C. Lengauer^c y J.M. Llovet^{a,b,d}

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

^bMount Sinai Liver Cancer Program, Department of Liver Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EEUU.

^cBlueprint Medicines, Cambridge, EEUU. ^dInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción: Sorafenib y regorafenib son las dos únicas terapias eficaces en el carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado en primera y segunda línea de tratamiento, respectivamente. De entre las alteraciones oncogénicas descritas en éste tumor, la amplificación del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19), ligando del receptor FGFR4, es de las pocas dianas tratables farmacológicamente.

Objetivos: El estudio tiene dos objetivos a) Evaluar el marcador molecular de la amplificación/sobreexpresión de FGF19 para su uso en ensayos clínicos con inhibidores del receptor FGFR4; y b) Analizar la eficacia del inhibidor selectivo de FGFR4 (BLU9931) en modelos de xenoinjertos derivados de tumores de pacientes con amplificación/sobreexpresión de FGF19 (Patient-derived xenograft, PDX).

Métodos: El estudio incluye una cohorte de 143 tumores analizados mediante arrays de expresión, SNP, qPCR y qRT-PCR. Tras dicho análisis, se seleccionaron 30 tumores con a) Amplificación focal de FGF19 (> 4 copias; n = 10), b) sobreexpresión de FGF19 (niveles > 4 veces al tejido adyacente no tumoral; n = 10) o c) niveles normales de FGF19 (n = 10). Se comparó la eficacia diagnóstica de la presencia de amplificación/sobreexpresión de FGF19 mediante el análisis inmunohistoquímico (IHC), la hibridación in situ por fluorescencia (FISH), así como del ensayo NanoString nCounter de expresión de 120 genes de la vía de señalización de FGF19 y del número de copias (CN) de 38 genes relacionados con dicha vía. Los resultados se validaron en una cohorte independiente de 48 CHCs y 20 modelos PDX. Asimismo, se seleccionó un modelo PDX con niveles > 20 veces expresión de FGF19 y otro con nivel < 4 para tratar con BLU9931, sorafenib o placebo.

Resultados: Un 23% (33/143) de los CHC presentaban sobreexpresión de FGF19, y un 8% (11/143) amplificaciones focales. La mediana de expresión de FGF19 fue de 114 y 14 veces los niveles normales, en CHC con amplificación y sobreexpresión de FGF19, respectivamente (p < 0,01). En la cohorte de 30 tumores, la amplificación de FGF19 se detectó mediante FISH y NanoString de CN con una eficacia > 95%, y la sobreexpresión de FGF19 se detectó mediante NanoString y IHC con una eficacia del 83% y 70%, respectivamente. En la cohorte de validación, se demostró una correlación significativa entre la expresión de FGF19 detectada por los ensayos de NanoString y de IHC (r Spearman = 0,87, p < 0,001). En los modelos PDX con sobreexpresión de FGF19, el tratamiento con BLU9931 redujo el volumen tumoral en comparación con sorafenib y placebo (a los 18 días, 573 mm³ vs 1.175 mm³ vs 2.108 mm³, p < 0,01).

Conclusiones: Un 23% de los CHC presenta sobreexpresión de FGF19, detectado eficazmente mediante NanoString e IHC, con buena correlación diagnóstica. El inhibidor de FGFR4 (BLU9931) es eficaz en modelos PDX de sobreexpresión de FGF19. Ambos resultados dan la base racional para el estudio piloto en fase I/II proof-of-concept del inhibidor de FGFR4 en pacientes con sobreexpresión de FGF19.

IMPACTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN BASADA EN EVEROLIMUS PRECOZ SOBRE LA RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

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

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba. ^bUnidad de Cirugía y Trasplante Hepático, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

^cUnidad de Investigación Experimental, CIBERehd, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

^dUnidad de Cirugía General y Trasplante Hepático, IMIBIC;

^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Objetivos: Determinar si la introducción precoz de everolimus tras el trasplante hepático puede reducir el riesgo de recidiva del hepatocarcinoma.

Métodos: Estudio prospectivo de una cohorte consecutiva de pacientes con hepatocarcinoma sometidos a trasplante hepático en dos centros entre julio 2012 y diciembre 2015. Los criterios de exclusión fueron: retrasplante, trasplante combinado y VIH positivo. El protocolo de inmunosupresión se basó en tacrolimus, corticoides

e introducción precoz de everolimus (día 15-21 postrasplante). El grupo de comparación consistió en controles históricos (ratio 2:1) apareados por características pronósticas del hepatocarcinoma (número de nódulos, tamaño del nódulo mayor, diferenciación tumoral y microinvasión vascular). Ninguno de los controles había recibido everolimus. El seguimiento postrasplante se prolongó hasta octubre de 2016. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox para estudiar el impacto del uso precoz de everolimus sobre la recidiva del hepatocarcinoma y la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 207 pacientes (88,4% varones, edad media 55,6 años) divididos en: cohorte prospectiva tratada con everolimus precoz (n = 69) y controles históricos sin everolimus (n = 138). La enfermedad hepática basal predominante en ambos grupos fue cirrosis por virus C (55,1%) y/o etílica (48,3%). La proporción de pacientes que excedieron los criterios de Milán en el explante fue similar en casos y en controles (23,5% vs 27,5%; p = 0,54), al igual que la presencia de diferenciación tumoral moderada-pobre (61,5% vs 63,6%; p = 0,80). No obstante, la proporción de pacientes con microinvasión vascular fue mayor en los casos (27,9% vs 13,2%; p = 0,01). El uso de terapia locorregional en lista de espera fue similar en ambos grupos (71,7% vs 61,9%; p = 0,20). El uso de everolimus no influyó sobre la tasa de recidiva del hepatocarcinoma (6,4% a los 24 meses y 12,8% a 36 meses con everolimus vs 8% a los 24 meses y 12,4% a los 36 meses sin everolimus; p = 0,89). Tampoco demostró beneficio significativo en subgrupos de riesgo tales como pacientes que excedieron los criterios de Milán (p = 0,26) o con microinvasión vascular (p = 0,23). En el análisis multivariante, el número de nódulos y la presencia de microinvasión vascular fueron predictores independientes de recidiva tumoral (RR = 1,01; p = 0,025 y RR = 5,47; p < 0,001 respectivamente), pero no así el uso de everolimus (RR = 0,78; IC95% 0,24-2,56; p = 0,68). No hubo diferencias en cuanto a mortalidad global: 15,8% a 24 meses y 28,6% a 36 meses con everolimus vs 20,3% a 24 meses y 27,5% a 36 meses sin everolimus (p = 0,74).

Conclusiones: La prescripción sistemática de everolimus en pacientes trasplantados por hepatocarcinoma no parece justificada. Se precisan ensayos clínicos dirigidos a subgrupos de alto riesgo de recidiva, especialmente a pacientes con microinvasión vascular.

Proyecto financiado por el ISCIII (FIS PI11-02867) y por la Soc. Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos.

VALIDACIÓN DE LOS ÍNDICES FIB 4 Y NFS PARA DISCRIMINAR FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON EGHNA EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL. RESULTADOS DEL REGISTRO HEPAMET

R. Gallego-Durán^{a,b}, R. Aller^c, H. Pastor-Ramírez^{a,b}, J. Bañales^d, M.T. Arias-Loste^{e,f}, C. García-Monzón^g, E. Vilar-Gómez^{a,b}, A. Escudero^h, V. Aguilar-Urbanoⁱ, J. Salmerón^j, J.L. Olcoz^k, J. Gómez-Camarero^l, J.L. Calleja^m, A. Albillosⁿ, O. Lo Iaconoⁿ, R. Francés^o, M. Diago^p, C. Fernández-Rodríguez^q, J. García-Samaniego^r, J. Caballería^s, J. Ampuero^{a,b}, P. Aspichueta^t, S. Benlloch^u y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aUnidad Intercentros de Aparato Digestivo, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

^bInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ^dDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia-Donostia Unibertsitate Ospitalea, Donostia/San Sebastián. ^eDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^fIDIVAL, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

^gDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid. ^hDepartamento de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

¹Departamento de Aparato Digestivo, Complejo Hospital Costa del Sol, Marbella. ²Departamento de Aparato Digestivo, Hospital San Cecilio, Granada. ³Departamento de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León. ⁴Departamento de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos. ⁵Departamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda. ⁶Departamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁷Departamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ⁸Departamento de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ⁹Departamento de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. ¹⁰Departamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón. ¹¹Departamento de Aparato Digestivo, Complejo Universitario La Paz, Madrid. ¹²Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona. ¹³Departamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo. ¹⁴Departamento de Aparato Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Objetivos: Comparar la utilidad de los métodos NAFLD Fibrosis Score (NFS) y FIB4 para la predicción de la fibrosis en pacientes con EGHNA diagnosticados mediante biopsia hepática.

Métodos: El Registro HEPAmet, liderado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), es una base de datos multicéntrica monitorizada, que incluye pacientes españoles con EGHNA diagnosticados mediante biopsia hepática. Deben cumplir al menos 2/4 criterios de inclusión (esteatosis definida por ecografía; ALT o AST por encima de los límites superiores de la normalidad (LSN); HOMA-IR > 4 o síndrome metabólico definido mediante criterios ATP III). Se registraron datos demográficos, antropométricos, analíticos, anatomopatológicos y ecográficos, así como enfermedades y medicación concomitante. Se determinó el área bajo la curva (AUROC) para fibrosis significativa (F2-F4) y avanzada (F3-F4). Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS 22.0.

Resultados: Se incluyeron 1.214 pacientes NAFLD biopsiados, 57% (693/1.214) mujeres, edad media de 47,8 ± 11,6 años. Según el SAF Score, el 60% (724/1.214) de los pacientes padecían NASH, el 26% (315/1.214) mostraron fibrosis significativa y el 12% (142/1.214) fibrosis avanzada según Kleiner. Los coeficientes de correlación entre NFS y FIB4 respecto a la fibrosis avanzada fueron 0,28 ($p < 0,01$) y 0,38 ($p < 0,01$) respectivamente. FIB4 alcanzó un AUROC mayor para la predicción de fibrosis avanzada: 0,78 [IC95% 0,74 a 0,82] que NFS: 0,73 [IC95% 0,69 a 0,76]; $p = 0,04$. De ellos, el 39,4% (478/1.214) y 21,6% (262/1.214) de los pacientes fueron clasificados como indeterminados para NFS y FIB4 respectivamente ($p < 0,01$). Para la predicción de fibrosis avanzada, el VPN fue 91% (964/1.055) y VPP 32% (51/159) utilizando un punto de corte en NFS > 0,67. Aplicando en FIB-4 un punto de corte > 2,67, el VPN obtenido fue 90,3% (1.053/1.166) y VPP 60% (29/48). Finalmente, para excluir fibrosis, un punto de corte de < -1,45 para NFS, alcanzó un VPP del 95% (550/577), y empleando el umbral en FIB-4 < -1,30, el VPP alcanzado fue 95% (859/904).

Conclusiones: En práctica clínica, ambos índices son útiles para excluir pacientes con fibrosis, con potencial como método de cribado para seleccionar aquellos con bajo riesgo de progresión. Otros métodos no invasivos son necesarios para evaluar con precisión el estadio de fibrosis de aquellos casos que caen en la zona gris.

PAPEL DE LA DISBIOSIS INTESTINAL EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD) ASOCIADA A OBESIDAD EN PACIENTES

E. Nistal^{a,b}, S. Sánchez-Campos^{b,c}, M.V. García-Mediavilla^{b,c}, M.T. Arias^d, P. Linares^a, P. Iruzubietta^d, B. Álvarez^a, J.M. García Lobo^e, J.L. Olcoz^{a,c}, J. Crespo^d y F. Jorquera^{a,c}

^aServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León. ^bInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^eDepartamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Santander.

Introducción: Existen numerosas evidencias que identifican a la microbiota intestinal como un factor clave en el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico tanto en pacientes como en modelos experimentales, lo que plantea la posible utilidad de nuevas aproximaciones terapéuticas basadas en modulación de la microbiota intestinal en dichos pacientes.

Objetivos: Estudiar la composición y la diversidad de las comunidades de bacterias presentes en muestras fecales de 20 individuos sanos delgados, 36 pacientes obesos con NAFLD y 17 pacientes obesos sin NAFLD. Para ello, se amplificó la región V3-V4 del ARNr 16S, seguido de un análisis de pirosecuenciación.

Resultados: Tanto en los pacientes con o sin NAFLD, como en los individuos control, la mayoría de las secuencias pertenecieron a los filos Firmicutes y Bacteroidetes, y en menor proporción al filo Proteobacteria. El análisis estadístico manifestó diferencias significativas en el número de secuencias del filo Firmicutes entre pacientes con y sin NAFLD, siendo un factor determinante asociado a la enfermedad y un posible marcador de la misma. A nivel de género también se han encontrado cambios significativos asociados a NAFLD. El número de secuencias de Blautia, Akkalkiphus y Flavobacterium fue significativamente menor en pacientes con NAFLD que en los individuos sanos. El género Akkermansia también mostró un número de secuencias menor en los pacientes tanto con o sin NAFLD con respecto a los individuos control. Además, el número de secuencias del género Streptococcus fue significativamente mayor en pacientes con NAFLD con respecto a pacientes sin dicha patología, constituyendo otro posible marcador de la enfermedad. La comparación de las comunidades de bacterias a nivel de género mediante un análisis de coordenadas principales (PCoA) mostró que las comunidades de bacterias de los individuos control tienden a agruparse de forma separada de las comunidades de bacterias de los pacientes sin NAFLD, en función del eje 1 que explica un 3,75% de la varianza total. Sin embargo, el factor de enfermedad NAFLD determina que no se agrupen las comunidades bacterianas, a diferencia de lo observado con los individuos no NAFLD.

Conclusiones: Los resultados muestran una disbiosis intestinal, fundamentalmente observada a nivel de género y posiblemente implicada en el desarrollo de NAFLD asociado a obesidad, justificando así la importancia de la modulación de la microbiota intestinal como posible alternativa terapéutica en el tratamiento o prevención de NAFLD.

Financiado por BFU2013-48141-R, LEU35U13, LE063U16 (Junta de Castilla y León y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)) y GRS 1428/A/16. CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

LA INFECCIÓN PASADA Y RESUELTA POR VHB NO INCREMENTA EL RIESGO DE DESARROLLAR CHC EN PACIENTES CON CIRROSIS ALCOHÓLICA O POR VHC

M.A. de Jorge^a, C. Rodríguez-Escaja^a, A. Castaño^a, L. González-Diéguez^a, C.A. Navascués^a, M. Varela^a, V. Cadahía^a, M. Rodríguez^b y M. Rodríguez^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo;

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: Diversos estudios, realizados fundamentalmente en pacientes con infección por VHC, han demostrado un incremento en el riesgo de desarrollar CHC en aquellos con infección pasada por VHB.

Objetivos: Analizar la influencia de la infección pasada por VHB en el riesgo de desarrollar CHC en una serie de pacientes con cirrosis hepática por VHC o alcohol.

Métodos: Se analizaron 954 pacientes con cirrosis Child A/B, por VHC (n = 311) o por alcohol (n = 616), incluidos entre 1992 y 2015 en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC. La mayoría eran varones (79%), con edad media de $54,6 \pm 8,5$ años. En todos los casos se determinaron basalmente antiHbC y antiHBs. Los pacientes HBsAg positivo fueron excluidos. Se analizó la influencia de la presencia de antiHbC sobre el desarrollo de CHC mediante Kaplan-Meier y posteriormente se ajustó con otras variables clásicamente asociadas con el desarrollo de CHC (edad, sexo, tabaco, estadio de Child, plaquetas, varices esofágicas, AFP, presencia de complicaciones previas de la enfermedad), mediante regresión de Cox.

Resultados: La prevalencia de antiHbC fue del 22% (210 pacientes); de ellos 72 (34,3%) sin antiHBs y 138 (65,7%) con antiHBs. La prevalencia de antiHbC se mantuvo estable a lo largo del estudio. La presencia de antiHbC fue significativamente mayor en pacientes con infección por VHC (39,1% vs 12,6%; $p < 0,001$) y en pacientes con infección VIH (75% vs 18,9%; $p < 0,001$). No hubo diferencias de edad entre antiHbC positivo y negativo ($53,7 \pm 8,4$ vs $54,8 \pm 8,6$ años; $p = 0,09$), ni tampoco en el sexo (22,1% en varones y 21,3% en mujeres; $p = 0,79$). Durante un seguimiento medio de $65,8 \pm 58,8$ meses, 161 pacientes (16,9%) desarrollaron CHC. No hubo diferencias en la probabilidad acumulativa de desarrollar CHC a los 15 años entre pacientes con y sin antiHbC en la serie global (44,6% vs 33,3%; $p = 0,58$), en cirrosis alcohólica (29,4% vs 29,4%; $p = 0,44$), en cirrosis VHC (52,8% vs 38,2%; $p = 0,32$). Tras el ajuste con otras variables potencialmente relacionadas con el desarrollo de CHC, la presencia de antiHbC no constituyó un factor de riesgo en la serie global ($p = 0,81$), en cirrosis alcohólica ($p = 0,57$) o por VHC ($p = 0,63$). La incidencia de CHC fue significativamente superior en pacientes sin antiHbC (n = 744) que en aquellos con antiHbC aislado (n = 72) (33,3% a los 15 años vs 9,4%; $p = 0,015$), pero tras el ajuste para otras variables no hubo influencia de la presencia de antiHbC, siendo las variables asociadas con el desarrollo de CHC la edad, el sexo, el recuento de plaquetas, la actividad de protrombina y la presencia de infección por VHC.

Conclusiones: La infección pasada y resuelta por VHB no supone un incremento en el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis por VHC o por alcohol. Las variables asociadas de forma independiente con el desarrollo de CHC en esta serie fueron las habituales: edad, sexo masculino, recuento de plaquetas, actividad de protrombina e infección por VHC.

MIDODRINA Y ALBÚMINA EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS EN PACIENTES EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO. ESTUDIO MULTICÉNTRICO, ALEATORIZADO, DOBLE-CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO

E. Solà^{a,b,c,d}, C. Solà^{a,b,c,d}, M. Simón-Talero^{d,e,f,g}, M. Martín-Llahí^{a,b,c,d}, J. Castellote^{b,h,i}, R. García-Martínez^{d,e,f,g}, R. Moreira^{a,b,c,d}, M. Torrens^{d,e,f,g}, P. Márquez^{b,h,i}, N. Fabrellas^{a,b,c,d}, G. de Prada^{a,b,c,d}, P. Huelin^{a,b,c,d}, M. Ventura^{d,e,f,g}, M. Manríquez^{b,h,i}, A. Nazar^{a,b,c,d}, X. Ariza^{a,b,c,d}, P. Suñé, I. Graupera^{a,b,c,d}, E. Pose^{a,b,c,d}, J. Colmenero^{a,b,c,d}, M. Pavesi^k, M. Guevara^{a,b,c,d}, X. Xiol^{b,h,i}, J. Córdoba^{d,e,f,g} (†), V. Vargas^{d,e,f,g} y P. Ginès^{a,b,c,d}

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona. ^bUniversitat de Barcelona (UB), Barcelona. ^cInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ^eServicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^fUniversitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^gVall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona. ^hServicio de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. ⁱInstituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat. ^jDepartamento de Farmacia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^kData Management Center, CLIF Consortium.

Introducción: La vasodilatación arterial esplácnica es un factor clave en la patogenia de las complicaciones de la cirrosis a través de aumentar la hipertensión portal, disminuir el volumen arterial efectivo, activar los sistemas vasoconstrictores y potenciar la translocación bacteriana. El objetivo de este estudio fue investigar si la combinación de midodrina, un vasoconstrictor activo por vía oral, junto con la administración periódica de albúmina es eficaz en la prevención de complicaciones de la cirrosis en pacientes en lista de espera de trasplante hepático.

Métodos: Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (NCT00839358) de 196 pacientes consecutivos con cirrosis y ascitis incluidos en lista de espera en los 3 centros de trasplante hepático de Catalunya entre 2008 y 2015. Los pacientes fueron aleatorizados a midodrina (15-30 mg/día según cambios en la presión arterial) y albúmina (40 g cada 15 días) o placebo de ambos durante 1 año o hasta el trasplante o salida permanente de lista por fallecimiento u otros motivos. El objetivo principal fue la incidencia de complicaciones durante el seguimiento (insuficiencia renal, hiponatremia, infecciones, encefalopatía o hemorragia digestiva). Objetivos secundarios: mortalidad en lista y actividad de los sistemas renina-aldosterona y nervioso simpático y niveles plasmáticos de citoquinas.

Resultados: Los dos grupos fueron similares con respecto a las características basales. En el grupo midodrina-albúmina 59 pacientes (66%) recibieron un trasplante, 7 (8%) fallecieron y 9 (10%) completaron el tratamiento, en comparación con 51 (57%), 4 (4%) y 20 (22%), respectivamente, del grupo placebo ($p = 0,189$). No se observaron diferencias entre los dos grupos en relación a la probabilidad de aparición de cualquier complicación ($p = 0,71$) ni de complicaciones individuales ($p > 0,05$). En el grupo midodrina-albúmina se observó una disminución ligera pero significativa de la actividad renina plasmática y la aldosterona con respecto al grupo placebo ($p < 0,05$), lo cual indica una supresión parcial de la hiperactividad del sistema (las diferencias entre los valores de renina y la aldosterona a las 48 semanas y sus respectivos basales entre el grupo de midodrina-albúmina y el de placebo fueron de: renina -4,3 vs 0,1 ng/ml.h, $p < 0,001$; aldosterona -38 vs 6 ng/dL, respectivamente, $p = 0,02$). No obstante, ni la presión arterial ni la noradrenalina plasmática cambiaron de forma significativa en el grupo de tratamiento con respecto al grupo placebo. Tampoco se observaron cambios significativos en las citoquinas plasmáticas.

Conclusiones: La combinación de midodrina y albúmina, a las dosis administradas en el presente estudio, suprime ligeramente la actividad del sistema renina-aldosterona, lo cual sugiere un cierto efecto beneficioso sobre la función circulatoria, pero no resulta eficaz para prevenir las complicaciones de la cirrosis en pacientes en lista de espera de trasplante hepático.



COMUNICACIONES ORALES

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

Sesión Oral 3

Moderadores: Rafael Bañares (Madrid)
y Ángela Puente (Santander)

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN EDUCATIVA SOBRE LA ADHERENCIA Y HOSPITALIZACIONES EN CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS

M.B. Husillos Tamarit^a, E. Silgo Gauche^a, R. López Matoses^a, C. Carbonell Payá^a, L. Sangüesa Monterde^a, L. Durá Gómez^a, R. Bernabeu Pérez^a, M.J. Fernández Megía^b, S. Benlloch Pérez^{a,c}, C. Vinaixa Aunes^{a,c}, E. Martínez Gómez^a y M. Prieto Castillo^{a,c}

^aSección de Hepatología; ^bServicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^cCiberEHD-Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas.

Introducción: En la cirrosis descompensada, las complicaciones derivadas de la hipertensión portal son una importante causa de ingresos hospitalarios con el consecuente coste sanitario. La falta de adherencia al tratamiento o la desinformación sobre su enfermedad constituyen las principales causas de descompensaciones. En nuestro medio, no existen estudios que evalúen la influencia de un programa de intervención educativa sobre dicha adherencia o sobre la tasa de ingresos hospitalarios en pacientes con cirrosis descompensada.

Objetivos: Evaluar el impacto de una intervención educativa sobre la adherencia y las necesidades de ingreso en pacientes con cirrosis descompensada.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo aleatorizado en pacientes con cirrosis descompensada (ambulatorios y hospitalizados), desde junio 2015 a octubre 2016. Tras calcular el tamaño muestral necesario, se reclutaron un total de 105 pacientes. Se compararon dos grupos, unos con intervención educativa (grupo de intervención) y otros sin dicha intervención (grupo control). Ambos grupos siguieron el mismo protocolo de visitas y cuestionarios con la diferencia de que el grupo de intervención incluyó 6 sesiones educativas. Se analizaron en ambos grupos variables sociodemográficas, clínicas, y de resultado, utilizando cuestionarios de calidad de vida validados (SF-36, CLDQ) y de adherencia (Morisky).

Resultados: Se observaron resultados significativamente mejores en el grupo de pacientes que recibieron la intervención de enfermería, que en el grupo control. Se observó una menor tasa de no ingresos, de no asistencias a Hospital de Día y en Urgencias en el grupo intervención, (90,6%, 81,2%, 93,8%), frente al grupo control (62,5%, 62,5%, 75% respectivamente, $p < 0,05$). Además, el test de Morisky reveló mayor adherencia al tratamiento en el grupo de intervención ($p = 0,024$), lo que se correlacionó con mejor puntuación en la escala de calidad de vida SF36.

Conclusiones: La implementación de una sencilla intervención educativa en pacientes cirróticos descompensados reduce los ingresos hospitalarios, las visitas a Hospital de Día y Urgencias, a la vez que mejora la satisfacción y la calidad de vida de los pacientes.

ADN BACTERIANO EN SANGRE DE PACIENTES CIRRÓTICOS TRASPLANTADOS COMO FACTOR INDEPENDIENTE DE RIESGO DE REINGRESO Y DE CAMBIO DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR A UN AÑO

G. Rodríguez-Laiz^a, P. Zapater^{b,c}, P. Melgar^a, M. Franco^a, C. Alcázar^a, P. Giménez^c, S. Pascual^{c,d}, P. Bellot^{c,d}, J.M. Palazón^{c,d}, M. Rodríguez^d, F. Carnicer^d, P. Más^e, J. Such^f, F. Luis^a y R. Francés^c

^aServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo; ^bServicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante. ^cCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dUnidad Hepática; ^eServicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante. ^fDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi.

Introducción: La traslocación bacteriana es un proceso recurrente durante la progresión de la cirrosis que favorece el desarrollo de complicaciones graves. El objetivo fue determinar el aclaramiento de ADN bacteriano (ADNbact) en pacientes con cirrosis sometidos a trasplante y su asociación con complicaciones clínicamente relevantes durante el primer año tras la cirugía.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente pacientes con cirrosis sometidos a trasplante hepático en el Hospital General Universitario de Alicante. Se evaluó la traslocación de ADNbact en sangre de donantes y en sangre de receptores durante el primer mes tras el trasplante. Se evaluó la respuesta inflamatoria soluble sistémica a los 30 días postrasplante mediante la cuantificación de citocinas

pro-inflamatorias. Se siguió a los pacientes dos veces por semana durante el primer mes. Posteriormente, los pacientes fueron seguidos mensualmente durante un año. Se realizó un análisis estadístico de todos los resultados obtenidos.

Resultados: Se incluyó una serie de 100 pacientes de los 110 inicialmente considerados. Diez pacientes trasplantados por síndrome hepatorenal o retrasplantados fueron excluidos. Se identificó ADNbact en sangre periférica en 25 receptores (25%). De ellos, 23 receptores (92%) mostraron ADNbact en sangre durante el primer mes post-trasplante, mientras que 11 de 75 receptores sin ADNbact antes del trasplante lo mostraron tras la cirugía (14,6%). La tasa de traslocación aumentó al considerar receptores no tratados vs tratados con norfloxacin (32% vs 8%, $p = 0,01$). Se detectó ADNbact en la vena porta de 24 pacientes que se correspondió con el ADNbact detectado en sangre periférica en 18 casos (75%). Ocho de los cien donantes (8%) mostraron ADNbact en sangre periférica. En el análisis multivariado, la detección de ADNbact durante el primer mes postrasplante se asoció con complicaciones Clavien 3b y con la presencia de ADNbact antes de la cirugía (OR 6,9 [1,5-35,6], $p = 0,01$ y OR 44,7 [9,4-345,9], $p = 0,001$, respectivamente). Los pacientes con ADNbact durante el primer mes mostraron un incremento significativo en los niveles séricos de TNF- α pero no IL-6 a 30 días. La media de hospitalización fue de 7,2 días y 50 pacientes (50%) reingresaron durante el primer año. Seis pacientes mostraron rechazo del injerto y 21 pacientes murieron durante el seguimiento. El análisis de regresión múltiple identificó la presencia de ADNbact durante el primer mes post-trasplante como un marcador independiente de readmisión (1,99 [1,05-3,76], $p = 0,02$) y cambio de inmunosupresor (22,62 [2,82-181,56], $p = 0,001$) durante el primer año de seguimiento.

Conclusiones: La traslocación de ADNbact complica la evolución de los pacientes trasplantados. El aclaramiento de antígenos bacterianos circulantes en sangre podría reducir la comorbilidad a un año en pacientes trasplantados.

BASES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS DE LA RELACIÓN ENTRE LA PÉRDIDA DE EXPRESIÓN DE OCT1 Y LA FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SORAFENIB EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y COLANGIOCARCINOMA

E. Lozano^{a,b}, R. Al-Abdulla^a, R.I.R. Macías^{a,b}, M.J. Pérez^{a,b}, M.A. Serrano^{a,b}, M.J. Monte^{a,b}, E. Herráez^{a,b}, O. Briz^{a,b}, J.M. Bañales^{b,c}, L. Bujanda^{b,c}, A. Geier^d y J.J.G. Marín^{a,b}

^aLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca. ^bCentro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cDepartamento de Hepatología y Gastroenterología, Instituto de Investigación Biomédica Biodonostia, Hospital Universitario de San Sebastián, Universidad del País Vasco, San Sebastián. ^dDivision of Hepatology, Department of Medicine II, University Hospital Würzburg, Würzburg, Alemania.

Introducción: Una causa determinante de la falta de respuesta a la quimioterapia con sorafenib es la incapacidad del fármaco de acceder a sus dianas moleculares situadas en el interior de las células tumorales. En estudios previos hemos demostrado que el transportador de cationes orgánicos OCT1 (gen SLC22A1) juega un papel clave en la captación del sorafenib y que su expresión está disminuida en biopsias de carcinoma hepatocelular (HCC) y colangiocarcinoma (CCA).

Objetivos: Caracterizar las bases genéticas y epigenéticas de la relación entre la baja expresión de OCT1 y la falta de respuesta al tratamiento con sorafenib en HCC y CCA.

Métodos: En biopsias de HCC y CCA se analizó por RT-PCR la expresión de OCT1 y la presencia de formas de "splicing" aberrante.

Se desarrollaron lentivirus portadores de OCT1 para su sobreexpresión en células que se utilizaron para analizar la captación (HPLC-MS/MS) y la sensibilidad al sorafenib (MTT) y para la implantación en ratones inmunodeprimidos que recibieron tratamiento con sorafenib (10 mg/kg p.c./día durante 4 semanas) en los que se siguió el crecimiento tumoral. Se indujo CCA experimental en ratas mediante la administración crónica de tioacetamida en el agua de bebida. Como modelos animales de HCC se utilizaron ratas sometidas al protocolo de Solt y Farber y ratones FXR-/-, que desarrollan espontáneamente HCC. En los tumores y tejido no tumoral adyacente se analizó la captación de sorafenib y se evaluó la expresión de OCT1 por RT-PCR. Los microRNA identificados in silico como potenciales moduladores de la expresión de OCT1 se clonaron en vectores lentivirales y su efecto se evaluó in vitro.

Resultados: Además de una caída en los niveles de expresión de OCT1, las biopsias de HCC y CCA mostraron un alto porcentaje de formas de "splicing" aberrante en comparación con el tejido hepático no tumoral. En modelos animales de HCC y CCA también se observó un descenso en la expresión de OCT1. En los animales tratados con sorafenib la captación del fármaco fue menor en los tumores que en el tejido no tumoral. Sin embargo, cuando los tumores sobreexpresaban OCT1 su crecimiento fue significativamente inhibido por el tratamiento con sorafenib. La sobreexpresión de OCT1 en células de HCC y CCA se acompañó de una mayor captación y sensibilidad al sorafenib. En biopsias de HCC y CCA no se encontró relación entre los niveles de expresión de OCT1 y de genes implicados en la estabilidad (AUF1 y HuR) o degradación (TTP y BRFs) del mRNA. En líneas celulares de HCC y CCA el tratamiento con agentes desmetilantes (decitabina) o inhibidores de desacetilación (tricotatina) indujo un moderado aumento en la expresión de OCT1. También se identificó un papel de algunos de los microRNA en la regulación de la expresión de OCT1.

Conclusiones: La baja expresión de OCT1 en los tumores hepáticos, debida en gran parte a una alta tasa de "splicing" aberrante y a factores epigenéticos, determina un reducido efecto farmacológico del sorafenib.

LA SOBRECARGA ORAL DE GLUTAMINA PREDICE EL TIPO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

J. Ampuero^{a,b,c,d}, A. Gil Gómez^{b,c}, M.M. Viloria^e, I. Camacho^e, A. Moro y M. Romero-Gómez^{a,b,c,d}

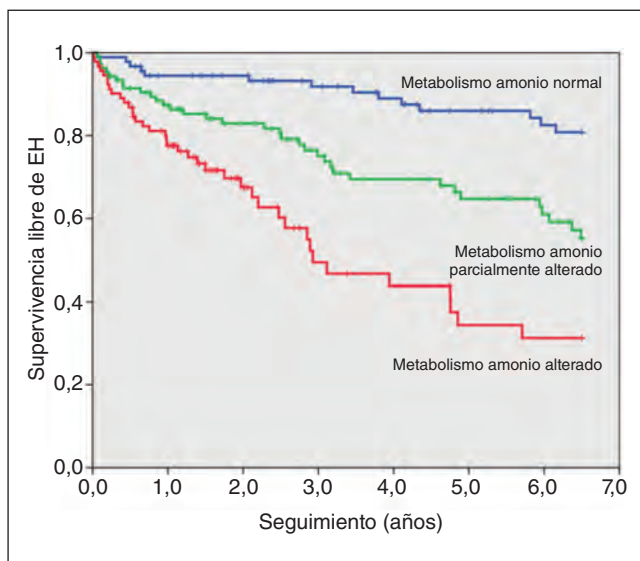
^aUnidad de Aparato Digestivo Intercentros, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

^bInstituto de Biomedicina de Sevilla. ^cCIBERehd. ^dUniversidad de Sevilla. ^eUnidad de Bioquímica, Hospital Universitario Valme, Sevilla.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la sobrecarga oral de glutamina (SOG) en la predicción y tipo de encefalopatía hepática (EH).

Métodos: Análisis retrospectivo del seguimiento prospectivo de 297 cirróticos con SOG (ingesta de 10 g de glutamina). Se midió el amonio basal y a los 60 minutos de la ingesta, obteniendo ambos valores y la diferencia entre ellos (Δ amonio). Los puntos de corte para el amonio basal (< 78 mg/dL) y Δ (< 33 mg/dL) fueron determinados mediante análisis ROC, clasificando en metabolismo normal y alterado (basal y/o Δ). Los pacientes fueron censurados a los 6 años de seguimiento o tras EH, trasplante o exitus.

Resultados: El 30,6% (91/297) sufrieron EH, el 13,5% (40/297) requirieron trasplante hepático y el 29,6% (29,6%) fallecieron. El 40,7% (120/295) tenían > 78 mg/dL basal y el 59,9% (173/289) tenían $\Delta > 33$ mg/dL. Los pacientes con > 78 mg/dL basal tenían más EH (40% (48/120) vs 24,6% (43/175); log rank 19.462, $p = 0,0001$), así como los pacientes con $\Delta > 33$ mg/dL (39,3% (68/173) vs 17,2%; log rank 28.862, $p = 0,0001$). Los pacientes con metabolismo basal y Δ alterados tuvieron más episodios de EH (42,4%; 39/92) que los



que tenían sólo una alteración (33%; 35/106) o ninguna (15,4%; 14/91) (log rank 36.272; $p = 0,0001$) (fig.). En el análisis multivariante, la alteración del metabolismo del amonio [HR 1,82 (IC95%: 1,24-2,66); $p = 0,002$], la edad y la albúmina se asociaron de forma independiente a EH. La EH en pacientes con metabolismo amonio alterado tenía diferencias significativas con respecto a los otros dos grupos (MELD 14 vs 11 vs 9, $p = 0,001$; Bt 2,7 vs 1,6 vs 1,5, $p = 0,008$, insulina 11 vs 14 vs 21, $p = 0,05$, albúmina 3,3 vs 3,7 vs 3,9, $p = 0,011$).

Conclusiones: La SOG permite identificar pacientes en riesgo de EH, dependiendo de la alteración del metabolismo basal del amonio o de la respuesta a la sobrecarga. Además, permite identificar dos tipos de EH (asociado a insuficiencia hepática y a inflamación) pudiendo explicar el éxito o fracaso de los tratamientos actuales.

FACTORES PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS REFRACTARIA TRATADOS CON DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA PERCUTÁNEA INTRAHEPÁTICA (TIPS)

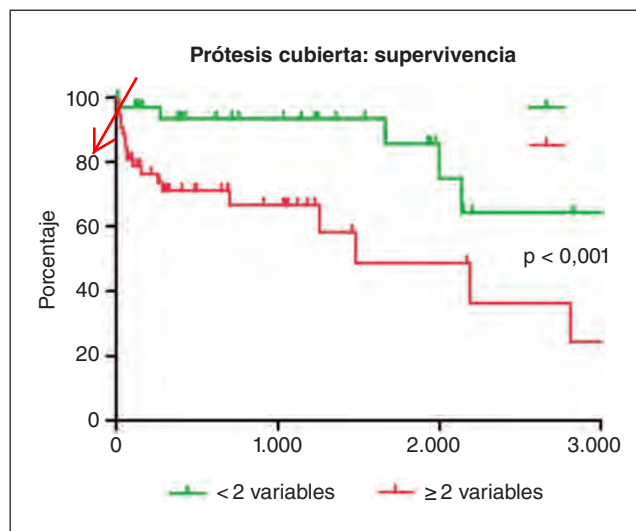
M. Aicart-Ramos^a, L. Ibáñez-Samaniego^{b,c}, H. Martínez-Lozano^b, M. Vega Catalina^b, E. Rodríguez de Santiago^a, R. Bañares^{b,c,d} y A. Albillos^{a,c,e}

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^bServicio de Medicina del Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dFacultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. ^eFacultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid.

Introducción: El uso de TIPS para el tratamiento de la ascitis refractaria va en aumento. Existe controversia sobre los factores predictores de supervivencia (Spv) que permitan seleccionar a los mejores candidatos.

Objetivos: Identificar factores predictores de Spv en cirróticos con ascitis refractaria tratados con TIPS.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico que incluyó todos los pacientes cirróticos tratados con TIPS por ascitis refractaria, excepto los trasplantados hepáticos, desde 1992. Se recogieron datos demográficos, clínico-analíticos, hemodinámicos basales y evolutivos hasta el fallecimiento, trasplante



hepático o fin de seguimiento. Se realizó un modelo de Kaplan-Meier para el análisis de Spv y un modelo de Cox para identificar variables predictoras de Spv.

Resultados: (Media \pm DE) Se incluyeron 129 pacientes (71% prótesis cubierta), con un seguimiento de $2,2 \pm 2,7$ años. El 72% eran varones con edad de $54,6 \pm 9$ años y valores MELD y CHILD basales de $14,6 \pm 5$ y $8,9 \pm 1$ puntos respectivamente. La etiología más frecuente fue enólica (65%). El gradiente portocava (GPC) tras el TIPS fue de $7,1 \pm 2$ mmHg. En el análisis multivariante, la etiología no etilíca (HR 2,1 IC95% 1,07-4,01), la insuficiencia renal ($Cr > 1,5$ mg/dL) (HR 2,15, IC95% 1,12-4,15), el INR basal (HR 4,99, IC95% 1,65-15,1), la prótesis cubierta (HR 0,29, IC95% 0,15-0,57) y el GPC final (HR 0,79, IC95% 0,68-0,91) fueron las únicas variables independientes predictoras de Spv. En el grupo de pacientes con prótesis cubiertas, la presencia de ≥ 2 variables predictoras obtenidas antes del TIPS separó la Spv de los pacientes tras el TIPS (fig.).

Conclusiones: La etiología, la insuficiencia renal e INR basales, la prótesis cubierta y el GPC final son variables que influyen en la Spv de los pacientes cirróticos con ascitis refractaria tratados con TIPS. En pacientes con prótesis cubierta, la presencia basal de dos o más factores pronósticos, permite identificar un subgrupo de pacientes con peor pronóstico.

SERUM EXTRACELLULAR VESICLES CONTAIN PROTEIN BIOMARKERS FOR PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS AND CHOLANGIOCARCINOMA

A. Arbelaz^{a,b,c}, M. Azkargorta^{d,e}, A. Santos-Laso^{a,b,c}, M.J. Perugorria^{a,b,c,e,f}, O. Erice^{a,b,c}, E. González^g, A. Lapitz^{a,b,c}, L. Izquierdo^{a,b,c}, P. Olaizola^{a,b,c}, P. Yuen Lee^{a,b,c}, A. Arregui^{a,b,c}, R. Jiménez-Agüero^{a,b,c}, A. Lacasta^{a,b,c}, C. Ibarra^h, A. Sánchez-Campos^h, J.P. Jimenoⁱ, M. Krawczyk^{j,k}, F. Lammert^l, M. Marzioni^l, R.I.R. Macías^{e,m}, J.J.G. Marín^{e,m}, T. Patelⁿ, G.J. Gores^h, I. Martínez^o, F. Elortza^{d,e}, J.M. Falcón-Pérez^{e,f,g}, L. Bujanda^{a,b,c,e} and J.M. Bañares^{a,b,c,e,f}

^aDepartment of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute, San Sebastián, Spain. ^bDonostia University Hospital, San Sebastián, Spain. ^cUniversity of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián, Spain. ^dProteomics Platform, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCI, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. ^eNational Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Carlos III National Institute of Health, Madrid, Spain. ^fIKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. ^gMetabolomics Unit,

CIC bioGUNE, CIBERehd, Derio, Spain. ^hHospital of Cruces, Bilbao, Spain. ⁱComplejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain.

^jDepartment of Medicine II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Germany. ^kLaboratory of Metabolic Liver Diseases, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.

^lDepartment of Gastroenterology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy. ^mExperimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Salamanca, Spain.

ⁿDepartment of Cancer Biology, Mayo Clinic Jacksonville, FL, USA.

^oDivision of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ^pOWL Metabolomics, Derio, Spain.

Introduction and objectives: Cholangiocarcinoma (CCA) includes a heterogeneous group of biliary cancers with poor prognosis. Several conditions such as primary sclerosing cholangitis (PSC) are risk factors. Accurate non-invasive biomarkers for CCA or PSC are not available. In the last years, extracellular vesicles (EV) have emerged as an important tool in the search of biomarkers for different disorders as well as pathogenic players involved in disease development and progression. In this study, we investigate the potential role of serum EV as carriers of protein biomarkers for PSC and CCA, as well as oncogenic proteins that might be involved in tumor growth and dissemination.

Methods: Serum EV were isolated from CCA (n = 16) or PSC (n = 9) patients and healthy individuals (n = 10) using well-established ultracentrifugation/filtration methods. In addition, EV were isolated from the culture medium of normal human cholangiocytes (NHC), SV-40 immortalized human cholangiocytes (H69) and two CCA human cell lines (i.e. EGI1 and TFK1). The characterization of EV was performed by transmission electron microscopy (TEM), nanoparticle tracking analysis (NTA) and immunoblot. The proteome of EV was determined by mass spectrometry-based proteomics.

Results: By using NTA, serum EV concentrations were found higher in CCA and PSC than in controls. Round morphology (by TEM), size (165 nm diameter by NTA) and markers (CD9, CD63 and CD81 by immunoblot) indicated that most serum EV were exosomes. Proteome profiles (by mass spectrometry) revealed 128, 121 and 43 proteins differentially expressed in CCA vs control, PSC vs control, and CCA vs PSC groups, respectively. These proteins showed high diagnostic values [maximum of 92.3% sensitivity (SEN), 90.0% specificity (SPE) and an area under the ROC curves (AUC) of 0.983 for CCA vs control, 100% SEN, 90.0% SPE and AUC of 0.967 for PSC vs control, and 91.7% SEN, 100% SPE and AUC of 0.898 for CCA vs PSC]. The proteomic analysis of EV isolated from CCA human cells in vitro revealed higher abundance of oncogenic proteins compared to EV released by NHC. Orthotopic implant of CCA human cells in the liver of immunodeficient mice resulted in the release of EV containing some similar human oncogenic proteins into the serum.

Conclusions: Novel proteomic signatures found in serum EV of CCA and PSC patients show potential usefulness as diagnostic and prognostic tools. CCA-derived EV contain increased concentration of oncogenic proteins that might participate in tumor progression.

ESTUDIO DE PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR LOS VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN CATALUÑA

S. Rodríguez-Tajes^{a,b}, Y. Dacal^b, C. Collazos^b, M.C. Frías^{c,d}, M.J. Vidal Benedit^e, M. Jané^{d,e}, A. Domínguez^{c,d}, X. Forns^{a,b} y S. Lens^{a,b}, por HEPViCAT

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bPlan Estratégico de Hepatitis, Societat Catalana de Digestologia. ^cDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^dCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^eSubdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública, Secretaría de Salud Pública, Departamento de Salud, Generalitat de Cataluña.

Introducción: Se estima que la prevalencia actual de las infecciones por los virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB) en Cataluña se sitúa alrededor del 1,5% y del 0,5-1%, respectivamente. Sin embargo, hace más de 10 años que no se realiza un estudio de prevalencia de base poblacional y se desconoce si ésta se mantiene constante o si han cambiado los factores asociados al riesgo de transmisión.

Objetivos: Analizar la prevalencia de las infecciones por VHB y VHC en Cataluña y evaluar los factores de riesgo de transmisión asociados.

Métodos: A través del registro censal de 40 centros de Atención Primaria distribuidos en las 4 provincias de Cataluña en función de las características poblacionales (densidad de población inmigrante, área urbana o rural), se obtuvo una muestra aleatoria de 4.500 personas con edad > 18 años (tamaño muestral necesario estimado considerando una prevalencia anticipada de 1,5% y aceptando un riesgo alfa de 0,95 para una precisión de $\pm 0,005$). Durante las visitas a cada centro de Atención Primaria se realizaron los tests de diagnóstico rápido de IgG-VHC y de HBsAg mediante punción dactilar (sensibilidad y especificidad ~98%) y se completó un cuestionario de datos demográficos y de factores de riesgo de transmisión de VHB y VHC.

Resultados: Se han evaluado 1.051 personas, 42% varones, edad mediana de 57 años (IQR 44-68). La nacionalidad española (90%) fue la más frecuente; mientras que el resto provenían de países latinoamericanos (3%), africanos (2,5%) o asiáticos (2,2%). Hasta un 7% refería tener algún familiar con antecedente de hepatitis B o C, siendo el VHC (5,7%) y el 1º grado de parentesco (hermanos, progenitores o cónyuges) los más frecuentes. El 8,6% de la muestra había recibido transfusión sanguínea. El 18% presentaba antecedente de piercing o tatuaje y el 5% conductas sexuales de riesgo. Hasta un 11% refería uso de drogas fundamentalmente por vía esnifada o fumada. Se detectaron 12 casos con resultado VHC positivo (1,1%), 5 varones (56%), edad mediana de 64 años. Todos de origen español salvo uno asiático. Cinco pacientes referían transfusión previa, 2 familiares afectos de VHC, 2 antecedente de tatuaje y consumo de drogas. De los 8 casos HBsAg positivo (0,76%), 6 eran varones (75%) con edad mediana de 57 años. Tres españoles, 2 asiáticos, 2 africanos y 1 de Sudamérica. Sólo un paciente tenía antecedente de tatuaje y uso de drogas. El 50% de los casos positivos VHB/VHC ya han sido derivados al especialista confirmando el resultado y la presencia de viremia. Un paciente con infección por VHC en estadio F2 ha iniciado tratamiento antiviral.

Conclusiones: Con los datos obtenidos hasta la fecha se estima una prevalencia de infección de VHC del 1,1% y de VHB del 0,76%, en la población general de Cataluña. Los casos VHC positivo presentan mayor edad, origen español y antecedente de transfusión mientras que los VHB son más jóvenes, de nacionalidad extranjera y con menos factores de riesgo de transmisión.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

Sesión Oral 4

Moderadores: Marina Berenguer (Valencia)
y Salvador Augustin (Barcelona)

PLAN ESTRATÉGICO NACIONAL CONTRA LA HEPATITIS C: CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS FALLOS A TRATAMIENTO CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN REGÍMENES LIBRES DE INTERFERÓN MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

C. Perales^a, J. Crespo^b, Q. Chen^a, M. Buti^c, J.L. Calleja^d, J. Gregori^a, F. Rodríguez-Frías^a, J. Niubó^e, M. Rodríguez^f, M. Prieto^g, M.L. García Buey^h, I. Fernándezⁱ, J. Torras^j, R. Morilla^k, M. Diago^l, F. Sáez-Royuela^m, M. Fornéⁿ, J. Turnes^o, J. García Samaniego^o, J.A. Carrión^p, J.J. Arenas^q, Z. Mariño^r, R. Andrade^s, S. Montoliu^t, M.A. Simón^u, G. Sánchez Antolín^v, J.J. Sánchez^w, R. Cuasmas^x, J.I. Esteban^c y J. Quer^a

^aVall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)-Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona. ^bHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^cHospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona. ^dHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^eHospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. ^fHospital Central Universitario Asturias, Oviedo. ^gHospital Universitario La Fe, Valencia. ^hHospital Universitario La Princesa, Madrid. ⁱHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^jHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^kHospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. ^lHospital General de Valencia, Valencia. ^mHospital Universitario de Burgos, Burgos. ⁿHospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa. Barcelona. ^oComplejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra. ^pHospital Universitario La Paz, Madrid. ^qHospital del Mar, Barcelona. ^rHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^sHospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona. ^tHospital Virgen de la Victoria, Málaga. ^uHospital Universitari Joan XXIII, Tarragona. ^vHospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^wHospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^xHospital Universitario de Toledo, Toledo. ^yHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: Aproximadamente 60.000 pacientes en España infectados de manera crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) han iniciado tratamiento con combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AADs) en regímenes libres de Interferón. De estos, se estima que aproximadamente un 2% puedan fallar. El fallo terapéutico, suele ir acompañado de la selección de sustituciones (RAS) en el virus que le confieren resistencia a los antivirales usados. Estas RAS suelen tener resistencia cruzada a otros antivirales de la misma familia. La selección de mutaciones tipo RAS es un problema real, y dificulta el retratamiento de estos pacientes. Para diseñar la mejor terapia de rescate, es importante, no solo detectar estas mutaciones sino como están combinadas en el mismo genoma y a que frecuencia se detectan.

Objetivos: Detectar la presencia de las mutaciones RAS en pacientes que han fallado a tratamiento, estudiar la combinación de ellas en el mismo genoma y su frecuencia usando técnicas de secuenciación ultra profunda.

Métodos: Hasta el momento, se dispone de una cohorte española de más de 150 pacientes que han experimentado fracaso terapéutico a varias combinaciones de AADs del Plan Estratégico Nacional contra la Hepatitis C y en colaboración con el CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas del instituto de Salud Carlos III. Se han obtenido muestras de 29 centros hospitalarios de todo el país.

Resultados: En el fallo terapéutico, el 90% de pacientes presentan RAS en una o varias de las regiones analizadas (NS3, NS5A y/o NS5B). Del total de fallos, el 53% pertenecen al subtipo 1b, 16% al 1a, 17% al 3a, 9% 4d, 1% 2j, 1% 2c, 1% 4a y 2% a infecciones dobles. Sustituciones en las posiciones 155 y 168 en la región NS3, posiciones 28, 30, 31 y 93 en la región NS5A, y posiciones 159 y 316 en la región NS5B se seleccionan frecuentemente asociadas a la falta de respuesta virológica. Interesante destacar, que la sustitución principal de resistencia a sofosbuvir, S282T, que se asocia a caída de fitness del virus, se ha seleccionado en un 3% de los pacientes. Además, en un 18% de fallos no se observan mutaciones RAS.

Conclusiones: La caracterización detallada del espectro de mutantes mediante técnicas de alta resolución permite personalizar el tratamiento de rescate con mayor eficiencia y estudiar el comportamiento viral frente a estos tratamientos.

Este trabajo ha sido financiado por el Plan Estratégico Nacional contra la Hepatitis C del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES ORALES SOBRE LA HEMODINÁMICA HEPÁTICA Y SISTÉMICA EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC E HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA

S. Lens^a, E. Alvarado^b, Z. Mariño^a, M.C. Londoño^a, E. Llop^c, J. Martínez^d, J.L. Fortea^a, L. Ibáñez^f, A. Baiges^a, R. Bañares^f, A. Puente^e, A. Albillos^d, J.L. Calleja^c, X. Torras^b, V. Hernández-Gea^a, J. Bosch^a, C. Villanueva^b, X. Forns^a y J.C. García-Pagán^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona. ^bServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^cServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBEREHD, Madrid. ^dServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, CIBEREHD, Madrid. ^eServicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. ^fServicio de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid.

Introducción: Existe poca información acerca de los cambios hemodinámicos tras la obtención de respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS, GPVH ≥ 10 mmHg). Algunos datos sugieren que el riesgo de descompensación persiste en aquellos pacientes con HPCS, incluso si alcanzan RVS.

Métodos: Estudio multicéntrico prospectivo de pacientes con cirrosis por VHC e HPCS pre-tratamiento antiviral. Se realizaron un estudio hemodinámico hepático y cardíaco, así como una elastografía hepática (ET), antes (basal) y 24 semanas tras la finalización del tratamiento antiviral (final). Los pacientes que iniciaron tratamiento con beta-bloqueantes durante el estudio o que no lograron RVS fueron excluidos.

Resultados: Se incluyeron 198 pacientes con cirrosis e HPCS. La mayoría (80%) de los pacientes eran Child A, un 70% tenían varices esofágicas y un 30% había presentado descompensación previa (hemorragia por varices y/o ascitis). Tras la RVS el GPVH bajó de $15,8 \pm 4,3$ a $13,8 \pm 4,6$ mmHg (cambio medio -2 ± 3 mmHg; $-20 \pm 19\%$, $p < 0,01$). En un 60% de los pacientes ($n = 120$), la caída del GPVH fue $\geq 10\%$; la presencia de albúmina basal de $\leq 3,5$ g/l fue el único factor predictivo negativo en el análisis multivariado (OR 0,48 [0,24-0,94]; $p < 0,05$). A pesar de lograr RVS, un 83% de los pacientes persistieron con HPCS. En 142 pacientes con ET pareado, el valor basal fue de 31 ± 16 kPa con una reducción media de 6 ± 11 kPa tras la RVS ($p < 0,05$). Se objetivó una correlación estadísticamente significativa entre el cambio relativo de GPVH y de ET ($p = 0,04$) aunque ésta fue débil ($r = 0,17$). Después del tratamiento, el punto de corte de 21 kPa seguía presentando un alto valor predictivo positivo para HPCS. Sin embargo, la TE fue muy poco sensible, pues hasta el 50% de los pacientes con ET final de $< 13,6$ kPa presentaba HPCS. La hemodinámica sistémica ($n = 139$ pacientes) mostró un incremento significativo de la PAM ($+4\%$, $p < 0,05$) debido al aumento de la resistencia vascular sistémica ($+17\%$, $p < 0,05$), sin cambios significativos en el gasto cardíaco. La presión arterial pulmonar media (PAPm) y la resistencia vascular pulmonar (RVP) también aumentaron post- tratamiento ($+15\%$ y $+22\%$; $p < 0,05$). Ello se asoció a un aumento del número de pacientes con PAPm > 25 mmHg (de 10 a 24) o con RVP > 240 dyn/m² (rango 240-305) (de 1 a 3 pacientes).

Conclusiones: La eliminación del VHC mediante tratamiento antiviral se asocia a un descenso significativo del GPVH y a una mejora en la PAM y resistencia vascular sistémica. No obstante, a las 24 semanas de lograr RVS, la mayoría de los pacientes continúan con HPCS y por tanto, en riesgo de descompensación. Un valor de elastografía hepática superior a 21 kPa tras la RVS identificar muy bien la persistencia de HPCS; sin embargo, el punto de corte $< 13,6$ kPa

no permite descartar la presencia de HPCS. El impacto de la RVS sobre el GPVH y circulación sistémica debería ser evaluado a más largo plazo.

LOS β -BLOQUEANTES PREVIENEN LA DESCOMPENSACIÓN EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA. ESTUDIO DOBLE-CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO

C. Villanueva^a, A. Albillos^b, J. Genescá^c, J.C. García-Pagán^d, J.L. Calleja^a, R. Bañares^f, R. Morillas^a, M. Poca^a, S. Agustín^e, B. Peñas^b, J.C. Abrades^d, E. Alvarado-Tapias^a y F. Torres^b

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, CIBEREHD, Barcelona. ^bServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, CIBEREHD, Madrid. ^cServicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona. ^dServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona. ^eServicio de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, CIBEREHD, Madrid. ^fServicio de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid. ^gServicio de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^hIDIBAPS.

Introducción: El pronóstico de la cirrosis es bueno mientras permanece compensada y empeora con la descompensación, cuyo riesgo es más elevado con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), definida por un gradiente de presión portal (GPP) ≥ 10 mmHg.

Objetivos: El presente estudio multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo investiga si la reducción del GPP mediante β -bloqueantes, en pacientes con cirrosis compensada e HPCS sin varices de riesgo, puede mejorar la probabilidad de descompensación.

Métodos: Se practicó un estudio hemodinámico a los pacientes elegibles: se incluyeron aquellos con GPP ≥ 10 mmHg y se practicó un test de respuesta aguda a propranolol iv para aleatorizar a los respondedores (descenso del GPP $\geq 10\%$) a tratamiento con propranolol vs placebo y a los no-respondedores con carvedilol vs placebo. La probabilidad de desarrollar descompensación o fallecer (por cualquier causa) constituyó el end-point principal. Dado que en la cirrosis compensada la muerte puede ser debida a causas no-hepáticas, se planificó un análisis de riesgo competitivo, considerando como tal la muerte de causa no-hepática. Se definió la descompensación por el desarrollo de ascitis, hemorragia o encefalopatía. Fueron end-point secundarios cada uno de los anteriores individualmente, el desarrollo de HCC o de varices y de efectos adversos. Se evaluaron 631 pacientes, 210 fueron elegibles y 201 fueron aleatorizados para tratamiento con β -bloqueantes ($n = 100$: 67 respondedores agudos con propranolol y 33 no-respondedores con carvedilol) o placebo ($n = 101$). Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición de descompensación, fallecimiento o trasplante durante una mediana de 36 meses (RIQ: 24-47 meses).

Resultados: Los pacientes tratados con β -bloqueantes presentaron menor riesgo de desarrollar el end-point principal (descompensación o muerte) que los tratados con placebo, aunque la diferencia no fue significativa: 16% vs 27% (HR: 0,60, IC95%: 0,33-1,12, $p = 0,11$). Si se alcanzó significación estadística al analizar la muerte de causa no-hepática como riesgo competitivo (HR: 0,51, IC95%: 0,27-0,97, $p = 0,041$) que se mantuvo al corregir para factores basales de riesgo (HR: 0,47, IC95%: 0,25-0,91, $p = 0,025$). Esta mejora fue principalmente debida al menor riesgo de desarrollar ascitis, que fue la causa más frecuente de descompensación (HR: 0,44, IC95%: 0,20-0,97, $p = 0,037$). No hubo diferencias entre ambos grupos en los otros end-points secundarios.

Conclusiones: Los β -bloqueantes reducen el riesgo de descompensación o muerte en pacientes con cirrosis compensada e HPCS

(con una clara tendencia al considerar la muerte por cualquier causa y una diferencia significativa al considerar la muerte de causa no-hepática como evento competitivo). Esto se debe a un descenso significativo de la probabilidad de desarrollar ascitis. Nuestros resultados sugieren que los β -bloqueantes pueden resultar beneficiosos en estos pacientes al reducir su riesgo de progresión a la descompensación.

EL SILENCIAMIENTO DE MCJ/DNAJC15 A NIVEL HEPÁTICO ATENÚA LA PROGRESIÓN DE NAFLD AL AUMENTAR LA BETA-OXIDACIÓN

P. Iruzubieta^{a,b}, L. Barbier-Torres^a, T. Cardoso^a, D. Fernández-Ramos^a, M. Varela-Rey^a, V. Gutiérrez de Juan^a, P. Fernández-Tussy^a, I. Zubiete^a, J. Simón^a, D. Mestre^c, B. Gómez-Santos^c, X. Buqué^c, M.T. Arias-Loste^b, J. Crespo^b, C. García-Monzón^d, P. Aspichueta^c, J.M. Mato^a, J. Anguita^a, M. Rincón^f y M.L. Martínez-Chantar^a

^aUnidad de Metabolómica, CIC bioGUNE, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Derio, Vizcaya. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^cDepartamento de Fisiología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Instituto de Investigación BioCruces, Bilbao. ^dUnidad de Investigación Hepática, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid. ^eUnidad de Proteómica, CIC bioGUNE, Derio, Vizcaya. ^fDepartment of Medicine, University of Vermont College of Medicine, Burlington.

Introducción: La mitocondria ejerce un papel fundamental en la oxidación de ácidos grasos (OAG) y su disfunción se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD). La proteína mitocondrial MCJ (methylation-controlled J-protein) actúa como regulador negativo de la cadena respiratoria (CRM), por lo que su deficiencia a nivel hepático podría acelerar el metabolismo lipídico disminuyendo así el acúmulo patológico de grasa.

Objetivos: Estudiar el papel de MCJ en la patogenia de NAFLD e investigar el efecto de su ausencia en la progresión de dicha patología.

Métodos: Por inmunohistoquímica se analizaron los niveles de MCJ en biopsias hepáticas de pacientes diagnosticados de NAFLD. Ratones WT C57BL/6 fueron alimentados durante 4 semanas con dieta deficiente en metionina-colina (DDMC) y el silenciamiento de MCJ se llevó a cabo mediante la inyección por la vena de la cola de siRNA. En estos ratones se cuantificó la concentración hepática de lípidos, la lipogénesis de novo (LDN) por incorporación ex vivo del sustrato reactivo [³H] ácido acético, y la OAG utilizando [1-¹⁴C] ácido palmítico. La afectación hepática fue valorada por histología y transaminasas en suero. Para los estudios in vitro se aislaron hepatocitos primarios donde se silenció MCJ mediante la transfección de ShRNA y se trató con ácido oleico, valorando el depósito lipídico con tinción Bodipy[®]. La expresión de proteínas y genes fue medida por Western blot y qPCR respectivamente. Se midieron los niveles de ATP por luminiscencia y valoramos el funcionamiento de la CRM utilizando Seahorse Bioscience[®].

Resultados: Los niveles de MCJ, a nivel proteico y génico, se encuentran aumentados tanto en las muestras humanas de NAFLD como en los ratones WT con DDMC. El análisis inmunohistoquímico de los hígados de ratón reveló un menor acúmulo de lípidos y de daño hepático en los ratones SiMCJ. En cuanto a la secreción de VLDL y de LDN, no se encontraron diferencias entre los ratones control y SiMCJ, pero se observó un aumento significativo en la OAG en los SiMCJ. Además, este grupo de ratones mostró una mayor expresión de genes relacionados con OAG (CPT1, ACADM, ACADL, FATP2, ABCD1). En los estudios in vitro, la acumulación de lípidos también

fue menor en los hepatocitos ShMCJ tras ser tratados con dosis esteatóticas de ácido oleico. Y tanto en los estudios in vivo como in vitro, la respiración mitocondrial y los niveles de ATP estaban incrementados significativamente ante la disminución de MCJ.

Conclusiones: La pérdida de MCJ mejora la respiración mitocondrial incrementando la producción de ATP y la OAG, lo que conduce a una disminución del acúmulo de lípidos y de daño hepático en los ratones con DDMC, un modelo murino de esteatohepatitis no alcohólica. Nuestros resultados identifican a MCJ como un regulador clave del desarrollo de NAFLD y potencial diana terapéutica en esta patología.

EL ANÁLISIS VECTORIAL DE IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA ES UN MÉTODO OBJETIVO PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

A. Ruiz Margain^a, R.U. Macías Rodríguez^a, F.J. Cubero^b, A. Espinosa Cuevas^a, O. Méndez Guerrero^a, S.L. Ríos Torres^a y A. Torre^a

^aInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México. ^bUniversidad Complutense de Madrid, Madrid.

Introducción: A pesar de la importancia de la desnutrición en pacientes con cirrosis hepática aún no existe un criterio de referencia para su evaluación, ya que la mayoría de los métodos se ven influenciados por la sobrecarga hídrica y la disfunción sintética del hígado; por otro lado, métodos como la tomografía axial computarizada (TAC) que proporcionan una medición objetiva, son poco accesibles debido a su alto coste y a la radiación emitida y no son aplicables en la práctica clínica diaria. El análisis vectorial de impedancia bioeléctrica (BIVA) es un método no invasivo y poco costoso, distinto a la impedancia convencional que se ha utilizado en pacientes en extremos de la composición corporal, permite evaluar tanto la composición corporal como el estado de hidratación. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de BIVA para la evaluación del estado nutricional en pacientes con cirrosis hepática.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo. Se realizó la evaluación clínica para evaluar la presencia de ascitis y encefalopatía hepática, y evaluación nutricional mediante BIVA, BIA convencional (cBIA), pliegue cutáneo tricipital (PCT), circunferencia media de brazo (CMB) e IMC para ascitis (IMCa). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba t Student, U de Mann Whitney o χ^2 según fue el caso. Para comparar grupos de BIVA, se utilizó la T2 de Hotelling. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox para evaluar la supervivencia.

Resultados: Se incluyeron 308 pacientes con un seguimiento promedio de $26,6 \pm 9,8$ meses. Dentro de la escala Child-Pugh, 36% fue A, 46% B, y 18% C. La prevalencia de desnutrición de acuerdo a los distintos métodos fue BIAC 14,7%, BIVA 25%, CMB 32%, PCT 13% y BMIA 14,1%. Para evaluar la validez de apariencia, se graficaron vectores grupales de acuerdo a Child-Pugh, se encontró una asociación significativa entre el estado nutricional y el estadio de Child. Por otro lado, se crearon vectores grupales de acuerdo a la presencia o ausencia de ascitis clínica en donde sólo los pacientes con ascitis clínica presentaron sobrecarga hídrica en la gráfica. Para evaluar la validez predictiva de BIVA, se crearon cruvas de Kaplan-Meier que mostraron mayor mortalidad en el grupo de pacientes con desnutrición por BIVA en comparación con el grupo sin desnutrición (39,7% vs 21,4% $p \leq 0,004$). En el análisis univariado BIAC, PCT, CMB e IMCa no se asociaron a mortalidad, únicamente BIVA, Child-Pugh y MELD. En el análisis multivariado la desnutrición por BIVA se asoció de manera independiente a mortalidad controlando por la gravedad de la enfermedad (HR = 1,68, 1,02-2,76).

Conclusiones: BIVA es un método objetivo, con valor pronóstico, que no se ve influenciado por la presencia de ascitis/edema e in-

cluso permite evaluar el estado de hidratación. BIVA es un método objetivo y factible para la práctica clínica diaria por lo que puede ser utilizado como parte de la evaluación multidisciplinaria de los pacientes con cirrosis hepática.

ESTUDIO HEPCOM: IMPACTO DE LA MEDICIÓN OBJETIVA DE COMORBILIDADES EN EL BENEFICIO GLOBAL DE LA TERAPIA EN HEPATITIS C

J. Ampuero^{a,b,c,d}, C. Jimeno Maté^e, R. Quiles^{c,f}, N. Palomo^{c,g}, J.M. Rosales^h, S. Llerenaⁱ, P. Cordero^a, F.J. Serrano^{c,j}, J.J. Urquijo^k, M. Maraver^l, G. Ontanilla^a, A. Ortega^{c,m}, M. Hernándezⁿ, M. Bonacci^{c,n,o}, X. Forn^{c,n,o}, J.L. Callejaⁿ, R. Andrade^{c,m}, J.M. Pascasio^{a,d}, M. Diago^k, M. de la Mata^{c,j}, I. Carmona^a, B. Figueruela^e, J. Crespoⁱ, J.M. Navarro^h, M. Buti^{c,p}, J. Salmerón^{c,f} y M. Romero-Gómez^{a,b,c,d}

^aUnidad de Aparato Digestivo Intercentros, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

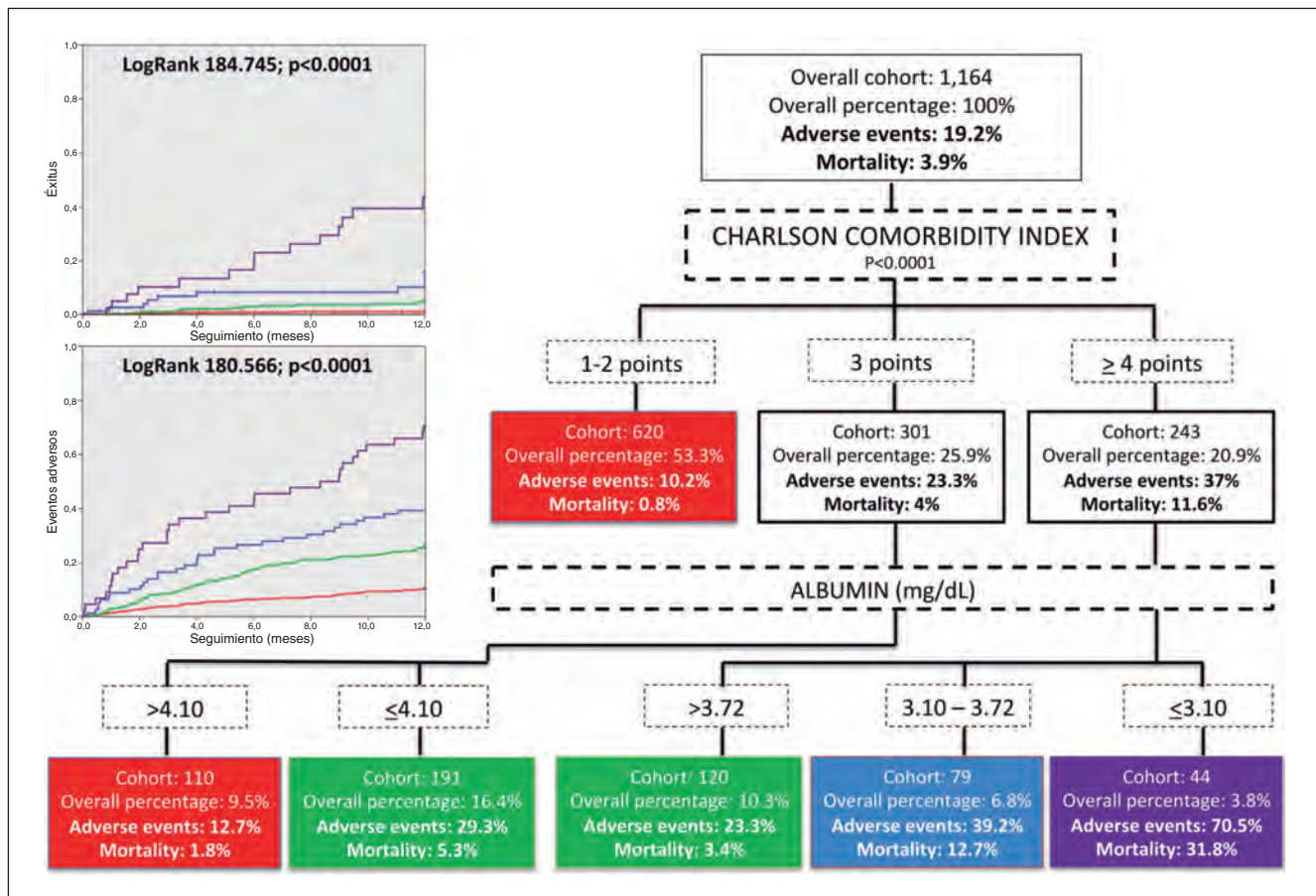
^bInstituto de Biomedicina de Sevilla. ^cCIBERehd. ^dUniversidad de Sevilla. ^eUnidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Valme, Sevilla. ^fAparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^gHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^hAgencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella. ⁱHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^jHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^kHospital General de Valencia. ^lHospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^mHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁿHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^oHospital Universitario Clínic, Barcelona. ^pIDIBAPS. ^qHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

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, incluyendo 1.164 pacientes con VHC (cirrosis 73%; genotipo 1 82%) al iniciar tratamiento con DAA. Evaluación de comorbilidad mediante índice Charlson (IC). Eventos clínicos (EC) relevantes desde el inicio de tratamiento hasta el primer año y estratificados según hospitalización (> 24h), consultas/observación (< 24h), urgencias.

Resultados: El 19,2% (223/1.164) presentaron EC y el 3,9% (45/1.164) fallecieron, con ingreso 11,3% (131/1.164), observación 2,3% (27/1.164) y urgencias 5,6% (65/1.164). El IC fue más elevado en pacientes con EC ($3,3 \pm 1,8$ vs $2,3 \pm 1,6$; $p < 0,0001$) y exitus ($4,4 \pm 2,4$ vs $2,4 \pm 1,6$; $p < 0,0001$). Edad ($59,4 \pm 11,7$ vs $57,1 \pm 10,1$ años; $p = 0,008$), albúmina ($3,7 \pm 0,6$ vs $4 \pm 0,5$ mg/dl; $p = 0,0001$), bilirrubina ($1,33 \pm 1,3$ vs $1,03 \pm 0,8$; $p = 0,0001$), MELD ($10,4 \pm 3,8$ vs $8,6 \pm 2,5$; $p = 0,0001$) y la descompensación previa al tratamiento ($42,6\%$ (95/223) vs $13,6\%$ (128/941); $p = 0,0001$) se asociaron con EC. La edad [HR 1,02 (IC95%: 1,00-1,03); $p = 0,015$], la albúmina [HR 0,52 (IC95%: 0,41-0,65); $p = 0,0001$] y el IC [HR 1,20 (IC95%: 1,13-1,28); $p = 0,0001$] se asociaron de manera independiente a la aparición de EC, mientras que el IC [HR 1,43 (IC95%: 1,26-1,62); $p = 0,0001$], la edad [HR 1,10 (IC95%: 1,06-1,13); $p = 0,0001$], la bilirrubina [HR 1,3 (IC95%: 1,04-1,62); $p = 0,022$], la albúmina [HR 0,25 (IC95%: 0,15-0,42); $p = 0,0001$] y la ALT [HR 0,99 (IC95%: 0,98-0,99); $p = 0,022$] lo fueron con el exitus. En la figura mostramos un algoritmo de predicción para identificar diferentes grupos de riesgo.

Conclusiones: Los pacientes con mayor comorbilidad tienen más riesgo de muerte y eventos clínicos durante el primer año de tratamiento antiviral. Un algoritmo basado en el índice de Charlson y la



albúmina permite identificar, rápida y objetivamente, el beneficio global del tratamiento con DAA (más allá de la erradicación viral).

TERAPIA GÉNICA DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

O. Murillo Sauca^a, D. Moreno Luqui^a, C. Gázquez^a,

I. Navarro Blasco^b, R. Hernández Alcoceba^a

y G. González Aseguinolaza^a

^aCentro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona. ^bUniversidad de Navarra, Pamplona.

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre de origen genético y herencia autosómica recesiva causado por mutaciones en el gen ATP7B. Las mutaciones en este gen provocan la acumulación de cobre en diferentes tejidos, principalmente hígado, ganglios basales y cornea lo que origina los síntomas de la enfermedad, que suelen ser hepáticos en fases tempranas de la misma y neurológicos en estadios más avanzados. Las terapias actuales, que incluyen a los quelantes de cobre como la D-penicilamina o trientina, son tratamientos que promueven la excreción del metal a través de la orina pero que no restauran el metabolismo del cobre. Estas terapias ralentizan pero no detienen la progresión de la enfermedad y su administración está asociada a la aparición de graves efectos secundarios. Recientemente hemos demostrado que la administración de un vector de terapia génica basado en virus adeno-asociados (AAV) que expresa el gen ATP7B bajo el control de un promotor hepatoespecífico restaura la homeostasis del cobre en un modelo de ratón de enfermedad de Wilson. Sin embargo el genoma de este vector tiene un tamaño que

supera el ideal para mantener la función óptima de empaquetamiento de un vector AAV y esto dificulta su producción y uso en pacientes. En este trabajo hemos diseñado dos formas truncadas de ATP7B y analizado su funcionalidad y efecto terapéutico in vivo. ATP7B contiene 6 sitios de unión a metal (MBS) en su extremo amino terminal. Nosotros hemos eliminado diferentes fragmentos de esta región: 1) en la forma truncada 1 (T1) hemos eliminado 1 MBS completo y parte del MBS adyacente; 2) en la forma truncada 2 (T2) hemos eliminado los 4 primeros MBS. En este trabajo hemos comprobado que la transferencia génica de las formas truncadas de ATP7B T1 y T2 protege del daño hepático y reduce la excreción de cobre por orina y los depósitos de cobre hepático en el modelo animal de enfermedad de Wilson mencionado anteriormente. Sin embargo, también hemos observado que mientras que la forma truncada T2 muestra una eficacia terapéutica similar a la de la proteína completa ATP7B, la de la forma truncada T1 es significativamente inferior. Por otro lado, hemos observado que la forma truncada T2 es más eficaz incluso que la proteína ATP7B completa a la hora de aumentar los niveles de holoceruloplasmina (ceruloplasmina unida a cobre) en suero y conserva su eficacia terapéutica incluso cuando es administrada en estadios avanzados de la enfermedad, mientras que la proteína ATP7B completa pierde su efecto terapéutico al administrarse a ratones con enfermedad hepática ya establecida. En conclusión, hemos generado una forma truncada de la proteína ATP7B que permite reducir el tamaño del genoma del vector AAV y por lo tanto mejorar su producción e introducir elementos reguladores adicionales. Además esta forma truncada conserva la eficacia terapéutica de la proteína completa y es incluso más eficaz que esta última aumentando los niveles de holoceruloplasmina.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

Sesión Oral 5

Moderadores: Jorge Quiroga (Pamplona)
y Rocío Gallego (Sevilla)

EFFECTO DE UN PROBIÓTICO MULTIESPECIES SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA, EL RIESGO DE CAÍDAS Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES CON CIRROSIS

E. Román^{a,b,c}, J.C. Nieto^d, C. Gely^d, S. Vidal^d, M. Pozuelo^e,
M. Poca^{a,c}, C. Juárez^a, C. Guarnier^{a,c}, C. Manichanh^e y G. Soriano^{a,c}

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bEscola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Barcelona. ^cCIBERehd.
^dInstitut de Recerca IIB-Sant Pau, Barcelona. ^eInstitut de Recerca Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: Los probióticos, por su capacidad para modular la microbiota, la permeabilidad intestinal y la respuesta inflamatoria, podrían mejorar la disfunción cognitiva en los pacientes con cirrosis y contribuir a evitar sus consecuencias, como pueden ser las caídas.

Objetivos: Evaluar el efecto de un preparado probiótico multiespecies (De Simone fórmula-DSF) sobre la función cognitiva, el riesgo de caídas y la respuesta inflamatoria en pacientes con cirrosis.

Métodos: Se incluyeron de forma consecutiva pacientes con cirrosis ambulatorios con disfunción cognitiva (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) < -4) y/o caídas durante el año previo. Los pacientes se aleatorizaron para recibir un preparado probiótico multiespecies (De Simone fórmula-DSF) 1 sobre (450 × 10⁹ bacterias) c/12 h durante 12 semanas, o placebo. Se evaluaron los cambios en la función cognitiva mediante el PHES, el riesgo de caídas (velocidad de la marcha, Timed Up&Go- test-TUG- e incidencia de caídas), la barrera intestinal (fatty acid binding protein-FABP-6 y 2 y zonulina séricas y claudina 3 en orina), la translocación bacteriana (DNA bacteriano y lipopolysaccharide binding protein-LBP), la respuesta inflamatoria sistémica (PCR, TNF-alfa, IL-6 y IL-10), el burst oxidativo de neutrófilos y monocitos, y la microbiota fecal.

Resultados: Se han incluido 36 pacientes distribuidos en dos grupos de 18 con características clínicas y analíticas similares. Los pacientes del grupo probiótico mostraron una mejora significativa

en el PHES ($p = 0,01$), la velocidad de la marcha ($p = 0,03$), el TUG ($p = 0,02$), y una tendencia a una menor incidencia de caídas (0% vs 22,2% en el grupo placebo, $p = 0,10$). En el grupo probiótico se observó una disminución de FABP-6 ($p = 0,009$) y claudina 3 ($p = 0,002$), sin cambios significativos en los niveles séricos de DNA bacteriano y LBP ni en la microbiota fecal, así como una disminución de la PCR y el TNF-alfa ($p = 0,01$) y un aumento en el burst oxidativo postestimulación en neutrófilos y monocitos ($p < 0,05$). No se observaron cambios significativos en el grupo placebo.

Conclusiones: El probiótico multiespecies DSF mejora la función cognitiva, el riesgo de caídas, la respuesta inflamatoria y la barrera intestinal en los pacientes con cirrosis y disfunción cognitiva y/o caídas previas.

COLATERALES PORTOSISTÉMICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

M. Simón-Talero^a, J. Martínez^b, C. Picón^c, A. Albillos^{b,d},
V. Hernández-Gea^{d,e}, A. Baiges^e, A. Darnell^f, J.C. García-Pagán^{d,e},
E. Llop^{d,g}, M. López^g, J.L. Calleja^{d,g}, R. García-Martínez^{d,h},
L. Carrión^h, E. Ramónⁱ, R. Bañares^{d,h}, E. Tsochatzidisⁱ, T. Reiberger^k,
P. Tandon^l, J. Trebicka^m, A. Berzigottiⁿ, C. Ripoll^o, V. La Mura^o,
W. Laleman^p, A. Krag^q, S. Quiroga^r, S. Augustin^{a,d} y J. Genesca^{a,d}

^aServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^bDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRI-CYS, Universidad de Alcalá, Madrid. ^cServicio de Radiodiagnóstico, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^eLaboratorio de Hemodinámica Hepática, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^fDepartamento de Radiología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^gServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Universidad de Alcalá, Madrid. ^hMedicina-Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. ⁱServicio de Radiodiagnóstico, Hospital General

Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁷Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido. ⁸Hospital Universitario de Viena, Austria. ⁹Hospital Universitario de Alberta, Edmonton, Canadá. ¹⁰Hospital Universitario de Bonn, Alemania. ¹¹Inselspital, Berna, Suiza. ¹²Hospital Universitario Martin Luther, Halle-Wittenberg, Alemania. ¹³IRCCS Policlinico San Donato, Milán, Italia. ¹⁴Hospital Universitario de Gasthuisberg, Lovaina, Bélgica. ¹⁵Hospital Universitario de Odense, Dinamarca. ¹⁶Departamento de Radiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

Introducción y objetivos: En pacientes cirróticos con encefalopatía hepática (EH) se han descrito colaterales portosistémicas espontáneas (CP); sin embargo, su prevalencia en la cirrosis y su posible papel en las descompensaciones no se han valorado adecuadamente. El objetivo fue determinar la prevalencia de CP en la cirrosis hepática y describir su papel en las descompensaciones y en la evolución.

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico, internacional, incluyendo pacientes cirróticos consecutivos sometidos a un angiograma abdominal por cualquier motivo entre el año 2010 y 2015, excluyendo aquellos con hepatocarcinoma avanzado, trasplante hepático, comorbilidad neurológica, psiquiátrica o enfermedad terminal. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos: colaterales de gran tamaño (CGT, definido como ≥ 8 mm), de pequeño tamaño (CPT) o sin colaterales (SC).

Resultados: Se valoraron 2.958 pacientes, incluyéndose 1.775 pacientes, con un seguimiento medio post-TC de 24 meses y una distribución de Child-Pugh de A 42%, B 38% y C 20%. Las indicaciones principales del TC fueron estudio de enfermedad hepática y valoración de una lesión ocupante de espacio. Se identificaron 26% CGT, 30% CPT y 44% SC. El tipo de CGT más frecuentemente descrito fue esplenorenal (47%), seguido de umbilical (26%). La distribución de CP (CGT, CPT y SC) fue diferente según el Child: Child A 24%, 30%, 46%; Child B 35%, 33% y 32%; Child C 41%, 38%, 21% ($p < 0,001$). Los pacientes con CGT presentaron más EH previa respecto a CPT y éstos respecto a SC (CGT 33%, CPT 19% y SC 11%, $p < 0,001$), en el momento del TC (24%, 17%, 8%, $p < 0,001$) y en el seguimiento posterior (44%, 31%, 20%, $p < 0,001$). Asimismo, presentaron mayor porcentaje de EH recurrente/persistente en el seguimiento (respectivamente, CGT 58%, CPT 47%, SC 37%, $p = 0,008$). No hubo diferencias en el grado según la escala West-Haven, pero sí en calidad de vida (escala de Rankin modificada; autonomía: CGT 75%, CPT 80%, SC 90%, $p < 0,001$). La supervivencia libre de trasplante hepático fue diferente en los 3 grupos (CGT 42%, CPT 37% y SC 35%, $p = 0,04$). Analizando el efecto de las CP según la función hepática se observó que presentaban más EH en los estadios Child A (CGT 35%, CPT 17%, SC 10%, $p < 0,001$) y B (CGT 62%, CPT 45%, SC 39%, $p < 0,001$). El efecto sobre la calidad de vida de las CP se observaba en los pacientes Child B y C. La supervivencia libre de trasplante no era diferente según la presencia o no de CP en los 3 estadios de Child.

Conclusiones: Las CP son muy frecuentes en la cirrosis, su prevalencia aumenta con el deterioro de la función hepática, siendo el más frecuente el esplenorenal. Las CP se asocian a más EH y de más gravedad, condicionando un detrimento en la calidad de vida, de forma independiente a la función hepática, sin efectos en la supervivencia libre de trasplante.

CRIBADO Y TRATAMIENTO UNIVERSALES DE LA HEPATITIS C EN EL ÁMBITO PENITENCIARIO: UNA EXPERIENCIA DE ELIMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD. ESTUDIO JAILFREE-C

S. Llerena^{a,b}, C. Cobo^c, J. Cabezas^{a,b}, S. Álvarez^{a,b}, A. Estébanez^{a,b}, M. Mateo^c, J.R. Pallas^c, S. Echevarría^d, A. Sáez^e, J. Agüero^e, N. Chueca^f, R. Pellón^g, J. Crespo^g, A. Cuadrado^{a,b}, F. García^f y J. Crespo^{a,b}

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^bInstituto de Investigación Valdecilla IDIVAL, Santander. ^cServicio Médico, Centro Penitenciario El Dueso, Santoña. ^dServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^eServicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^fServicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada-Hospital San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS, Granada. ^gServicio de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Objetivos: El Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la Hepatitis C (PNHC) reconoce a los presos como grupo de riesgo en la transmisión de VHC. En un centro penitenciario español, hemos diseñado un proyecto cuyo objetivo es la eliminación del VHC mediante el cribado y tratamiento universales.

Métodos: El proyecto consta de 4 fases: (1) Formación y entrenamiento de un equipo multidisciplinar, (2) Cribado universal, caracterización y análisis virológico; (3) Tratamiento de todos los internos infectados; y (4) Seguimiento de los pacientes durante 30 meses. Todos los internos, incluidos los nuevos ingresos durante el periodo de estudio (febrero-octubre de 2016) fueron cribados y aquellos virémicos iniciaron el tratamiento de forma inmediata tras su diagnóstico. Los pacientes fueron tratados con SOF/LDV con/sin RBV siguiendo las indicaciones del PNHC. Los tratamientos se administraron en régimen de observación directa. La monitorización del tratamiento antiviral se realizó mediante Telemedicina. El análisis incluyó variables demográficas, clínicas, virológicas (incluyendo RAVs basales a NS5A y secuenciación profunda de la región HVR1), fibroscan, análisis de la disfunción endotelial, de función neurocognitiva (basal y a los 6 meses postratamiento), y estudio de calidad de vida.

Resultados: Se cribaron 687 de los 688 internos admitidos durante este periodo; 82 fueron anti-VHC positivos (12,8%) y 66 de los cuales (75%) fueron ARN-VHC positivos. La mayoría de los pacientes fueron varones (96%); edad media 44 años. La distribución por genotipos virales fue: GT1 (42,3%), GT3 (42,3%) y GT4 (13,5%). Siete pacientes (13,4%) presentaron co-infección VIH; no se hallaron pacientes con co-infección VHB. La distribución por grados de fibrosis fue la siguiente: F0-1 55,8%; F2 9,6%; F3 9,6% y F4 25%. La mayoría de los pacientes (51/52) recibió 12 semanas de tratamiento. Los 14 restantes pacientes están en tratamiento en este momento o no han completado las 12 semanas de seguimiento postterapia. La tasa de RVS12 fue del 96,2% (50). Se observaron NS5 RAS en el 16% de los pacientes, siendo más frecuentes en los pacientes G3 (33%). La diversidad viral de la región HVR1 fue elevada. El estudio neurocognitivo demostró carencias significativas en múltiples esferas. Dos pacientes sufrieron una recaída: uno coinfectado VIH, G3, F2 y otro mono infectado, G3, cirrótico. Se retratarán en función del análisis de RAS (pendiente). No se detectaron nuevos casos en la población cribada y/o curada durante el periodo de seguimiento. No se presentaron efectos secundarios graves; no se suspendió el tratamiento de forma prematura en ningún caso.

Conclusiones: Este proyecto pionero en España demuestra que la eliminación de la infección por el VHC es posible en el ámbito penitenciario mediante el cribado y tratamiento universales de los internos. Esta experiencia piloto podría ser transferible a otras prisiones.

FIS PIE15/00079 y PI15/02138.

EL EARLY-TIPS MEJORA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE RECIDIVA HEMORRÁGICA POR HIPERTENSIÓN PORTAL. RESULTADOS DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO

V. Hernández-Gea^a, B. Procopet^b, A. Giráldez^c, L. Amiranó^d, C. Villanueva^e, D. Thabut^f, L. Ibáñez^g, G. Silva-Junior^a, J. Martínez^h, J. Genescaⁱ, C. Bureau^j, J. Trebicka^k, E. Llop^l, W. Laleman^m, J.M. Palazónⁿ, J. Castelloteⁿ, S. Rodríguez^o, L.L. Glud^o,

C. Noronha Ferreira^a, N. Cañete^r, C. Navascués^s, A. Ferlitsch^t, J.L. Mundi^u, H. Gronbaek^v, M. Hernández-Guerra^w, R. Sassatelli^x, A. Dell'Era^y, M. Senzolo^z, J.G. Abalde¹, M. Romero², A. Zipprich³, M. Casas⁴, H. Massnou⁵, M. Primignani⁶, F. Torres⁷, A. Krag⁸, J. Bosch^a y J.C. García-Pagán^a

^aHepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, and CIBERehd, Barcelona. ^bRegional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Hepatology and Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Rumania. ^cClinical Management Unit of Digestive Diseases, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^dGastroenterology Unit, Ospedale A Cardarelli, Naples, Italia. ^eServei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and CIBERehd, Barcelona. ^fGroupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, Francia. ^gServicio de Medicina de Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^hDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad de Alcalá, CIBERehd, Madrid. ⁱLiver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona and CIBERehd, Barcelona. ^jDepartment of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, INSERM U858, University of Toulouse, Toulouse, Francia. ^kDepartment of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Alemania. ^lLiver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERehd, Madrid. ^mDepartment of Liver and Biliopancreatic Disorders, University of Leuven, Leuven, Bélgica. ⁿHospital General Universitario de Alicante. ^oGastroenterology Department, Hepatology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^pGastroenterology and Hepatology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. ^qGastrounit, Medical Division, University Hospital of Hvidovre, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca. ^rServiço de Gastrenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal. ^sGastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^tDepartment of Gastroenterology, Hospital Central de Asturias, Oviedo. ^uDepartment of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ^vDepartment of Gastroenterology, University Hospital San Cecilio, Granada. ^wDepartment of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. ^xGastroenterology Department, University Hospital of the Canary Islands, La Laguna, Tenerife. ^yUnit of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia, Italia. ^zGastroenterology Unit, Department of Clinical and Biomedical Sciences, Luigi Sacco University Hospital, University of Milan, Italia. ¹Multivisceral Transplant Unit, Gastroenterology, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University Hospital of Padua, Italia. ²Cirrhosis Care Clinic, Division of Gastroenterology (Liver Unit), CEGIR, University of Alberta, Edmonton, Canadá. ³Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Valme, CIBERehd, Sevilla. ⁴First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Alemania. ⁵Hepatology Unit, Digestive Disease Department, Hospital de Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. ⁶Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona. ⁷Division of Gastroenterology and Hepatology, IRCCS Ca' Granda Maggiore Hospital Foundation, University of Milan, Italia. ⁸Biostatistics and Data Management Core Facility, Institut D'Investigacions

Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic de Barcelona and Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^aDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca.

Introducción: A pesar de aplicar el tratamiento recomendado por las guías terapéuticas, la mortalidad durante las primeras 6 semanas de los pacientes con hemorragia aguda por varices es de aproximadamente 20%. El early-TIPS (primeras 72 h ingreso) ha demostrado mejorar la supervivencia de pacientes con hemorragia y alto riesgo de fracaso terapéutico con el tratamiento estándar (Child Pugh C < 14 (CP-C) o Child Pugh B con hemorragia activa en la endoscopia inicial (CPB-AB)). Sin embargo los estudios evaluando su beneficio incluyeron una muestra relativamente pequeña y el riesgo real de los CPB-AB es motivo de debate. El objetivo del estudio es evaluar el papel del early-TIPS en un amplio número de pacientes de alto riesgo ingresados en centros de referencia en diferentes países del mundo.

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico que incluyó 2.168 pacientes de 34 centros del 04/2013 a 04/2015. Los datos clínicos se registraron utilizando una base de datos creada en RedCap y centralizada en el centro coordinador. Los pacientes fueron tratados de acuerdo a las guías de práctica clínica y la colocación de early-TIPS fue en base a la política sanitaria de cada centro. El seguimiento fue de hasta un año, muerte o trasplante. Se realizaron múltiples controles internos para asegurar la precisión y calidad de los datos.

Resultados: 671/2.168 pacientes (30,9%) cumplían criterios de alto riesgo según la definición previa y no tenían ningún criterio de exclusión (HCC fuera de Milán, edad > 75 años, creatinina ≥ 3 mg/dl, trombosis portal o Child Pugh > 13 puntos). 434 (65%) de ellos eran CP-C < 14 puntos y 237 (35%) CPB-AB. 605 de ellos recibieron tratamiento farmacológico y endoscópico (Drug+Endo) y 66 con early-TIPS. No hubo diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos. La probabilidad de permanecer libre de recidiva a las 6 semanas y al año fue significativamente superior en el grupo tratado con early-TIPS (98% vs 80% y 91% vs 68%; p = 0,0004), así como la supervivencia (6 sem: 91% vs 77%; 1 año: 76% vs 61%; p = 0,0175). La probabilidad de desarrollar ascitis fue menor en el grupo early-TIPS (6s: 2 vs 19%; 1 año: 12% vs 34%; p = 0,007) y no hubo diferencias en las tasas de encefalopatía (6s: 20 vs 13%; 1 año: 41 vs 52%; p = 0,7). Las tasas de recidiva y ascitis fueron significativamente inferiores en el grupo early-TIPS tanto para CPB-AB y CP-C sin diferencias en el desarrollo de encefalopatía. La supervivencia fue superior en los CP-C tratados con TIPS (6s: 90% vs 69%; 1 año: 76% vs 51%; p = 0,0034), pero no hubo diferencias en el grupo CPB-AB. Estos resultados se confirmaron utilizando modelos estadísticos ajustando covariables y mediante propensity score.

Conclusiones: El presente estudio confirma en un gran grupo de pacientes con alto riesgo de recidiva, que el uso del EarlyTIPS reduce el resangrado y el desarrollo de ascitis sin aumentar la encefalopatía. Además en los pacientes con Child-Pugh C mejora la supervivencia.

SIMVASTATINA ES EFICAZ MEJORANDO EL FENOTIPO MICROCIRCULATORIO SINUSOIDAL, LA FIBROSIS HEPÁTICA Y LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN RATAS ANCIANAS CON CIRROSIS

R. Maeso-Díaz^{a,b}, M. Ortega-Ribera^a, A. Fernández-Iglesias^a, L. Muñoz^c, A. Albillos^c, J.C. García-Pagán^a, J. Bosch^a y J. Gracia-Sancho^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS & Ciberehd, Barcelona. ^bFacultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^cDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Ciberehd, Universidad de Alcalá, Madrid.

Introducción: Recientemente hemos demostrado el impacto de la vejez en la fisiopatología de la enfermedad hepática crónica. En comparación con animales cirróticos jóvenes, los animales añosos muestran una exacerbación global de la enfermedad debido a un marcado empeoramiento del fenotipo de las células sinusoidales y de los hepatocitos, conllevando una agravación del síndrome de hipertensión portal y potenciación de la fibrogénesis. En la última década se han evaluado los efectos de las estatinas en modelos pre-clínicos jóvenes de cirrosis, sin embargo la mediana de edad de los pacientes con cirrosis es avanzada. El presente estudio evaluó el efecto del tratamiento semi-crónico con simvastatina en un modelo de cirrosis en la vejez, modelo experimental más cercano a la práctica clínica real.

Métodos: Se indujo cirrosis a ratas Wistar de 16 meses de edad mediante la inhalación crónica de CCl₄. Tras la detección de ascitis, aproximadamente a los 20 meses de edad, éstas fueron tratadas con simvastatina (5 mg/kg/día) o vehículo durante 15 días. El fenotipo y la función microcirculatoria hepática se evaluaron mediante estudios hemodinámicos (presión arterial media, presión portal-PP, flujo sanguíneo portal-PBF y resistencia vascular hepática-HVR), análisis de la función endotelial hepática (dosis-respuesta a acetilcolina), y marcadores de fenotipo sinusoidal en tejido hepático y en células endoteliales sinusoidales (LSEC) y estrelladas hepáticas (HSC) primarias. Además se evaluó la traslocación bacteriana a ganglios linfáticos mesentéricos y la carga bacteriana fecal.

Resultados: Las ratas añosas cirróticas tratadas con simvastatina presentaron una PP marcadamente inferior a las vehículo ($11,9 \pm 0,8$ vs $15,9 \pm 1,4$ mmHg; -25%; $p = 0,02$), sin observarse cambios en el PBF, sugiriendo una reducción en la HVR ($0,68 \pm 0,11$ vs $0,91 \pm 0,15$ mmHg·min·mL⁻¹; -25%; $p = 0,1$). Además mostraron una marcada mejoría de la función endotelial hepática (+130% vasodilatación a acetilcolina). Los mecanismos de esta mejoría microcirculatoria incluyeron una reducción significativa de la fibrosis hepática (-33%), mejora de las LSEC (-36% vWF), desactivación de las HSC (-35% α -SMA) y depleción del estrés oxidativo (-71% O₂⁻). Además, los hepatocitos de las ratas tratadas con simvastatina exhibieron mejor funcionalidad (+79% flujo biliar, +42% actividad citocromo P4503A4, +49% HNF4 α y -43% Abcc3) y una reducción significativa de transaminasas (-13%) y bilirubina total (-56%). Simvastatina no mejoró la traslocación bacteriana ni la carga bacteriana fecal. No se observaron efectos tóxicos con el tratamiento.

Conclusiones: El presente estudio demuestra que el efecto favorable de simvastatina mejorando la microcirculación sinusoidal y la función hepática está significativamente aumentado en ratas anejas con cirrosis en relación a ratas cirróticas jóvenes, lo que sugiere que el potencial terapéutico de este fármaco sea especialmente manifiesto en sujetos de edad avanzada.

IMPACTO DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA SOBRE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON RECURRENCIA DE LA HEPATITIS C POSTRASPLANTE HEPÁTICO

E. Mauro^a, G. Crespo^a, M.C. Londoño^a, A. Díaz^b, P. Ruiz^a, C. Montironi^b, L. Sastre^a, J. Lombardo^a, J. Aguirre^a, J. Colmenero^a, X. Forns^a, M. Brunet^c y M. Navasa^a

^aUnidad de Trasplante Hepático; ^bDepartamento de Patología; ^cFarmacología y Toxicología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: Los nuevos antivirales de acción directa (DAAs) han revolucionado el pronóstico de los pacientes con recurrencia de la hepatitis C (VHC) tras el trasplante hepático (TH), en los cuales el obtener respuesta viral sostenida (RVS) ha demostrado mejorar la supervivencia. El verdadero impacto de la RVS en la regresión de la fibrosis hepática en este grupo de pacientes es actual-

mente desconocido. Nuestro trabajo plantea como objetivo describir la regresión de la fibrosis hepática y sus factores asociados en una cohorte de pacientes trasplantados con RVS.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes trasplantados con recidiva de VHC que realizaron terapia antiviral del 2001 al 2015 y obtuvieron RVS. Se realizó biopsia hepática (con o sin medición del GPVH y elastografía) previo al tratamiento antiviral. Al año de la RVS, se repitió la biopsia hepática (en pacientes con METAVIR ≥ 1 previo al tratamiento), GPVH (en pacientes con GPVH ≥ 6 mmHg previo al tratamiento) y elastografía. Se definió regresión de la fibrosis como el descenso ≥ 1 estadio en la escala de METAVIR al año de haber obtenido RVS. Los cambios elastográficos y del GPVH se evaluaron en% de reducción respecto al valor basal. La respuesta elastográfica fue definida como un descenso $\geq 30\%$ del basal, y respuesta hemodinámica como un descenso $\geq 20\%$ del basal.

Resultados: Se analizaron 108 pacientes trasplantados con recidiva de VHC tratados y curados. Previo a la terapia antiviral el 74% de la cohorte presentaba fibrosis significativa, el 25% cirrosis hepática y un 11% hepatitis fibrosante colestásica. Al año de la RVS el porcentaje en las respectivas categorías fue 53%, 14% y 0% ($p < 0,001$). Al año el 71% de la cohorte presentó regresión en la escala de METAVIR; el porcentaje de regresión en los pacientes con cirrosis hepática fue del 56% mientras que en el resto de los estadios fue del 69-80% ($p = 0,036$). La mediana de reducción fue de 1 (0-2) estadio en la escala de METAVIR. El 68% de los pacientes presentaron respuesta elastográfica, presentado el 77% de ellos regresión histológica ($p = 0,035$). La mediana de porcentaje de reducción en los pacientes con regresión histológica fue del 47% (30-62%). El 67% de los pacientes presentaron respuesta hemodinámica, presentando el 74% de ellos regresión histológica ($p = 0,54$). La mediana de porcentaje de reducción del GPVH, en los pacientes con regresión histológica, fue del 40% (17-57%). Los factores asociados a regresión de la fibrosis fueron GPVH y elastografía pre-tratamiento, el tiempo entre el TH y el inicio de la terapia antiviral, la presencia de descompensaciones previo al tratamiento y la respuesta elastográfica valorada al año de la RVS.

Conclusiones: La terapia antiviral efectiva en el post-TH se acompaña de regresión de la fibrosis en un 71% de la cohorte y un 56% de los pacientes con cirrosis hepática, al año de la RVS. El tratamiento precoz aumenta las probabilidades de regresión, predecible mediante la evaluación del Fibroscan y GPVH.

SPANISH DRUG-INDUCED LIVER INJURY REGISTRY: AN UPDATE OF 20-YEARS PROSPECTIVE COLLECTION OF IDIOSYNCRATIC HEPATOTOXICITY CASES

M. Robles-Díaz^a, M. Slim^a, J. Sanabria^a, I. Medina-Cáliz^a, A. González-Jiménez^a, A. Ortega Alonso^a, M. García-Cortés^a, B. García-Muñoz^b, R. Sanjuán-Jiménez^a, M.C. Fernández^c, G. Peláez^c, A. Castiella^d, E. Zapata^d, H. Hallal^e, E. Montané^f, R.M. Morillas^f, G. Soriano^g, E. Román^g, J.M. Navarro^h, M. Jiménezⁱ, M. Prieto^j, I. Conde^j, P. Ginès^k, A. Aldea^l, M. Hernández-Guerra^l, S. Blanco^m, J.M. Morenoⁿ, M. Romero-Gómez^o, E. Gómez-Domínguez^o, M.I. Lucena^a and R.J. Andrade^a

^aUGC Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^bInstituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), CIBERehd, Málaga. ^cHospital Torrecárdenas, Almería. ^dHospital de Mendaro, Guipuzcoa. ^eHospital Morales Meseguer, Murcia. ^fHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^gHospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ^hHospital Costa del Sol, Málaga. ⁱIBIMA, Hospital Regional de Málaga, Málaga. ^jHospital La Fe, CIBERehd, Valencia. ^kHospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ^lHospital Universitario de Canarias, Tenerife. ^mHospital Basurto, Bilbao. ⁿComplejo

Hospitalario de Albacete, Albacete. ^aHospitales Virgen Macarena-Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla. ^bHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Objectives: To assess clinical characteristics and outcomes of DILI patients, and the drugs more frequently implicated in hepatotoxicity in Spain.

Methods: We have analyzed 915 DILI cases (842 single episodes, 55 re-challenges, 18 double episodes due to different drugs) in 857 patients included in the Spanish DILI Registry from 1994 to 2015. Cases were compared according to pattern of liver damage (hepatocellular, HC; cholestatic, Chol or mixed, Mix).

Results: Male sex predominated (52%), cohort median age 57 years (range: 11-90 y) with a mean body mass index of 25.8 ± 3.8 kg/m². HC, Chol and Mix patterns of liver damage were identified in 65%, 18% and 17% of cases, respectively. More than half of the cases were of moderate severity (58%). Patients with Chol and Mix pattern were older (median 64 y and 62 y, respectively) than HC patients (median 52 y), $p < 0.001$. Median time to DILI onset was 30 days in the HC group compared to 20 and 17 days for Chol and Mix, respectively, $p < 0.001$. The median time to resolution was 111 days, which was similar among the different patterns of liver injury. Hypertension was significantly more frequent in Chol cases compared to HC (37% vs 22%, $p < 0.05$), whereas a tendency of greater

frequency of diabetes was found in Chol cases (17% vs 11%, $p = 0.2$). Jaundice and hospitalization were more common in Chol cases compared to HC (77% and 70% vs 65% and 54%, $p < 0.05$, respectively). Detectable autoantibodies were more frequent in HC cases with 27% vs 17% (Chol) and 16% (Mix), $p = 0.01$. HC cases exhibited greater risk of developing fatal/severe outcomes, 15% vs 7% and 3% in Chol and Mix cases, respectively, $p < 0.001$. Anti-infectives, central nervous system, cardiovascular and anti-inflammatory agents were the most commonly implicated therapeutic classes accounting for 37%, 14%, 11% and 9% of cases, respectively. Amoxicillin/clavulanate remains the agent with the highest number of DILI (21% of cases). A substantial increase in anabolic androgenic steroid-induced liver injury was observed in recent years. A cluster of DILI cases reported to the registry (i.e. ebrotidine, tetrabamate, pemolide, nimesulide, amoxicillin-clavulanate, exolise®, epistane®) have contributed to adoption of regulatory measures.

Conclusions: The pioneering prospective Spanish DILI Registry has proved to be very valuable for in-depth clinical phenotyping of hepatotoxicity, providing consistent figures in clinical characteristics outcomes and implicated drugs. Besides, the Registry is an important tool for public health promotion in postmarketing drug surveillance.

Funding: Research grants from AEMPS and FEDER (PI12/00378, PI15/01440, AC-0073-2013). CIBERehd by ISCIII.



COMUNICACIONES ORALES

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

Sesión Oral 6

Moderadores: Juan Turnes (Pontevedra)
y Zoe Mariño (Barcelona)

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HÍGADO EN POBLACIÓN ADULTA APARENTEMENTE SANA MEDIANTE LA PRÁCTICA DE ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA. UN ESTUDIO POBLACIONAL

L. Caballería^{a,b}, G. Pera^{a,b}, I. Arteaga^a, L. Rodríguez^{a,b}, A. Alumà^c, C. Expósito^a, R.M. Morillas^{b,d}, D. Miranda^a, C. Sánchez^f, R.M. Prats^f, A. Martínez^a, I. Majeed^a, N. Fabrellas^g, I. Graupera^{b,h,i}, P. Torán^{a,b}, J. Caballería^{b,h,i} y P. Ginès^{b,h,i}^aUSR Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ^cServicio de Bioquímica; ^dUnidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^eServicio de Radiología, CAP II Mataró. ^fServicio de Radiología, CAP II Santa Coloma de Gramenet. ^gEscuela de Enfermería, Universidad de Barcelona. ^hServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona. ⁱInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Introducción y objetivos: La cirrosis es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El diagnóstico generalmente se hace cuando ésta presenta descompensaciones o ante la presencia de hepatocarcinoma. Lo ideal es hacer el diagnóstico en etapas iniciales de la enfermedad, pero los actuales métodos (analíticos, imagen), no detectan precozmente la fibrosis hepática. El objetivo fue investigar la utilidad de la elastografía hepática transitoria (ET) para la detección precoz de fibrosis hepática en sujetos aparentemente sanos de la población general.

Métodos: Estudio transversal, descriptivo y poblacional de sujetos entre 18-75 años de 18 centros de atención primaria del Área Metropolitana de Barcelona entre abril de 2012 hasta enero de 2016. Se excluyeron los pacientes con enfermedad hepática conocida. Los sujetos fueron invitados a participar mediante llamadas telefónicas y el 63% aceptó. Se realizó una anamnesis, exploración física, analítica y medición de la elasticidad hepática (EH) mediante ET. Según datos publicados, la EH $\geq 6,8$, 7,6 y 8,0 kPa se utiliza-

ron como cut-off de fibrosis hepática. Los sujetos con EH alterada se les propuso una biopsia hepática.

Resultados: Se reclutaron 3.076 sujetos, 57% mujeres, 94% caucásicos, edad 54 ± 12 años. 28% tenían síndrome metabólico (SM), 9% consumo de riesgo de alcohol. Un 1% presentaron VHB y VHC + y el 24% elevación transaminasas. Los sujetos con aumento de la EH según cut-offs utilizados fueron 9%, 6,8% y 5,8%, respectivamente. En el análisis multivariado: edad, sexo, aumento transaminasas y SM se asoció a mayor EH. La biopsia se realizó en el 51% de los pacientes. El diagnóstico histológico fue: HGNA/EHNA en 81 sujetos, hepatopatía crónica alcohólica en 7, hígado normal en 4. El grado de fibrosis fue F0 a F4 en 51, 13, 21, 3, y 4, respectivamente. Se observó una relación significativa entre EH y el grado de fibrosis: $8,5 \pm 1,9$; $7,9 \pm 1,5$; $10,7 \pm 1,5$; $14,2 \pm 1,6$; y $30,8 \pm 10,8$ kPa, de F0 a F4, respectivamente ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes con fibrosis significativa (≥ 2) se relacionó con los cut-offs de EH, siendo del 35%, 52% y 63% para los cut-offs de 6,8, 7,6 y 8 kPa, respectivamente. El cut-off de EH con mayor precisión para el diagnóstico de fibrosis significativa (≥ 2) fue de 9,2 kPa con una sensibilidad y especificidad del 92% y 80%, AUROC de 0,87. La precisión diagnóstica de la EH para el diagnóstico de fibrosis fue significativamente superior al NAFLD Fibrosis Score (AUROC 0,71), $p = 0,03$.

Conclusiones: Un elevado porcentaje de sujetos aparentemente sanos presentaron un aumento de la rigidez hepática, en un 9% con un cut-off de 6,8 kPa y un 5,8% con un cut-off de 8 kPa. HGNA/NASH fue el hallazgo más frecuente en la biopsia hepática y el SM fue un factor predictivo independiente de aumento de la rigidez hepática. El cut-off más preciso de rigidez hepática para fibrosis significativa fue 9,2. La ET aparece como un buen método no invasivo de fibrosis hepática en población general.

GENERACIÓN DE CULTIVOS ORGANOTÍPICOS HEPÁTICOS DE CÉLULAS DERIVADAS DE IPS

J. Vallverdú^a, M. Coll^a, L. Perea^a, D. Blaya^a, I. Graupera^{a,b}, B. Aguilar-Bravo^a, L.A. van Grunsven^c, C. Verfaillie^d y P. Sancho-Bru^{a,b}^aInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ^cLiver Cell

Biology Lab, Faculty of Medicine and Pharmacy, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Bruselas, Bélgica. ^dStem Cell Institute Leuven, Lovaina, Bélgica.

Introducción: La creación de cultivos organotípicos es importante para desarrollar sistemas in vitro que mimeticen la fisiología hepática y así poder realizar estudios toxicológicos a largo plazo y mejores modelos in vitro de enfermedad. Para estas aplicaciones, en la actualidad se utilizan cultivos de hepatocitos en 2D, los cuales son ineficientes. El objetivo de este proyecto es la generación de cultivos organotípicos hepáticos generados a partir del co-cultivo de células estrelladas hepáticas (HSC) derivadas de iPS y hepatocitos para su aplicación en ensayos de toxicología y el estudio de enfermedades hepáticas.

Métodos: Para la creación de los organoides se utilizó una fuente renovable de HSC, HSC derivadas de iPS (células pluripotentes inducidas) (iPS-HSC) y de hepatocitos, HepaRG, una línea ampliamente utilizada en toxicología. Las iPS-HSC se obtuvieron mediante un protocolo de diferenciación establecido en nuestro grupo, y se caracterizaron por PCR cuantitativa y análisis transcriptómico. Los organoides se generaron mediante el co-cultivo en suspensión de iPS-HSC y HepaRG (2:1) y se caracterizaron mediante PCR cuantitativa e inmunohistoquímica. Se evaluó su funcionalidad metabólica y su respuesta a paracetamol (APAP, 10-40 mM). Se analizaron los niveles de ATP, la activación de las iPS-HSC y la respuesta fibrogénica de los organoides.

Resultados: Las iPS-HSC obtenidas de la diferenciación presentaban un perfil transcriptómico y fenotípico similar a las HSC primarias. Además, las iPS-HSC presentaban la capacidad de respuesta a mediadores pro-fibrogénicos e inflamatorios así como la capacidad de agregarse a las HepaRG formando organoides en 3D. Mediante inmunohistoquímica se observó que los organoides presentaban una distribución homogénea de ambos tipos celulares. Las iPS-HSC en co-cultivo con las HepaRG adquirían un fenotipo más quiescente disminuyendo la expresión de LOXL2, COL1A1 y COL3A1. Además, los hepatocitos en cultivo mantenían hasta 20 días las características metabólicas expresando ALB, CYP3A4, GSTA1 y SLO1B1. Para evaluar su potencial en estudios de toxicología y fibrogenesis, los organoides fueron tratados con APAP induciendo un daño en los hepatocitos reflejado por la disminución de los niveles de ATP y pérdida de la estructura 3D. Además, la estimulación con APAP indujo la activación indirecta de las iPS-HSC, promoviendo el aumento de la expresión de COL1A1 y LOXL2, el número de células marcadas por ACTA2 y la deposición de colágeno.

Conclusiones: Por primera vez se han desarrollado cultivos organotípicos en 3D de HSC derivadas de iPS humanas con hepatocitos. Estos cultivos 3D permiten estudios de toxicología a largo plazo ya que mantienen la función metabólica hepatocitaria. Además, permiten el estudio in vitro de respuestas adversas complejas como la fibrogenesis. Estos organoides representan una nueva herramienta para realizar ensayos in vitro de toxicología y estudios de enfermedad hepática a largo plazo.

IMPACTO DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON AAD EN PACIENTES CON CIRROSIS POR EL VHC Y ESTUDIO ENDOSCÓPICO DE VARICES ESOFÁGICAS

M. Puigvehí^a, M.C. Londoño^b, R.M. Morillas^c, M. Miquel^d, A. Gallego^e, S. Lens^b, Z. Mariño^b, M. Vergara^d, S. Lorente^f, X. Torras^e, R. Planas^c, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), UAB, Barcelona. ^bServicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), IDIBAPS, Barcelona. ^cUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol,

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Badalona. ^dUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. ^eDepartamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona. ^fSección de Hepatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: Los antivirales de acción directa (AADs) alcanzan una elevada eficacia y seguridad en pacientes con cirrosis por el VHC e hipertensión portal. Actualmente no se requiere el cribado de varices esofagógicas (VEG) en pacientes con elastografía de transición (ET) < 20 kPa y plaquetas > 150.000 mm³ (De Franchis, J Hepatology. 2015). Estudios recientes sugieren que la respuesta viral sostenida (RVS) con AADs mejora la hipertensión portal (Mandorfer et al, J Hepatology 2016).

Objetivos: 1) Evaluar el efecto de la RVS en pacientes con cirrosis y estudio endoscópico de VEG. 2) Comparar la capacidad predictiva de la ET y las plaquetas para identificar/excluir VEG antes y después de la RVS.

Métodos: Análisis prospectivo desde noviembre 2014 a octubre del 2015 de pacientes con cirrosis hepática compensada por el VHC (ET ≥ 14 kPa) pertenecientes a 6 centros de referencia. Los pacientes incluidos tenían infección por genotipo 1, estudio basal con endoscopia digestiva alta (EDA) y ausencia de contraindicaciones para AADs. Se clasificó las VEG en pequeñas (< 5 mm) o grandes (> 5 mm o con signos de riesgo) (De Franchis, J Hepatology. 2015). Se registró la respuesta al tratamiento (RVS vs NR). Durante el seguimiento se realizó EDA, ET y analítica tras 6 meses (± 3 meses) de finalizar el tratamiento.

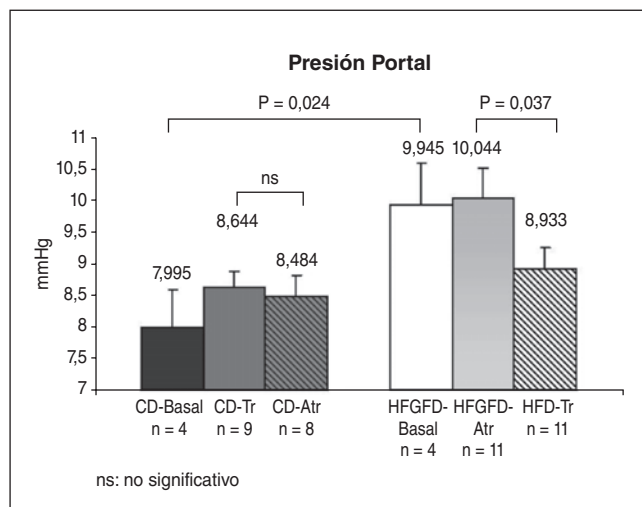
Resultados: Se incluyeron 259 pacientes, 136 (52,5%) hombres, 101 (39%) naïve, con valores (medianas) de edad 63 años, ET (kPa) 21,3, plaquetas (mm³) 105.000. El 89,2% (n = 231) presentaba ET ≥ 20 y/o plaquetas ≤ 150.000: 52 (20,1%) tenían VEG grandes, 78 (30,1%) VEG pequeñas y 129 (49,8%) no tenían VEG. En los pacientes con ET < 20 y plaquetas > 150.000 (n = 28) tan solo uno (3,6%) presentaba VEG grandes. Los pacientes con VEG grandes en comparación con el resto presentaron valores independientes (OR, IC95%, p) de ET más elevados (28,5 vs 21,1) (1,04, 1,1-1,06, p = 0,001) y más bajos de albúmina (g/L) (37 vs 40) (0,94, 0,89-0,99, p = 0,025) y plaquetas (84.000 vs 112.000) (0,99, 0,98-0,99, p = 0,008). La RVS se alcanzó en 237 (91,5%) pacientes. La presencia de VEG grandes fue el único factor predictivo de peor RVS (86,5% vs 95%) (0,34, 0,12-0,93, p = 0,036). En pacientes con RVS se realizó seguimiento con analítica en 234 (98,7%), ET en 176 (74,3%) y EDA en 58 (24,5%). La evaluación final vs basal mostró una menor proporción de plaquetas bajas (< 150.000) (73,9% vs 79,5%, p < 0,001), de ET alta (> 20 kPa) (41,5% vs 61,4%, p < 0,001) y de VEG pequeñas (29,3% vs 37,9%, p < 0,001). Sin embargo, el porcentaje de VEG grandes aumentó durante el seguimiento (36,2% vs 27,6%, p < 0,001).

Conclusiones: La presencia de VEG grandes disminuye la eficacia del tratamiento con AADs en pacientes con cirrosis hepática VHC, y además la RVS no mejora, a corto plazo, las VEG grandes. Por ello, se recomienda el seguimiento con EDA de los pacientes con VEG y RVS.

EL RESTABLECIMIENTO DE UNA MICROBIOTA INTESTINAL SANA REDUCE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN UN MODELO DE NASH INDUCIDO POR DIETA EN RATAS

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

^aEnfermedades Hepáticas, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.



Introducción: Estudios recientes identifican la microbiota intestinal (MI) como factor clave en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Por otro lado, nuestro grupo ha desarrollado un modelo de NASH inducido por dieta con fibrosis leve (F0-1) pero con hipertensión portal (HP) asociada a disfunción endotelial intrahepática. El objetivo del estudio es caracterizar en dicho modelo el papel de la MI en el desarrollo de HP en NASH.

Métodos: Etapa 1 (modelo): Ratas Sprague-Dawley fueron alimentadas durante 8 semanas con una dieta rica en grasa y bebida de glucosa-fructosa (HFGFD) o dieta control y agua (CD). Se seleccionaron tres ratas representativas de cada grupo como donantes de MI para la etapa 2 (donantes de dieta opuesta). Etapa 2 (trasplante de MI): Tras 8 semanas las ratas HFGFD y CD fueron sometidas a descontaminación intestinal seguida de trasplante de MI con heces de donantes de dieta opuesta (Tr) o autotrasplante (Atr; trasplante fecal autólogo): CD-Atr, CD-Tr, HFGFD-Atr, HFGFD-Tr. Sin retirar la dieta original se esperaron 12-14 días hasta el sacrificio.

Resultados: Las ratas HFGFD desarrollaron significativamente mayor obesidad, insulín-resistencia, NASH, HP, disfunción endotelial intrahepática y cambios en la composición de la MI. En ratas HFGFD, el trasplante con MI de ratas CD provocó una reducción significativa de la HP hasta niveles comparables a CD (fig.). La reducción en la HP fue a expensas de un descenso significativo de la resistencia vascular intrahepática (HFGFD-Tr $3,6 \pm 0,3$ vs HFGFD-Atr $4,9 \pm 0,5$ mmHg/ [ml·min/100 g], $p = 0,035$). Los estudios mecanísticos preliminares sugieren que el efecto está asociado a una mejoría de insulín-resistencia y podría estar mediado por una atenuación de la disfunción endotelial intrahepática en relación a cambios en el eje FXR intestino-hígado.

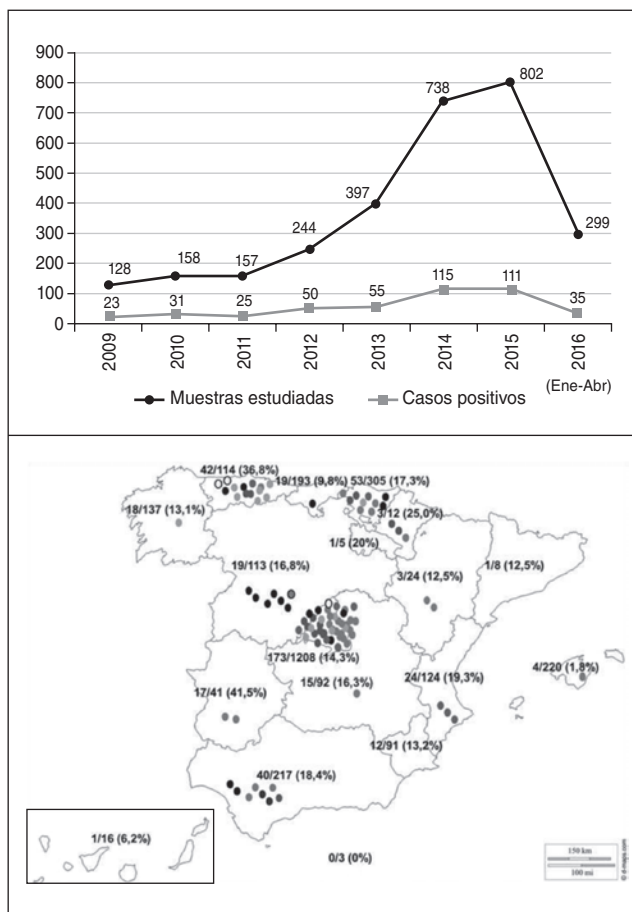
Conclusiones: El perfil de la MI tiene una influencia directa en el desarrollo de HP en ratas con NASH. La HP se revierte con el restablecimiento de una MI sana.

VIRUS DE LA HEPATITIS E EN ESPAÑA: ACTIVIDAD DEL LABORATORIO DE REFERENCIA DEL CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA (2009-2016) Y ANÁLISIS FILOGENÉTICO

A. Avellón^a, J.M. Echevarría^a, M. Rodríguez^a, M.L. Mateos-Lindeman^c, G. Cilla^d, E. Valverde^e, F. Portero^f, A. Pérez-Rivilla^g, M. del Álamo^h, I. Poloⁱ, E. Ramírez de Arellano^j, F. López^k, T. Vicente^l y D. Montero^m

^aCentro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III), Barcelona. ^bHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

^cHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^dHospital de Donostia, San Sebastián. ^eHospital de León, León. ^fHospital Puerta



de Hierro, Madrid. ^hHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁱHospital Severo Ochoa, Madrid. ^jComplejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ^kComplejo Hospitalario Virgen Macarena, Sevilla. ^lHospital de Móstoles, Madrid. ^mHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁿHospital Universitario La Paz, Madrid.

El virus de la hepatitis E genotipo 3 (VHE-3) es un virus zoonótico que se detecta en casos de hepatitis aguda y crónica cada vez con más frecuencia en Europa (Adlhoc et al. J Clin Virol. 2016;82:9-16). En España (fig.) la tendencia es también creciente, directamente proporcional al número de casos estudiados. Entre 2009 y abril de 2016 fueron estudiadas en el Centro Nacional de Microbiología 2.923 muestras con sospecha de VHE procedentes de todas las CCAA, realizándose diagnóstico de infección aguda o crónica en 445 (16,1%), el 66,9% varones y con una media de edad de 50,1 años. 16 muestras correspondieron a pacientes inmunodeprimidos, presentando en 3 casos infecciones graves y en 4 evolucionando hacia la cronicidad. De entre aquellas muestras con ARN positivo, se obtuvieron 93 secuencias de 411 NT de la región ORF2 cuyo análisis filogenético mostró los siguientes resultados: el sub-genotipo (SG) más frecuente fue 3f (83/93, 89,2%), seguido por un SG no identificado perteneciente al grupo 3abc hij (7/93, 7,5%). El análisis del SG 3f evidenció la existencia de al menos 15 grupos monofiléticos de entre dos y tres secuencias con alta homología genética sugestivos de evento de transmisión común, cuyo análisis podría servir para identificar fuentes comunes origen de la infección. En el análisis del SG 3f se incluyeron secuencias de Japón, Francia, Holanda, Dinamarca, Tailandia, Italia y Bélgica que no agruparon con las secuencias españolas. Sí se encontraron asociaciones entre secuencias francesas entre sí y entre una secuencia de Japón y una de Francia, sugiriendo la existencia de caso importado. El análisis del

grupo 3abchij (región ORF2 y secuencias completas de todo el genoma) sugirió la circulación en España y en otros países de Europa (Francia y Reino Unido) de un posible nuevo SG alejado genéticamente de los actualmente descritos (3a-3j).

CONCORDANCIA DEL TRATAMIENTO EN VIDA REAL CON LAS RECOMENDACIONES DE FICHA TÉCNICA Y GUÍAS EN PACIENTES MONOINFECTADOS CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 1 Y 4 TRATADOS CON ANTIVIRALES DIRECTOS

B. Ruiz-Antorán^a, D. Rincón^{b,c}, C. Perelló^{c,d}, I. Fernández^e, F. Gea^f, Z. Mariño^{c,g}, J. García-Samaniego^{c,h}, V. Hontangas^{c,i}, J. Cabezas^{c,j}, B. Sacristán^j, J.M. Pascasio^j, R.M. Morillas^m, J. Turnesⁿ, J. Llaneras^{c,n}, M.A. Serra^o, X. Torras^p, M. Diago^q, F. Jorquera^{c,r}, C. Fernández^s, M.A. Simón^l, M. Fernández-Bermejo^u, J.J. Sánchez-Ruano^v, J. Arenas^w, R.J. Andrade^{c,x}, J. Ampuero^{c,y}, L. Bonet^z, J. Crespo^{c,1} y J.L. Calleja^{c,2}

^aDepartment of Clinical Pharmacology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^bDepartment of Gastroenterology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

^cCIBERehd. ^dDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^eDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

^fDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^gLiver Unit, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona.

^hDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁱDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ^jGastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.

^kDepartment of Gastroenterology, Hospital San Pedro, Logroño.

^lDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^mDepartment of Gastroenterology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

ⁿDepartment of Gastroenterology, Hospital de Montecelo, Pontevedra.

^oDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^pServicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínic Universitario de Valencia, Valencia. ^qDepartment of Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

^rDepartment of Gastroenterology, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. ^sDepartment of Gastroenterology, Complejo Asistencial Universitario de León, León e IBIOMED.

^tDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^uDepartment of Gastroenterology, Hospital Clínic Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

^vDepartment of Gastroenterology, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^wDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario de Toledo, Toledo. ^xDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián. ^yDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^zDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

¹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ²Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander. ³Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Introducción: En el tratamiento de la hepatitis C, la desviación de las recomendaciones de ficha técnica (FT) o Guías mediante el uso innecesario de RBV se puede asociar a una mayor tasa de efectos adversos. Por otra parte la prolongación del tratamiento puede suponer un coste añadido y el acortamiento una pérdida de efectividad.

Objetivos: Evaluar el grado de adherencia en práctica real a las condiciones de uso establecidas en las FT de los AAD (OBV/

PTV,OBV/PTV/rtv/DSV;LDV/SOF) y a las recomendaciones de tratamiento de la Guía AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C así como su impacto sobre la efectividad del tratamiento.

Métodos: Estudio retrospectivo, no intervencionista, multicéntrico, de pacientes tratados en práctica real. Los datos fueron recogidos a través del Registro Nacional HEPA-C (AEEH-CIBERehd). El estudio analizó todos los datos registrados de pacientes infectados con genotipo 1 o 4 en 41 centros españoles entre 1 de abril y 30 de octubre de 2016. Se analizaron datos demográficos, clínicos y virológicos. La variable principal de efectividad fue la respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12).

Resultados: Se incluyeron un total de 3.412 pacientes, 56,4% varones, edad media 58 años, mayoritariamente genotipo 1b (68,8%) (1a: 22%; 4: 7%). La distribución del grado de fibrosis fue: F4 (52%), F3 (18 < 9, F2 (19%) y F0-1 (9%). El 48% de los pacientes era naïve. El 27,7% de los pacientes recibió LDV/SOF, 27,4% LDV/SOF+RBV, 24,8% OBV/PTV/rtv/DSV+RBV, 17,5% OBV/PTV/rtv/DSV y 2,6% OBV/PTV+RBV. El 54,8% recibió RBV. En relación con la duración del tratamiento el 82,9% de los pacientes recibieron tratamiento 12 semanas, un 14,3% 24 sem y un 2,8% 8 sem. El 72,4% de los pacientes fueron tratados de acuerdo con la FT. La falta de concordancia con la FT más frecuente fue la asociación de RBV (84% de las prescripciones no concordantes). La RVS12 fue 96,1% en pacientes tratados de acuerdo con la FT y del 96,7% en pacientes con prescripciones no concordantes (p = 0,44). Los pacientes que fueron tratados por menos tiempo del recomendado, la RVS12 fue significativamente menor a la del resto de pacientes (82,6% vs 97%; p < 0,05). En relación con la adherencia a las Guías, el 54,2% de las prescripciones fueron concordantes. Las faltas de concordancia más frecuentes fueron: asociación indebida de RBV (65,8%) y prolongación del tiempo de tratamiento (20%). La RVS12 fue 95,9% en pacientes acordes a las Guías y 96,8% en pacientes con prescripciones no concordantes (p = 0,16). Los pacientes que recibieron tratamientos más cortos a los recomendados, registraron una RVS12 significativamente menor (84% vs 96,3%; p < 0,05).

Conclusiones: El 72,4% de los pacientes recibieron tratamiento de acuerdo a la ficha técnica. La mayor parte de las desviaciones se debieron al uso de RBV. No hubo diferencias significativas globales en RVS entre aquellos concordantes o no con la ficha técnica. Sin embargo existió impacto en la RVS en aquellos pacientes con una menor duración del tratamiento que lo recomendado.

LA PRESENCIA DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN OBESOS MÓRBIDOS SE ASOCIA A CAMBIOS EN LA CANTIDAD Y EN EL FENOTIPO DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS DE ADIPOCITO

A. Carazo^{a,b}, J. García-Rubio^{b,c}, M. Caba-Molina^{b,d}, J.A. Muñoz-Gámez^{a,b}, E. Pavón^{a,b}, A. Cózar^{b,c}, F. Tamayo^{b,c}, A. Gila^{b,c} y J. Salmerón^{b,e,f}

^aPlataforma Científico-Técnica, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada), Granada. ^bComplejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada. ^cUnidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo. ^dUnidad de Anatomía Patológica. ^eUnidad de Hepatología. ^fCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd).

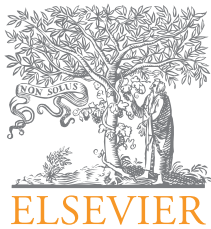
Introducción: El tejido adiposo dispone de una cantidad inusualmente elevada de células progenitoras de adipocito (CPAd) para poder reaccionar adecuadamente a estímulos sostenidos de expansión. Estudios recientes han resaltado que las CPAd de tejido adiposo muestran una gran complejidad fenotípica, con diferencias notables en multipotencialidad, capacidad de proliferación y grado de compromiso con el programa de adipogénesis. Durante la última década ha emergido el concepto de que las patologías asociadas a

la obesidad se originan, en cierta medida, en la resistencia a seguir expandiendo los depósitos corporales de grasa. El objetivo del estudio es analizar cambios en el fenotipo de las CPAd (empleando marcadores descritos recientemente) en relación a la progresión en el espectro de la EHGNA.

Métodos: Estudio prospectivo de 52 pacientes obesos mórbidos. Se extrajeron biopsias de hígado y tejido adiposo (visceral y subcutáneo) durante el transcurso de la cirugía bariátrica. Las biopsias hepáticas se analizaron por el mismo anatomopatólogo según la puntuación de Kleiner. El diámetro medio de los adipocitos se determinó mediante análisis de cortes histológicos. La fracción vascular-estromal de tejido adiposo se aisló mediante disgregación enzimática y se analizó mediante citometría de flujo multiparamétrica. El uso de un estándar interno, compuesto por un número conocido de micropartículas sintéticas autofluorescentes, permitió obtener datos en unidades absolutas (células por g de tejido adiposo). Las CPAd fueron identificadas mediante el perfil de marcadores de superficie CD45-/CD31-/CD34+. Los marcadores CD271 y TNAP identificaron fenotipos dentro de las CPAd, siendo el perfil CD45-/CD31-/CD34+/CD271+/TNAP+ el de mayor compromiso con el programa adipogénico.

Resultados: Los pacientes se clasificaron en 3 grupos según la presencia y grado de la EHGNA: 6 pacientes sin EHGNA, 22 pacientes con EHGNA sin esteatohepatitis y 24 pacientes con probable esteatohepatitis o esteatohepatitis. Un modelo de regresión logística mostró que, en grasa visceral, el descenso en la cantidad global de CPAd y el aumento del diámetro de los adipocitos incrementaron, independientemente, el riesgo de presentar probable esteatohepatitis o esteatohepatitis. En grasa subcutánea, el aumento del diámetro de los adipocitos, pero no la cantidad global de CPAd, incrementó el riesgo de progresar en el espectro EHGNA. En cuanto al fenotipo de las CPAd, en ambos tipos de grasa observamos que aumentos en la proporción de células progenitoras con el fenotipo CD271+/TNAP+ incrementaron el riesgo de progresar en el espectro EHGNA.

Conclusiones: Los datos sobre descenso global de CPAd (en grasa visceral) y la acumulación en fenotipos altamente comprometidos con el programa adipogénico (en ambos tipos de grasa) en pacientes con formas avanzadas de EHGNA, ofrecen nuevas perspectivas sobre la relación entre la fisiopatología del tejido adiposo y el desarrollo de EHGNA asociada a obesidad.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



PÓSTERS

42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 15-17 de febrero de 2017

Moderadora: Inmaculada Fernández (Madrid)

Ponentes: Ángela Rojas (Sevilla), Virginia Hernández (Barcelona) y Mar Riveiro (Barcelona)

Básica

1. IDENTIFICACIÓN MEDIANTE BIOLOGÍA DE SISTEMAS DE LAS VÍAS MOLECULARES DE PROGRESIÓN DE CIRROSIS A INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACLF)

I. Graupera^{a,b,c}, L. Isus^d, E. Pose^{a,b}, M. Coll^{b,c}, M. Llopis^b, J.J. Lozano^c, E. Solà^{a,b,c}, P. Huelin^a, C. Solé^a, D. Blaya^b, J. Vallverdú^b, B. Aguilar^b, L. Perea^b, P. Sancho-Bru^{b,c}, P. Aloy^d y P. Ginès^{a,b,c,e}

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

^bIDIBAPS. ^cCIBERehd. ^dInstitut for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), Universitat de Barcelona, Barcelona. ^eUniversitat de Barcelona, Barcelona.

Introducción: El ACLF es un síndrome que se da en fases avanzadas de la cirrosis y que tiene una alta mortalidad. No se conocen las vías moleculares que rigen la progresión de la cirrosis hacia el ACLF y por tanto se conoce poco sobre su fisiopatología.

Objetivos: Desarrollar una metodología basada en biología de sistemas para identificar las vías moleculares asociadas a la progresión de la cirrosis al ACLF.

Métodos: Análisis transcriptómico de biopsias hepáticas (microarray de Affymetrix Human Genome U219) de pacientes con enfermedad hepática crónica en diferentes estadios (5 fibrosis F2-F3, 8 cirrosis compensada, 12 descompensada y 8 ACLF) y 6 sujetos sanos. Se construyeron 9 redes de interacción proteína-proteína que contenían proteínas relacionadas con los principales procesos que explican la enfermedad hepática crónica (stress oxidativo, factores genéticos, fibrosis, inflamación, apoptosis hepatocitaria y de célula estrellada, angiogénesis, senescencia y cáncer). Se utilizó las redes creadas como plataforma sobre la que se integró los datos obtenidos del microarray. Posteriormente se realizó un análisis de perfiles de expresión temporales (PET) para identificar los genes que cambiaban de manera similar a lo largo de la enfermedad y establecer una firma específica de expresión de ACLF. Se realizó un

Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) de nuestras redes utilizando como grupo de genes la firma encontrada en los perfiles temporales.

Resultados: El análisis mediante PCA mostró que los pacientes se agrupaban según el estadio de la enfermedad. A medida que avanza la enfermedad existe un mayor número de genes diferencialmente expresados respecto a los sujetos sanos (224, 292, 517, 888 genes en estadio pre-cirrótico, cirrosis compensada, descompensada y ACLF respectivamente). El análisis de PETs permitió identificar un perfil de 306 genes que presentaban una sobreexpresión a lo largo de la enfermedad, pero más marcada y diferencial en el estadio de ACLF y otro perfil con 280 genes con infra-expresión en ACLF, pudiendo definir dos firmas de sobre e infra-expresión génica en ACLF. El GSEA de nuestra firma mostró que las vías moleculares mayormente sobreexpresadas en la firma de ACLF están relacionada con inflamación, senescencia, apoptosis y cáncer hepático, mientras que las vías de fibrosis y angiogénesis se sobre-expresan de manera más progresiva a lo largo de la enfermedad.

Conclusiones: El estudio mediante perfiles temporales de expresión génica nos permite encontrar una huella de genes que se encuentra sobre-expresada en ACLF y que tiene que ver con procesos relacionados con inflamación, senescencia, apoptosis y cáncer. El estudio de la huella de expresión génica de ACLF en el contexto de las redes de proteína-proteína enfermedad-específicas creadas, permite el estudio de los genes no como alteraciones individuales sino en el contexto de las vías metabólicas permitiendo la creación de nuevas hipótesis sobre los mecanismos de progresión.

2. LA AUTOFAGIA REGULA LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y EL DESARROLLO DE FIBROSIS HEPÁTICA

M. Ruat^a, L. Chavarria^a, S.L. Friedman^b, J. Bosch^{a,c}, J.C. García-Pagán^{a,c} y V. Hernández-Gea^{a,c}

^aLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bDivision of Liver Diseases, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ^cCIBERehd.

Introducción: La pérdida de fenotipo de la célula sinusoidal endotelial (LSEC), conocido como disfunción endotelial (DE), es uno de los cambios más precoces que acontecen tras el daño hepático. La DE precede y regula la activación de las células hepáticas estrelladas (HSC) y el inicio del proceso fibrótico y ocurre espontáneamente tras 24-48h de cultivo in vitro en LSEC normales. La autofagia es un mecanismo de control de calidad intracelular esencial para mantener la homeostasis celular y la respuesta ante el estrés, aunque su papel en DE no se conoce. Nuestra hipótesis es que la autofagia juega un papel central en la regulación de la respuesta endotelial al daño hepático y que defectos en la misma podrían contribuir a amplificar el deterioro hepático y dar lugar a fibrosis hepática.

Métodos: Se analizaron marcadores de actividad autofágica (LC3, P62, flujo autofágico) y fenotipo endotelial (eNOS, iNOS, CD31, VEGFR2 y endotelina-1) en LSEC aisladas de ratas controles, con fibrosis (inyección intraperitoneal de CCl4 durante 4 semanas) y con cirrosis incipiente (6 semanas CCl4). Además en LSEC de ratas control se evaluó el impacto sobre el fenotipo endotelial de la inhibición de la autofagia con 3MA (10 mM, 15h) o cloroquina (20 uM, 12h) y de su potenciación con rapamicina (2 uM, 24h). Se evaluaron marcadores de activación y fibrogénesis en HSC (α sma, colágeno α 1, pdgfr β) cocultivadas durante 24h con medio proveniente de células endoteliales en las que se manipuló la autofagia.

Resultados: 1) Las LSEC de ratas control y cultivadas in vitro presentan un incremento inicial de los niveles de autofagia que disminuyen a las 48h coincidiendo con el mayor cambio de fenotipo de DE; 2) Las LSEC de ratas con fibrosis presentan un aumento de los niveles de autofagia que se atenúan marcadamente si el estímulo nocivo se mantiene (coincidiendo con el inicio de cirrosis), sugiriendo una incapacidad de las LSEC disfuncionales para mantener niveles adecuados de autofagia para contener el proceso fibrótico. Estos datos sugieren que la autofagia regula el proceso de DE in vitro e in vivo. 3) el tratamiento de LSEC con 3MA bloquea la autofagia y acelera el proceso de DE, mientras que el tratamiento con rapamicina aumenta los niveles de autofagia y se mejora el fenotipo disfuncional; 4) El medio condicionado de células endoteliales con inhibición de la autofagia induce la activación de las HSC y la fibrogénesis. Por contra, las HSC mantienen un estado más quiescente cuando se cocultivan con medio de células endoteliales con niveles aumentados de autofagia. Estos datos sugieren que la manipulación de la autofagia endotelial impacta en el proceso de DE y la fibrosis hepática.

Conclusiones: La autofagia está implicada en la regulación de la DE y contribuye al desarrollo/perpetuación de la fibrosis. La inducción de la autofagia endotelial atenúa la fibrosis y podría ser una atractiva diana terapéutica antifibrótica.

3. LA CORRECTA EXPRESIÓN DEL MICRORNA-155 EN LAS CÉLULAS INFLAMATORIAS REDUCE EL DAÑO HEPÁTICO

D. Blaya, B. Aguilar, L. Perea, J. Vallverdú, M. Coll, I. Graupera, J. Caballería, P. Ginès y P. Sancho-Bru

Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centre Esther Koplowitz, CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona.

Introducción y objetivos: El microRNA-155 (miR-155) ha sido ampliamente descrito por su papel en la respuesta inmune y en diversas enfermedades inflamatorias. Nuestro grupo describió el aumento de la expresión del miR-155 en tejido hepático de pacientes con hepatitis alcohólica (HA). Además, se ha descrito su papel en la esteatohepatitis y la fibrosis hepática. Sin embargo, los mecanismos por los que el miR-155 regula el daño hepático son desconocidos. Nuestro objetivo es elucidar el papel del miR-155 en el

reclutamiento y la contribución de las células inmunes en el daño hepático.

Métodos: miR-155 fue evaluado en muestras de pacientes con HA, cirrosis por enfermedad alcohólica, hepatitis por virus C (HVC) y hepatitis autoinmune (HAI). Se llevaron a cabo diferentes modelos de daño hepático en animales silvestres (wt) y animales deficientes en miR-155 (miR-155^{-/-}): paracetamol o concanavalina A (ConA). Además, ratones miR-155^{-/-} inmunodeprimidos se sometieron a trasplante de médula ósea wt y seguidamente se les indujo un daño por concanavalina.

Resultados: Los pacientes con HA, cirrosis alcohólica, HVC y HAI mostraron una marcada sobreexpresión del miR-155. No obstante, la expresión del miR-155 en células mononucleadas periféricas de pacientes con HA se encontró reducida. El tratamiento con ConA indujo un gran aumento de la expresión hepática del miR-155 en animales wt, mientras que el daño por paracetamol no indujo cambios en su expresión. Los ratones con deficiencia del miR-155 presentaron un mayor daño hepático en ambos modelos, siendo mucho más marcado en el caso de la ConA. Así, el tratamiento con ConA indujo un gran aumento de transaminasas hepáticas (AST, ALT y LDH) y de expresión de citoquinas inflamatorias (Cxcl1, Cxcl5, Ccl20, Ccl2, Icam1, Cxcl9, Cxcl10 y Cxcl11) en animales miR-155^{-/-}. Sorprendentemente, los animales miR-155^{-/-} presentaron un descenso significativo en el reclutamiento de células CD4⁺CXCR3⁺ en el hígado, pero no de las poblaciones CD4⁺, CD8⁺, macrófagos infiltrantes y NKT. Para evaluar el impacto de la ausencia del miR-155 en las células inflamatorias, se llevó a cabo un trasplante de médula ósea de animales wt en animales miR-155^{-/-}. Los animales miR-155^{-/-} trasplantados con médula wt mostraron una reversión del daño hepático, con una bajada de las transaminasas y descenso en la expresión de las citoquinas inflamatorias.

Conclusiones: En las enfermedades hepáticas, la expresión de miR-155 está alterada en tejido hepático y en células inflamatorias circulantes. MiR-155 regula el daño hepático y el reclutamiento de poblaciones inflamatorias. Además de su función en hepatocitos y macrófagos hepáticos, la expresión del miR-155 en las células hematopoyéticas tiene un importante efecto en el daño hepático, principalmente en el daño mediado por células inmunológicas. Estos resultados sugieren que el mantenimiento de la expresión de miR-155 en células inflamatorias podría ser una buena estrategia para mitigar el daño hepático.

4. TRAF1 COMO MARCADOR DE AGOTAMIENTO DE LA RESPUESTA CELULAR CITOTÓXICA CONTRA EL VHC DURANTE LA INFECCIÓN CRÓNICA

E. Moreno Cubero^a, D. Subirá^b, J. Miquel^a, E. Sanz de Villalobos^a, A. González Praetorius^a, A. Madejón^c, A. Oliveira^c, J. García Samaniego^c, T. Parra Cid^a, M. Romero^c, A. García^c y J.R. Larrubia^a

^aUnidad de Hepatología Traslacional; ^bServicio de Hematología, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá, Guadalajara. ^cUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid.

Introducción y objetivos: La expresión de TRAF1 se asocia a supervivencia de las células del sistema inmune. La vía coestimuladora positiva 4-1BB/4-1BBL necesita la unión de TRAF1 para poder llevar a cabo su señalización. En este estudio se analiza el papel de TRAF1 en los linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos contra el virus de la hepatitis C (VHC).

Métodos: Se obtuvieron CMSP y suero de pacientes HLA-A2+ con infección por VHC g1; 42 con infección resuelta tras tratamiento antiviral (IR) y 35 con infección persistente (IP). Se registraron la duración de la infección y el grado de fibrosis hepática. Los LTC-VHC específicos se visualizaron mediante tecnología pentamérica

por citometría de flujo, donde se analizaron fenotipos implicados en supervivencia (CD127), agotamiento (PD-1) y apoptosis (Mcl-1), además de TRAF1. Se evaluó la habilidad para proliferar de los LTC-VHC específicos tras el encuentro antigénico. Se estudió el efecto de IL-7 y TGF- β 1 sobre la expresión de TRAF1. En pacientes con IP se llevaron a cabo diversos tratamientos para restaurar la capacidad efectora de los LTC-VHC específicos (IL-7/4-1BBL/aPD-L1). Se secuenciaron los epítomos de estudio para descartar mutaciones de escape del virus (ME).

Resultados: La detección de células CD3+CD8+pentámero+ se correlacionó de manera inversa con la duración de la infección por el VHC tanto en IP ($r = 0,326$; $p = 0,013$) como en IR ($r = 0,277$; $p = 0,019$). La expresión de TRAF1 en las células CD8+CD3+pentámero+ fue mayor en los pacientes con IR (MFI: 123; IQR: 63) que con IP (MFI: 79; IQR: 31) ($p = 0,004$) pero similar a aquellas IP que presentaron ME. El nivel de expresión de TRAF1 en las células CD3+CD8+pentámero+ se correlacionó de manera positiva con la intensidad de proliferación ante el encuentro antigénico ($r = 0,506$; $p = 0,001$), la expresión de CD127 ($r = 0,547$; $p < 0,001$) y Mcl-1 ($r = 0,484$; $p = 0,022$) y de manera negativa con la expresión de PD-1 ($r = -0,439$; $p = 0,007$). El tratamiento in-vitro con IL-7 aumentó los niveles de expresión de TRAF1 ($p = 0,021$). En los casos con IP en los que se detectaron células CD3+CD8+pentámero+, el tratamiento con IL-7/4-1BBL restauró totalmente su reactividad, de un 60% a un 100% de los casos ($p = 0,025$). Sin embargo, en los casos con IP en los que no se detectaron células CD3+CD8+pentámero+, fue necesario combinar la terapia anterior con el bloqueo de PD-1 para mejorar la reactividad de dichas células de un 30% a un 60% de los casos ($p = 0,007$).

Conclusiones: El nivel de expresión de TRAF1 es un marcador de agotamiento de la respuesta celular citotóxica específica durante infecciones virales crónicas. La modulación de TRAF1 es una prometedora estrategia inmunoterapéutica.

5. DESARROLLO DE UN MODELO ANIMAL DE DAÑO Y DE ATROFIA/HIPERTROFIA TRAS RADIOEMBOLIZACIÓN HEPÁTICA PARCIAL

M. Iñarrairaegui^{a,b,c}, J.I. Bilbao^{c,d}, E. Santa María^e, A. Benito^{c,d}, M. Páramo^d, M. Collantes^f, M. Rodríguez^{c,f}, R. Ramos-Membrive^{c,f}, C. Berasain^{b,g}, M. Ávila^{b,g} y B. Sangro^{a,b,c}

^aUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^bCIBERehd. ^cIDISNA. ^dServicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^eCIBERehd, CIMA. ^fServicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^gPrograma de Hepatología, CIMA.

Introducción: Tras la radioembolización lobar hepática (RE) puede producirse una atrofia del lóbulo tratado y una hipertrofia compensadora del lóbulo contralateral no radioembolizado. La RE se utiliza en algunos centros como una alternativa a la embolización de la vena porta para aumentar el futuro remanente hepático y permitir la resección en pacientes con tumores hepáticos que son irresecables de inicio.

Objetivos: Desarrollar un modelo animal de daño hepático y atrofia-hipertrofia tras RE lobar.

Métodos: Conejos hembra de raza New Zealand de 3 kg recibieron RE craneal mediante la administración de microesferas cargadas con Y90 a los 3 lóbulos craneales tras la cateterización de vena porta a través de una rama de la vena mesentérica inferior. Se inyectaron 0,3, 0,6 y 1,2 GBq para administrar dosis de radiación de 200, 400 y 800 Gy a los lóbulos craneales. El peso corporal y las pruebas hepáticas se obtuvieron antes y en diferentes momentos tras RE, los volúmenes del hígado se midieron antes de RE y en el momento del sacrificio en una TC. El peso del hígado se registró en el sacrificio. Los animales fueron eutanasiados cuando parecían seriamente enfermos.

Resultados: Se confirmó la selectividad de la distribución de las esferas en los lóbulos craneales, la ausencia de depósito en el lóbulo caudal y la ausencia de shunt pulmonar utilizando microesferas marcadas con flúor 18 y realizando un micro-PET posteriormente. 5 animales que recibieron 1,2 GBq murieron 2 a 4 semanas después de RE antes de realizar la TC. El porcentaje de volumen hepático caudal aumentó según la dosis inyectada, mayor en los animales que recibieron 0,6 GBq, y también aumentó a lo largo del tiempo, siendo mayor en los animales que fueron sacrificados más tarde. El grado de hipertrofia de 2 semanas tras la RE fue significativamente mayor en el grupo de 0,6 GBq, y la hipertrofia se mantuvo y aumentó a lo largo del tiempo. El peso del lóbulo caudal en el sacrificio fue significativamente mayor en todos los grupos que en los animales control. Se objetivó un aumento transitorio de transaminasas tras RE en todos los grupos, y este incremento fue mayor con dosis más altas. La bilirrubina no se modificó tras la administración de 0,3 GBq, aumentó ligeramente y volvió a valores normales tras la administración de 0,6 GBq, y aumentó y se mantuvo elevada en los que recibieron 1,2 GBq. Se observaron úlceras gástricas en la proximidad de los lóbulos craneales irradiados en 4/5 animales del grupo 0,6 GBq y 3/8 animales del grupo 0,3 GBq.

Conclusiones: La radioembolización de los segmentos craneales mediante la inyección de 0,3 o 0,6 GBq de microesferas cargadas de yttrium90 en los conejos induce daño hepático e hipertrofia del lóbulo no radioembolizado similar a lo que ocurre en los pacientes. Este modelo animal puede usarse para investigar mecanismos de daño y de hipertrofia tras RE y desarrollar estrategias para optimizar dicho tratamiento.

6. CARACTERIZACIÓN DE UN MODELO OPTIMIZADO DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA INDUCIDA POR UNA DIETA RICA EN GRASA, DEFICIENTE EN COLINA Y DEFINIDA EN L-AMINOÁCIDOS

R. Flores-Costa^a, J. Alcaraz-Quiles^a, E. Titos^{a,b}, C. López-Vicario^{a,b}, M. Casulleras^a, M. Durán-Güell^a, B. Rius^a, A. Díaz^c y J. Clària^{a,b,c,d}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ^bCIBERehd. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ^dDepartamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona, Barcelona.

Introducción y objetivos: La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es la manifestación hepática del síndrome metabólico y está caracterizada por la acumulación de lípidos neutros en el hígado, combinado con un componente inflamatorio no resuelto que progresa a fibrosis hepática y eventualmente a cirrosis y hepatocarcinoma. En la actualidad existen diversos modelos que reproducen la EHNA a nivel experimental, siendo el modelo de dieta rica en grasa y el modelo deficiente en colina y metionina los más utilizados. Sin embargo, ninguno de estos dos modelos reproduce fielmente la fisiopatología del EHNA, ya sea porque el modelo de dieta rica en grasa solo inflama ligeramente el hígado sin desarrollar fibrosis o bien porque el modelo deficiente en colina y metionina se asocia a una pérdida de tejido adiposo y de masa corporal. Por este motivo, el objetivo del presente estudio fue caracterizar un nuevo modelo optimizado de EHNA en ratón que combina una dieta rica en grasa con una dieta deficiente en colina y definida en L-aminoácidos.

Métodos: El estudio se llevó a cabo en tres grupos de ratones que recibieron una dieta normocalórica (grupo control) ($n = 15$), una dieta rica en grasa (grupo HFD) ($n = 10$) durante 16 semanas o bien una dieta rica en grasa, deficiente en colina y definida en L-aminoácidos (grupo CDAHFD) ($n = 15$) durante 9 semanas. Se determinó el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis en tejido hepático y adiposo blanco mediante métodos histológicos (tinción por oil red-O, hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y picrosirius red) e

inmunohistoquímicos (marcaje con F4/80 y alfa-SMA). La expresión de ARN mensajero de los genes de inflamación y fibrosis fueron analizados por PCR a tiempo real y el área de los adipocitos mediante morfometría.

Resultados: Los ratones del grupo CDAHFD mantuvieron su peso y su masa de tejido adiposo hasta el final del estudio y presentaron una marcada tinción hepática por oil red-O (esteatosis), necroinflamación, degeneración hidrópica y marcado infiltrado inflamatorio (inflamación) y extensiva tinción por tricrómico de Masson y picosirius red y abundante positividad para alfa-SMA (fibrosis) en comparación con el grupo control. Además se observó un incremento de la expresión de TNF-alfa, MCP-1, IL-6, COL1A1, COL1A2, MMP2, TGFbeta y TIMP-1. En cambio, los ratones del grupo HFD desarrollaron obesidad severa, hipertrofia de los adipocitos e inflamación en el tejido adiposo (TNF-alfa, MCP-1 y IL-10) asociada a marcada esteatosis y ligera inflamación en el tejido hepático.

Conclusiones: El modelo CDAHFD constituye un modelo experimental optimizado de EHNA que reproduce las manifestaciones hepáticas de esta enfermedad sin experimentar una pérdida sustancial de peso. Por otro lado, el modelo de HFD representa un modelo útil de obesidad y esteatosis hepática.

7. EL TRATAMIENTO CON ANTI-TNFA REDUCE LA NEUROINFLAMACIÓN Y RESTAURA LA NEUROTRANSMISIÓN, EL APRENDIZAJE Y LA COORDINACIÓN MOTORA EN RATAS CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

S. Dadsetan^a, T. Balzano^a, J. Forteza^b, A. Cabrera Pastor^a, L. Taoro González^a, V. Hernández Rabaza^a, A. Agustí^c, C. Montoliu^c, M. Llansola^a y V. Felipo^a

^aLaboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. ^bInstituto Valenciano de Patología, Unidad Mixta de Patología Molecular, Centro de Investigación Príncipe Felipe/ Universidad Católica, Valencia. ^cINCLIVA, Valencia.

La inflamación periférica actúa sinérgicamente con la hiperamnesia para inducir el deterioro cognitivo y funcional en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima (EHM). El proceso por el que la inflamación periférica induce este deterioro neurológico no se conoce bien. En modelos animales, la neuroinflamación media el deterioro cognitivo. En base al conocimiento actual, hipotetizamos que: 1) la inflamación periférica contribuye a inducir neuroinflamación; 2) la neuroinflamación altera la neurotransmisión glutamatérgica en hipocampo y esto deteriora el aprendizaje y la memoria espacial; 3) la neuroinflamación en cerebelo altera la neurotransmisión GABAérgica y esto deteriora la coordinación motora; 4) el tratamiento con anti-TNFA (infliximab) debería reducir la inflamación periférica y la neuroinflamación; 5) esto debería mejorar la neurotransmisión, el aprendizaje espacial y la coordinación motora. Para ensayar estas hipótesis analizamos en ratas con EHM debida a anastomosis portacava (PCS), tratadas o no con infliximab (i.v.): a) inflamación periférica: prostaglandina E2, IL10, IL-17 e IL-6; b) neuroinflamación en hipocampo y cerebelo, analizando activación de microglía y astrocitos y contenido de TNF-α e IL-1β; c) expresión en membrana de subunidades de receptores NMDA y AMPA en hipocampo; d) concentración extracelular de GABA y expresión en membrana de sus transportadores GAT1 y GAT3 en cerebelo; e) aprendizaje y memoria espacial en los laberintos radial y acuático de Morris; f) coordinación motora en el beam walking. Analizamos los efectos del tratamiento con infliximab sobre todos los parámetros indicados. Las ratas PCS tienen aumentadas la PGE2, IL-17 e IL-6 y disminuida la IL-10 en suero. Presentan activación de microglía y astrocitos y aumento de IL-1β y TNFα en hipocampo y cerebelo. La expresión en membrana de subunidades de receptores NMDA y AMPA está alterada en hipocampo y esto se aso-

cia a un deterioro en la memoria y aprendizaje espaciales. En cerebelo las ratas PCS tienen disminuida la expresión en membrana del transportador de GABA GAT1 y aumentada la de GAT3 en astrocitos activados. Esto se asocia con un aumento de la concentración de GABA extracelular, que induce incoordinación motora. El tratamiento con infliximab reduce la inflamación periférica, normalizando los niveles de prostaglandina E2, IL-17, IL-6 e IL-10 en suero. El infliximab también previene la neuroinflamación, reduciendo la activación de microglía y astrocitos y los factores pro-inflamatorios en cerebelo e hipocampo. Esto va asociado a una normalización de la expresión en membrana de receptores de glutamato en hipocampo y de transportadores de GABA en cerebelo, normalizando la neurotransmisión, el aprendizaje espacial y la coordinación motora. La reducción de la inflamación periférica con anti-TNFA u otros procedimientos seguros puede ser una aproximación terapéutica para reducir las alteraciones neurológicas en pacientes con EHM.

8. REGRESIÓN PARCIAL DE LA CIRROSIS MURINA POR CCL4 AL SUSPENDER EL AGENTE CAUSAL. CARACTERIZACIÓN A NIVEL VASCULAR Y POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS PARA POTENCIAR LA REGRESIÓN

E. Lafoz, M. Vilaseca, H. García-Calderó, L. Chavarria, J. Bosch, V. Hernández-Gea, J. Gracia-Sancho y J.C. García-Pagán

Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona.

Introducción y objetivos: En la cirrosis, uno de los factores implicados en la hipertensión portal es la fibrosis hepática, durante muchos años considerada irreversible. No obstante, evidencias clínicas y experimentales muestran que la fibrosis y cirrosis inicial pueden revertir, al menos parcialmente, al suprimir el agente causal. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar, en un modelo murino de cirrosis por inhalación de CCl4, los efectos de la retirada del tóxico sobre la hemodinámica hepática y sistémica, la fibrosis, el fenotipo de la célula hepática estrellada (CHE) y la función hepática.

Métodos: Se estudiaron ratas con cirrosis inducida por CCl4 hasta la aparición de ascitis (12-15 semanas). Un grupo de 10 ratas fue estudiado al finalizar la inhalación de CCl4 (ratas CH) y otro, 8 semanas más tarde (ratas en regresión: n = 10). Un grupo de 6 ratas sanas fue utilizado como control. Se determinó la presión portal (PP) y la presión arterial media (PAM). Se utilizaron el aclaramiento del verde de indocianina (cICG) y las transaminasas como parámetros de función hepática. La fibrosis hepática se evaluó por Sirius Red, el fenotipo de las CHE mediante α-SMA, PDGFRβ, p-moesina, y Rho-quinasa y el nivel de inflamación por CD68. En un subgrupo de animales se realizó un test de tolerancia a la glucosa y se cuantificó el tejido adiposo.

Resultados: Las ratas en regresión presentaron menor PP que las CH ($11,4 \pm 2,8$ vs $15,2 \pm 2,1$ mmHg; -25%; $p < 0,01$), si bien esta continuó elevada (PP rata control: 8,7 mmHg). Ello se asoció a un incremento moderado ($p = 0,1$) de cICG y a una reducción/normalización de los niveles de transaminasas y bilirrubina. No se observaron cambios en la PAM. El grado de fibrosis hepática fue marcadamente inferior en ratas en regresión ($18,3 \pm 12,8$ vs $30,1 \pm 15,4$; -40%; $p < 0,05$), sin llegar a normalizarse (rata control: 1,7%). La expresión proteica de marcadores de activación (α-SMA), proliferación (PDGFRβ), y contractibilidad de la CHE (p-moesina y rho quinasa) fue inferior en las ratas en regresión (-78%, -60%, -38% y -40%, respectivamente, $p < 0,01$), siendo los dos primeros equivalentes a ratas control. Sin embargo, las ratas en regresión presentaron mayor inflamación hepática (+125%), aumento en el peso corporal (+21%), peor tolerancia a la glucosa (+137% área bajo la curva) y mayor cantidad de tejido adiposo (+80% grasa mesentérica, +90% grasa epididimal).

Conclusiones: La retirada del agente causal en ratas con cirrosis reduce de forma muy acentuada, sin llegar a la normalización en el tiempo estudiado, la fibrosis hepática y la PP, probablemente debido a la mejoría del fenotipo de las CHE. Ello se acompaña de una mejor función hepática. El aumento de la inflamación hepática, el acúmulo de grasa y el empeoramiento en los parámetros metabólicos podrían retrasar y/o interferir con la mejoría de la fibrosis hepática y podrían representar posibles dianas terapéuticas para potenciar el efecto beneficioso de la retirada del agente causal.

9. XBP1 ES ESENCIAL PARA LA RESPUESTA AUTOFÁGICA TEMPRANA DURANTE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA Y CONTROLA LA EXPRESIÓN DE STX18 Y VPS37C

J.M. Argemi^{a,b}, T. Kress^c, H.C.Y. Chang^a, C. Bértolo^a, R. Ferrero^a, H. Moreno^a, V. Segura^d, I. Uriarte^e, M. Ávila^a, B. Amati^c, J. Prieto^{b,e} y T. Aragón^a

^aDepartamento de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica, Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona. ^bDepartamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^cCenter for Genomic Science of IIT@SEMM, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) and Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology (IEO), Milan, Italia. ^dServicio de Bioinformática, Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona. ^eDepartamento de Hepatología, Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepatológicas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Investigación de Navarra (IdisNA), Pamplona.

Introducción: X-Box binding protein 1 (XBP1) es uno de los efectores de la respuesta al mal plegamiento de proteínas (Unfolded protein response, UPR). En el hígado XBP1 contribuye no solo al adecuado plegamiento de las proteínas transmembrana y secretorias en el retículo endoplásmico, sino que es esencial para el normal desarrollo embrionario del hígado y participa en distintas vías inflamatorias y metabólicas en el hepatocito adulto. Aunque es sabido que tras una hepatectomía parcial (HP) la expresión de XBP1 se encuentra inducida, no conocemos el mecanismo de activación y su relevancia específica en el proceso regenerativo. El objetivo de este trabajo fue identificar los genes directamente regulados por XBP1 en el hepatocito y determinar su relevancia funcional en la regeneración hepática tras hepatectomía parcial.

Métodos: Ratones C57BL6j fueron sometidos a HP de 2/3 y sacrificados a distintos tiempos tras la cirugía. La activación de la UPR fue caracterizada mediante el análisis de mRNA y proteína. Para identificar de modo no condicionado los genes unidos por XBP1 en el genoma, se realizó una inmunoprecipitación de cromatina acoplada a secuenciación profunda (ChIP-seq) en condiciones basales y tras HP. Para explorar la relevancia funcional de la transcripción dependiente de XBP1 durante la regeneración, se realizó un silenciamiento de XBP1 in vivo mediante la trasducción de shRNA mediada por adenovirus recombinante. Ratones deficientes en interleuquina 6 (IL-6) fueron analizados para estudiar el mecanismo de activación de XBP1 durante la fase temprana de la regeneración.

Resultados: La expresión de XBP1 se induce tempranamente durante la regeneración hepática y sus dianas se inducen a niveles elevados tras HP. Por inmunohistoquímica se comprobó que dicha expresión se produce en células parenquimales. El silenciamiento hepático de XBP1 mediante la trasducción de Ad-shRNA condujo a una regeneración hepática deficiente, caracterizada por un déficit de incorporación de BrdU durante la fase proliferativa, presencia de áreas necróticas e hipertrofia hepatocelular. El análisis del genoma unido por XBP1 (ChIP-seq) reveló un enriquecimiento de ge-

nes relacionados con la autofagia. XBP1 determina la inducción de Sintaxina 18 (Stx18) y de Vacuolar Protein Sorting 37C (VPS37c), ambos mediadores autofágicos, durante la regeneración hepática. La ausencia de XBP1 causa una reducción de los niveles de LC3b en la fase temprana de la regeneración hepática tras HP.

Conclusiones: Este estudio proporciona la primera evidencia de la regulación transcripcional de la autofagia por XBP1 durante la regeneración hepática tras HP. XBP1 se une al promotor de numerosos genes que participan en la autofagia y es esencial para la expresión Stx18, esencial para la formación del fagosoma y de Vps37c, un componente del complejo de selección endosomal requerido para el transporte (ESCRT-I), responsable del correcto reciclaje de vesículas autofágicas.

10. SLU7: REGULADOR DE LA MITOSIS Y FACTOR DE SUPERVIVENCIA DE LAS CÉLULAS TUMORALES

M. Jiménez^a, R. Urtasun^{a,b}, M. Elizalde^a, M. Azkona^a, M.U. Latasa^{a,b}, J. Muntané^{c,d}, J. Prieto^{a,d}, M.A. Ávila^{a,b,d} y C. Berasain^{a,b,d}

^aDivisión de Hepatología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona. ^bIDISNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona. ^cDepartamento de Cirugía General "Virgen del Rocío"- "Virgen Macarena" University Hospital/IBIS/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. ^dCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción y objetivos: Nuestros resultados han demostrado que el factor de splicing SLU7 es esencial para mantener la diferenciación y la función del hígado, regulando el programa transcripcional de los hepatocitos. Nuestros datos también muestran que la expresión de SLU7 está significativamente disminuida en los hígados cirróticos y en el hepatocarcinoma (HCC). Nuestros resultados más recientes muestran que la expresión remanente de SLU7 en las células de HCC es esencial para su supervivencia, hecho también observado en células tumorales de diferente origen. En el presente trabajo caracterizamos mejor los mecanismos moleculares regulados por SLU7 en las células transformadas.

Métodos: Silenciamiento de la expresión de SLU7 mediante siRNAs en hepatocitos normales y líneas tumorales (HepG2, PLC/PRF/5, Hep3B, HepaRG, HeLa, H358); análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo; análisis de las anomalías de la mitosis mediante fluorescencia y extensiones de cromosomas; análisis de la expresión génica mediante qPCR y Western blot.

Resultados: El silenciamiento de la expresión de SLU7 (siSLU7) induce la parada en la fase G2/M del ciclo celular de las células transformadas HepG2, PLC/PRF/5 y Hep3B de HCC y HeLa y H358 de cáncer de cuello uterino y de pulmón respectivamente, pero no tiene efecto en los hepatocitos normales ni en la línea bien diferenciada HepaRG. Este resultado se confirmó tras la sincronización de las células PLC y HeLa en mitosis con nocodazole. A las 10h tras la liberación de la parada el 58% de las células siSLU7 permanecen en G2/M frente al 22% de las células control (siGL). Las células siSLU7 presentan un mayor índice mitótico, con células en prometafase e inducción del marcador de mitosis Fosfo-Ser10H3. Tras tinción con DAPI y anti-tubulina se observó un acúmulo de células siSLU7 con husos acromáticos aberrantes y defectos en el alineamiento de los cromosomas en la placa metafásica. Las extensiones de cromosomas demostraron defectos en la cohesión de las cromátidas hermanas (SCC) en las células siSLU7. En cuanto a los mecanismos nuestros datos muestran que SLU7 es necesario para el correcto splicing y expresión de sororina, proteína clave en la SCC. El silenciamiento de SLU7 resulta en la incorporación de los intrones 1 y 2 de sororina y en la reducción de los niveles de sororina. La reducción en los niveles del microRNA miR-17 parece estar implicada en este fenotipo, dado que miR-17 restaura el fenotipo inducido tras el silenciamiento de SLU7.

Conclusiones: SLU7 es esencial para la progresión en el ciclo celular de las células transformadas asegurando el correcto splicing y expresión de la sororina y la cohesión de las cromátidas hermanas.

11. LA TÉCNICA DE MICROSCOPIA INTRAVITAL REVELA UNA REDUCCIÓN DE LA CAPTACIÓN DE BACTERIAS POR LAS CÉLULAS DE KUPFFER EN UN MODELO DE DAÑO CRÓNICO EN RATÓN

M. Coll^{a,b}, B.G.J. Surewaard^c, Z. Zeng^c, P. Ginès^{a,b,d,e}, P. Kubes^c y P. Sancho-Bru^{a,b}

^aInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona. ^bCentro de Investigaciones Biomédicas en Red, CIBERehd. ^cCalvin Phoebe and Joan Snyder Institut for Chronic Diseases, University of Calgary, Canadá. ^dUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona. ^eUniversitat de Barcelona, Barcelona.

Introducción y objetivos: Los pacientes con cirrosis presentan una elevada incidencia de infecciones bacterianas que a su vez representa una de las complicaciones más graves de esta enfermedad. Las células de Kupffer son macrófagos residentes en el sinusoides hepático y los máximos responsables del secuestro y fagocitosis de patógenos circulantes. Las células de Kupffer reconocen las bacterias Gram + mediante la unión con receptor dependiente de flujo CRig. El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad fagocítica de las células Kupffer en un contexto de daño crónico.

Métodos: Ratones con daño hepático crónico por dieta DDC (3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine) y animales control se infectaron con *Staphylococcus aureus* que sobreexp GFP (5 × 10⁷ cfus, iv). Mediante microscopia intravital (Spining disk confocal microscopy) se visualizó el proceso dinámico del secuestro de bacterias por las células Kupffer en presencia de neutrófilos, ambas poblaciones marcadas con moléculas fluorescentes. Utilizando la misma técnica se identificó la expresión del receptor CRig. La diseminación de bacterias a distintos órganos y la bacteriemia se evaluó tras 30 minutos de la infección. Finalmente, la perfusión de la microvasculatura se visualizó mediante la visualización por microscopia intravital de la difusión de albumina conjugada con FITC.

Resultados: Los ratones con daño hepático crónico presentaron una marcada reducción en la capacidad de captación de *S. aureus* comparado con los ratones control. La infección causó un reclutamiento neutrófilos en el hígado, aunque sin participar en el secuestro de bacterias. La diseminación de bacterias a distintos órganos (hígado, pulmón, riñón) así como la bacteriemia resultó más elevada en los animales con daño hepático comparado con ratones control. Las células Kupffer expresan el receptor CRig en situación de daño y homeostasis. Finalmente, los hígados de ratones DDC presentan áreas donde el flujo sinusoidal se encuentra claramente reducido.

Conclusiones: Las células Kupffer de ratones con daño crónico presentan una reducción de su capacidad de captación de las bacterias circulantes exhibiendo una mayor susceptibilidad a infecciones. Esta baja eficiencia en la captación de bacterias se debe a una disfuncionalidad del receptor CRig causado por una pobre perfusión de los sinusoides hepáticos; por tanto, aumentar la capacidad fagocítica de las células de Kupffer promoviendo la perfusión de la microvasculatura hepática podría ser una buena estrategia para reducir las infecciones bacterianas en un contexto de daño crónico.

12. DISTINTO PERFIL DE MUTACIONES DE ESCAPE A LA RESPUESTA CELULAR CITOTÓXICA EN LOS EPÍTOPOS HLA-A2 RESTRINGIDOS VHC-NS3-1406 Y VHC-NS3-1073

E. Moreno Cubero^a, D. Subir^{a,b}, J. Miquel^a, E. Sanz de Villalobos^a, A. González Praetorius^a, A. Madejón^c, A. Oliveira^c, J. García Samaniego^c, A. García^c, T. Parra Cid^a, M. Romero^c y J.R. Larrubia^a

^aUnidad de Hepatología Traslacional; ^bServicio de Hematología, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá, Guadalajara. ^cUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid.

Introducción y objetivos: Uno de los principales mecanismos del VHC para evitar el control por la respuesta celular CD8-VHC específica es la selección de mutaciones de escape en la región de interacción con el TCR. En este estudio analizamos la secuencia de dos epítomos inmunodominantes HLA-A2 restringidos del VHC en la región de interacción con el TCR y relacionamos la presencia o ausencia de mutaciones con la calidad de la respuesta CD8 VHC-específica.

Métodos: Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica y suero de 27 pacientes HLA-A2+ con hepatitis crónica por VHC genotipo-1. La reactividad de las células CD8 VHC-específicas tras el encuentro con el correspondiente antígeno se estudió para los epítomos HLA A2 restringidos NS31406 y NS31073. Las células CD8 VHC específicas se analizaron por citometría de flujo tras tinción con los anticuerpos monoclonales anti-CD3 y anti-CD8 y los correspondientes complejos pentaméricos. Los epítomos HLA A2 restringidos NS31406 (KLVALGINAV) y NS31073 (CINGVCWTV) se estudiaron tras amplificación por PCR anidada. Para la primera amplificación se utilizaron los siguientes cebadores: NS31406.- Sentido: (5'-ACGTACTCCACCTACGGCAA-3') y anti-sentido: (5'-AAGGTAGGGTCAAGGCTGAA-3'); NS31073.- Sentido: (5'-GGCYTGCCCGTCTCYGCCCG-3') y anti-sentido: (5'-TTCAGTCTATACCGAGTC-3'). Para la segunda amplificación se utilizaron los siguientes cebadores: NS31406.- Sentido (5'-CATCCCAACATCGAGGAGGT-3') and anti-sentido (5'-TTGCAGTCTATACCGAGTC-3'); NS31073.- Sentido: (5'-CGGCSTACKCCCARCAGACGMGAGGCC-3') y anti-sentido (5'-CCTCGTGACCARGTAAAGGTCC-3'). Los productos obtenidos se analizaron en el secuenciador Applied Biosystems 377 DNA sequencer. Se comparó la frecuencia de mutaciones de escape entre ambos epítomos con el test exacto de Fisher. Se correlacionó la reactividad de los linfocitos CD8 VHC-específicos tras estimulación específica en función de la presencia o ausencia de mutaciones de escape. Se consideró significativo un valor de p < 0,05.

Resultados: En 41% de las secuencias NS31406 se encontraron mutaciones de escape, mientras que la región NS31073 no presentó ninguna (p < 0,001). Los casos con mutaciones en el epítopo NS31406 fueron: 7 (A1409G), 2 (L1410M), 1 (A1409S) y 2 con más de una mutación (A1409G/L1410F, V1408A/A1409G/I1412M). Además, se encontraron mutaciones conservadoras en 9 (I1412V) y 7 (I1412L) casos. En el epítopo NS31073 se encontró una mutación conservadora en 2 casos (I1074V). En presencia de mutaciones de escape se observó mayor capacidad de proliferación Ag-específica de las células CD8+CD3+pentámero+ (60%) que en la ausencia de éstas (15%), (p < 0,05).

Conclusiones: La presencia de mutaciones en la región de interacción con el TCR es más frecuente en el epítopo HLA-A2 restringido NS31406 que en el NS31073 y este hecho se relaciona con escape al control por la respuesta citotóxica específica. La baja tasa de mutaciones de escape en el epítopo NS31073 podría impactar en futuras estrategias inmunoterapéuticas.

13. EL PRECONDICIONAMIENTO PRECOZ POR EMBOLIZACIÓN PORTAL MEJORA LA HEMODINÁMICA Y FUNCIÓN HEPÁTICAS EN CERDOS CON HEPATECTOMÍA EXTENDIDA

J.M. Asencio^{a,b}, J.L. García-Sabrido^{a,b}, J.A. López-Baena^{a,b}, L. Olmedilla^c, C. Fernández-Mena^d, M. Puerto^{d,e}, I. Peligros^c, P. Lozano^a, A. Morales-Taboada^a, M.A. Steiner^a, E. Sola^f, I. Asensio^g, E. Vázquez-Ogando^d, J.M. Pérez-Peña^c, M. Herrero^c, J. Laso^c, C. Lisbona^c, J. Casanova^c, R. Bañares^{b,d,e} y J. Vaquero^{d,e}

^aServicio de Cirugía General III, Hospital General Universitario Gregorio Marañón-IISGM, Madrid. ^bFacultad de Medicina,

Universidad Complutense de Madrid, Madrid. ^cServicio de Anestesia y Reanimación; ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón-IISGM, Madrid. ^eCIBEREHD. ^fServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón-IISGM, Madrid.

Introducción: La embolización de la vena porta ("portal vein embolization", PVE) se realiza semanas antes de una resección extensa de masa hepática para aumentar el tamaño del futuro remanente hepático y prevenir el fallo hepático post-hepatectomía. Desgraciadamente, este largo intervalo de tiempo puede repercutir negativamente por deterioro clínico o extensión tumoral. Aunque la realización de una PVE poco tiempo antes de la cirugía también podría tener efectos protectores, es una estrategia que no ha sido explorada debido a las potenciales consecuencias del aumento de hiper-perfusión del futuro hígado remanente por la re-dirección del flujo portal.

Objetivos: Determinar los efectos sobre la hemodinámica y función hepáticas intra-operatorias derivados de la realización de una PVE tan sólo 24 horas antes de una hepatectomía extendida en cerdos.

Métodos: Una hepatectomía extendida (resección del 90% de masa hepática) fue realizada en cerdos que recibieron (grupo PVE) o no recibieron (grupo Control) una PVE mediante radiología intervencionista 24 h antes de la cirugía (n = 10/grupo). Justo antes de la resección hepática y 30 minutos tras la misma, evaluamos diversos parámetros sanguíneos, la hemodinámica sistémica y hepática, la función hepática (tasa de aclaramiento plasmático (PDR) de verde de indocianina), la histología y la volumetría (TAC) hepáticas, la expresión de PCNA en hepatocitos y la expresión del mRNA de varios genes (*Klf2*, *Enos*, *Ho1*, *Nrf2*, and *Fos*) en tejido hepático.

Resultados: Tanto el grupo Control como el grupo PVE mantuvieron una hemodinámica sistémica estable y desarrollaron aumentos similares del flujo portal durante la cirugía ($302 \pm 72\%$ vs $486 \pm 92\%$, $p = 0,13$). El aumento de la presión portal, sin embargo, sólo fue evidente en el grupo Control (de $9,4 \pm 1,3$ mmHg a $20,9 \pm 1,4$ mmHg, $p < 0,001$), estando atenuado en la mayoría de los animales que recibieron una PVE previa (de $11,4 \pm 1,5$ mmHg a $16,1 \pm 1,3$ mmHg, $p = 0,061$). El preconditionamiento con PVE preservó además el flujo de la arteria hepática, la función hepática y algunos parámetros histológicos de daño hepático como el edema peri-portal (todos ellos $p < 0,05$ Control vs PVE). La realización de la PVE se asoció a una inducción del gen vasoprotector *Klf2* previa a la cirugía, pero no se acompañó de un aumento del tamaño del remanente hepático ni de la proliferación hepatocitaria (PCNA) en el mismo.

Conclusiones: El preconditionamiento mediante una PVE precoz antes de una hepatectomía extendida tiene efectos hepato-protectores sobre el remanente hepático que no dependen del aumento de su tamaño. Los beneficios de esta posible estrategia deben confirmarse en estudios preclínicos con seguimiento más prolongado. Nuestros resultados apoyan el papel determinante de la hemodinámica hepática (versus el tamaño hepático) en la patogénesis del fallo hepático post-hepatectomía.

14. EXTRACTOS SOLUBLES DE HONGOS PRESENTAN UN EFECTO HEPATOPROTECTOR Y ANTI-FIBRÓTICO EN LÍNEAS CELULARES DE HEPATOMA HUMANO (HUH7.5) Y CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS HUMANAS (LX2)

P. Gallego^a, G. Falcón^b, P. Carbonero^b, L. Grande^a, M. Romero-Gómez^c y J.D. Bautista^b y J.A. del Campo^a

^aUGC de Enfermedades Digestivas & CIBEREhd, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla. ^cHospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla.

Introducción y objetivos: Distintas hepatopatías pueden conducir a la progresión de la fibrosis hepática, como respuesta de cicatrización a diversos estímulos crónicos. Este proceso se caracteriza por la excesiva síntesis de proteínas de la matriz extracelular (ME) por las células estrelladas hepáticas (CEH) y eventualmente el desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma (HCC). Actualmente no existen tratamientos específicos para prevenir o tratar estas enfermedades hepáticas, por lo cual es necesario investigar sobre nuevas alternativas y tratamientos selectivos.

Métodos: Se han empleado dos líneas celulares: Huh7.5 y LX2. Los cultivos de ambas líneas se trataron con distintas concentraciones de extractos acuosos de hongos. Para el análisis de la expresión génica de marcadores fibróticos se realizó una extracción de ARN total con TRISURETM, retro-transcripción y finalmente una PCR cuantitativa en tiempo real con oligonucleótidos específicos de genes implicados en la fibrosis hepática (*COL-1α-1*, *ACTA-2α*, *TPM2β*, *LOX1* y *GATA4*) e implicados en el estrés oxidativo (*SOD2*). Finalmente, los estudios y análisis estadísticos fueron realizados empleando el test χ^2 , y los resultados con $p \leq 0,001$, $p \leq 0,01$, y $p \leq 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados: El tratamiento con los extractos solubles disminuyeron significativamente los niveles de expresión de marcadores de daño hepático en ambas líneas celulares. En células Huh-7.5, los niveles de expresión de *TPM2* y *LOX1* disminuyeron significativamente respecto al control ($8 \pm 2,3$ y $18,4 \pm 1,4$ veces respectivamente; $p \leq 0,05$) cuando fueron tratadas con los tres extractos solubles. En células LX2 los resultados fueron similares, obteniendo una represión significativa de la expresión de *TPM2* y *LOX1* ($12,5 \pm 2,4$ y $70 \pm 8,0$ veces respectivamente; $p \leq 0,05$). Los niveles de expresión de marcadores de fibrosis *COL1-α* y *ACTA-2α* en células LX2 disminuyeron significativamente en comparación con el control ($24,6 \pm 2,09$ y $70,2 \pm 1,2$ veces respectivamente; $p \leq 0,05$). Hubo una sobre-expresión significativa de *GATA4* en ambas líneas celulares respecto al control ($10 \pm 5,17$ veces; $p \leq 0,001$), correlacionando estos altos niveles de expresión con una baja progresión de la fibrosis hepática. Finalmente, los resultados demostraron que los extractos solubles de hongos redujeron significativamente ($p \leq 0,001$) los niveles de expresión de marcadores de estrés oxidativo (*SOD2*) en ambas líneas celulares tratadas.

Conclusiones: En este estudio hemos demostrado que los extractos solubles no tóxicos de hongos tienen efectos protectores frente a la fibrosis hepática en líneas celulares de hepatoma humano (Huh7.5) y células estrelladas hepáticas humanas (CEH). Estos resultados indican el posible uso de los extractos para la prevención y el tratamiento de la fibrosis provocada por distintas enfermedades hepáticas.

15. EDICIÓN GÉNICA IN VIVO MEDIANTE RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA UTILIZANDO SISTEMAS CRISPR/CAS9 PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPEROXALURIA PRIMARIA DE TIPO I

N. Zabaleta^a, M. Barbería^a, N. Zapata-Linares^b, S. Rodríguez^b, C. Olagüe^a, A. Vales^a, G. Abizanda^b, E. Iglesias^b, E. Salido^c, F. Prosper^b, G. González-Aseguinolaza^a y J.R. Rodríguez-Madoz^b

^aPrograma de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica, Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IdiSNA, Pamplona. ^bPrograma de Terapia Celular, Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, IdiSNA, Pamplona. ^cDepartamento de Patología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad La Laguna, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Tenerife.

La hiperoxaluria primaria de tipo I (PH1) es una enfermedad rara de herencia monogénica recesiva, causada por el acúmulo de cristales de oxalato en los riñones, que produce nefrocalcinosis y en-

fermedad renal terminal. Los enfermos presentan mutaciones en el gen AGXT que codifica para la proteína alanina-glioxilato amino-transferasa (AGT) implicada en el metabolismo del glioxilato. El único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante doble de hígado y riñón y por tanto es necesario el desarrollo de tratamientos alternativos. Los sistemas CRISPR/Cas9 han demostrado ser una herramienta muy útil que permite editar el genoma de forma sencilla y rápida. En este trabajo hemos diseñado una estrategia basada en esta novedosa tecnología para corregir el gen endógeno AGXT in vivo mediante recombinación homóloga (HDR) (estrategia knock-in). El uso de vectores adenoasociados de serotipo 8 (AAV8) permite la expresión del sistema reparador in vivo. En primer lugar, se han testado varias guías de RNA (gRNA) que dirigen el sistema CRISPR/Cas9 al intrón 1 del gen AGXT, generándose un corte específico de la doble hebra en el DNA. En segundo lugar, se ha generado un AAV8 portador del DNA molde para la HDR, y que contiene la secuencia correcta del gen AGXT (desde el exón 2 al codón de parada) flanqueada por los brazos de homología. Esta estrategia ha sido testada tanto in vitro como en el modelo de ratón de PH1. Se ha podido observar recombinación homóloga in vivo que conlleva la inserción de la secuencia codificante libre de mutación del gen AGXT. Actualmente se está analizando la eficiencia de la recombinación obtenida y se están llevando a cabo ensayos funcionales para evaluar el efecto terapéutico. En conclusión, la corrección génica in vivo mediante estrategias knock-in es viable.

16. LOS MACRÓFAGOS HEPÁTICOS MODULAN EL DAÑO HEPÁTICO AGUDO INDUCIDO POR LA ACTIVACIÓN DEL INFLAMASOMA NLRP3: EL EJEMPLO DE EFAVIRENZ

F. Alegre^{a,b}, A. Martí-Rodrigo^b, M. Polo^{a,b}, A.B. Moragrega^b, D. Ortiz-Masia^b, M. Pinti^c, N. Apostolova^{d,e}, J.V. Esplugues^{a,b,e} y A. Blas-García^{a,b,e}

^aFISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

^bDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia. ^cDepartment of Life Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia. ^dDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia. ^eCIBERehd.

Introducción: Efavirenz (EFV), uno de los fármacos antirretrovirales más ampliamente utilizados en el tratamiento de la infección por VIH, ocasiona toxicidad directa en el hepatocito debido a su capacidad de inducir disfunción mitocondrial y estrés de retículo endoplásmico, dos eventos que están directamente relacionados en la activación del inflammasoma NLRP3. Numerosas evidencias sugieren un papel fundamental del inflammasoma NLRP3 en el desarrollo de patologías hepáticas agudas y crónicas. Además, todos estos procesos patofisiológicos han sido relacionados en el papel que juegan las células estrelladas hepáticas (CEH) y macrófagos en la progresión de la enfermedad hepática.

Objetivos: Analizar el papel de EFV en la modulación de las respuestas inflamatoria y fibrogénica en hepatocitos, CEH y macrófagos.

Métodos: Células hepáticas humanas (hepatocitos, CEH y macrófagos) fueron tratadas (24h) con concentraciones clínicamente relevantes de EFV. Los experimentos in vivo fueron realizados en muestras de tejido hepático de ratones C57BL/6 tratados con EFV por vía oral (24h); los macrófagos hepáticos fueron reducidos mediante la administración intravenosa de cloruro de gadolinio (24h) en algunos de estos ratones. Los marcadores relacionados con la inflamación y fibrosis fueron analizados mediante PCR cuantitativa y Western Blot.

Resultados: EFV desencadenó una respuesta inflamatoria dependiente de NF- κ B en los hepatocitos, con incremento de la expresión de los componentes del inflammasoma NLRP3 (Caspasa-1, NLRP3 e IL-1 β) y citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-6 y SERPINE-1).

Además, EFV activó las CEH a través de la inducción de autofagia y estrés de retículo endoplásmico, aumentando de esta forma la expresión de marcadores inflamatorios (NLRP3, Caspasa-1, IL-1 β , IL-18, TNF- α , IL-6) y fibrogénicos (IL33, TGF- β , COL1A1, TIMP-1, MMP-2 and MMP-9). Sin embargo, los macrófagos tratados con EFV fueron polarizados hacia fenotipo M2 (inducción de arginasa y CD206) con incremento de marcadores anti-inflamatorios (PPARY, IL10, NLRP12). Los ratones C57BL/6 tratados con EFV no mostraron cambios significativos en la expresión de genes relacionados con la inflamación o fibrosis, pero la reducción en los macrófagos hepáticos desencadenó la manifestación de los efectos dañinos observados en hepatocitos y CEH.

Conclusiones: EFV desencadena una respuesta diferencial en los diferentes tipos celulares hepáticos, induciendo una activación de la respuesta inflamatoria y fibrogénica dependiente del inflammasoma NLRP3 en hepatocitos y CEH pero no en los macrófagos, en los que induce el fenotipo anti-inflamatorio/regenerativo M2, contrarrestando el daño hepático inducido por EFV. Estos resultados destacan la importante relación existente entre los diferentes tipos celulares hepáticos en el desarrollo de la patología hepática, y sugieren que el daño hepático inducido por EFV puede ser sólo evidente ante la presencia de patologías hepáticas subyacentes.

Carcinoma hepatocelular

17. EFICACIA Y SEGURIDAD DE REGORAFENIB VS PLACEBO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) QUE HAN PROGRESADO A SORAFENIB: RESULTADOS DEL ENSAYO FASE 3 INTERNACIONAL ALEATORIZADO RESORCE

J. Bruix^a, P. Merle^b, A. Granito^c, Y.H. Huang^d, G. Bodoky^e, O. Yokosuka^f, O. Rosmorduc^g, V. Breder^h, R. Gerolamiⁱ, G. Masi^j, P.J. Ross^k, S. Qin^l, T. Song^m, J.P. Bronowickiⁿ, I. Ollivier-Hourmand^o, M. Kudo^p, M.A. LeBerre^q, A. Baumhauer^r, G. Meinhardt^s y G. Han, en representación de RESORCE Investigators^s

^aBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España. ^bGroupement Hospitalier Lyon Nord, Hepatology Unit, Lyon, Francia. ^cDepartment of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italia. ^dDivision of Gastroenterology and Hepatology, Taipei Veterans General Hospital; Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwán. ^eSt Laszlo Teaching Hospital, Budapest, Hungría. ^fDepartment of Gastroenterology and Nephrology, Chiba University, Chiba, Japón. ^gDepartment of Hepatology, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris and Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, Francia. ^hRussian Cancer Research Center n.a.N.Blokhin, Moscow, Federación Rusa. ⁱCHU Timone, Université de la Méditerranée, Marseille, Francia. ^jAzienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia. ^kKing's College Hospital NHS Foundation Trust, London, RU. ^lChinese People's Liberation Army Cancer Center of Nanjing Baiji Hospital, Nanjing, China. ^mTianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin, China. ⁿINSERM 954, CHU de Nancy, Université de Lorraine, Nancy, Francia. ^oService d'Hépatogastroentérologie, CHU, Caen, Francia. ^pKindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japón. ^qBayer HealthCare SAS, Loos, Francia. ^rBayer Pharmaceuticals, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Alemania. ^sBayer HealthCare Pharmaceuticals, Whippany, NJ, EEUU. ^tThe First Affiliated Hospital (Xijing Hospital) of the Fourth Military Medical University, Xi'an, China.

Introducción: No se dispone de ninguna terapia sistémica de segunda línea efectiva para pacientes con CHC. En base a los resultados de un ensayo en fase 2 (Bruix, Eur J Cancer 2013) el ensayo RESORCE (Clinicaltrials.gov ID: NCT01774344) ha evaluado regorafenib, un inhibidor multiquinasa en pacientes con CHC que presentan progresión tumoral bajo tratamiento con sorafenib.

Métodos: Se incluyeron adultos con CHC estadio BCLC B o C que presentaron progresión radiológica tumoral bajo tratamiento con sorafenib por ≥ 20 días de los últimos 28 días a dosis ≥ 400 mg/día con ECOG performance status 0-1 y función hepática conservada (Child-Pugh A). La estratificación se realizó por región geográfica (Asia vs resto mundo), performance status, alfa-fetoproteína, diseminación extrahepática e invasión vascular y se aleatorizaron 2:1 a regorafenib 160 mg o placebo (vía oral, doble ciego) una vez al día durante 3 semanas en ciclos de 4 semanas. El tratamiento se mantuvo hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. El objetivo principal fue supervivencia (OS) de acuerdo a intención de tratamiento. Supervivencia libre de progresión (PFS), tiempo a progresión (TTP), tasa de respuesta (RR) y de enfermedad controlada (DCR) fueron objetivos secundarios.

Resultados: 573 pacientes fueron aleatorizados (regorafenib = 379; placebo = 194). Las características clínicas eran iguales en ambos brazos. Edad media 63 años, 88% varones, y 87% BCLC C. La mediana (rango) de tratamiento fue de 3,6 meses (0,03-29,4) para regorafenib y 1,9 (0,2-27,4) para placebo. La OS mediana fue significativamente superior en el brazo de regorafenib (10,6 meses vs 7,8 meses en placebo) con un 37% de reducción del riesgo de muerte (HR 0,63; IC95%: 0,50-0,79; $p < 0,001$). El mismo impacto favorable se observó en PFS (3,1 vs 1,5 meses, HR 0,46; IC95%: 0,37-0,56; $p < 0,001$), TTP (3,2 vs 1,5 meses, HR 0,44; IC95%: 0,36-0,55; $p < 0,001$), DCR (respuesta objetiva + estabilidad) (65,2% vs 36,1%, $p < 0,001$) y RR: (respuesta completa o parcial): 10,6% vs 4,1% ($p = 0,009$). Efectos adversos grado ≥ 3 se registraron en 79,7% y en 58,5% de los pacientes en regorafenib y placebo, respectivamente. Los efectos adversos grado ≥ 3 más frecuentes bajo regorafenib vs placebo fueron hipertensión (15,2% vs 4,7%), reacción mano-pie (12,6% vs 0,5%), fatiga (9,1% vs 4,7%), hipofosfatemia (8,6% vs 1,6%) y diarrea (3,2% vs 0%). El tratamiento se modificó y/o interrumpió por efectos adversos en 68,2% de los pacientes en regorafenib frente a 31,1% en brazo placebo. La interrupción definitiva por efectos adversos secundarios al tratamiento fue del 10,4% en regorafenib y del 3,6% en el grupo placebo.

Conclusiones: Regorafenib mejora significativamente la supervivencia de los pacientes con CHC que presentan progresión tumoral bajo tratamiento con sorafenib. Los efectos adversos de regorafenib concuerdan con los esperados pero son tolerables de modo que motivan la interrupción del tratamiento en una pequeña proporción de pacientes.

18. SEGURIDAD Y EFICACIA PRELIMINAR DE NIVOLUMAB (NIVO) EN PACIENTES (PTS) CON CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO (CHCA): ANÁLISIS INTERINO DEL ESTUDIO FASE 1/2 CHECKMATE-040

B. Sangro^a, I. Melero^a, T. Yau^b, C. Hsu^c, M. Kudo^d, T.S. Crocenzio^e, T.Y. Kim^f, S.P. Choo^g, J. Trojan^h, T. Meyerⁱ, L. Hobart Welling III^j, W. Ye^o, A. Chopra^k, J. Anderson^l, C. de la Cruz^l, L. Lang^l, J. Neely^l y A.B. El-Khoueiry^m

^aClínica Universidad de Navarra y CIBERehd, Pamplona, España.

^bUniversidad de Hong Kong, Hong Kong, China. ^cHospital Universitario Nacional de Taiwán y Centro Oncológico Universitario Nacional de Taiwán, Taipei, Taiwán. ^dEscuela de Medicina de la Universidad de Kinki, Osaka, Japón. ^eCentro Oncológico Providence, Portland, Oregón, EEUU. ^fHospital Universitario Nacional de Seúl, Seúl, Corea. ^gCentro Oncológico Nacional, Singapur. ^hUniversidad de Goethe, Frankfurt, Alemania.

ⁱHospital Royal Free, Londres, Reino Unido. ^jUniversidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, EEUU. ^kCentro Médico Internacional Johns Hopkins Singapur, Singapur. ^lBristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, EEUU. ^mCentro Oncológico Integral Norris de la Universidad de California del Sur, Los Ángeles, CA, EEUU.

Introducción: La mediana de supervivencia global (OS) de primera línea (1L) de tratamiento del CHCa con sorafenib (sor) es 11 meses y 7-8 m con *best supportive care* (BSC) tras fracaso a sor. Nivo, anticuerpo monoclonal IgG4 del receptor PD-1, evaluado en estudio fase 1/2 en CHCa. Después de fase de escalada (ESC) de dosis múltiple ascendente, siguió una fase de expansión (EXP). Presentamos resultados interinos.

Métodos: CHCa confirmado histológicamente, Child-Pugh (CP) ≤ 7 (ESC) o ≤ 6 (EXP). ESC: pacientes que previamente han fracasado, rechazado o intolerado (intol) sor, recibieron nivo 0, 1-10 mg/kg hasta un máximo de 2 años en 3 cohortes: CHC no infectados, infección VHB e infección VHC. EXP: pacientes recibieron nivo 3 mg/kg en 4 cohortes: sor naïve/intol no infectados, progresores a sor no infectados, infección VHB e infección VHC. Endpoints principales: seguridad (ESC) y tasa de respuesta global (ORR) según RECIST 1.1 (EXP). Otros endpoints: OS, duración de la respuesta (DOR), y evaluación de PD-L1.

Resultados: 48 (ESC) y 214 (EXP) pts, incluidos y tratados con nivo. Basalmente: 85% y 70% eran CP = 5, 77% y 75% con metástasis extrahepáticas, y 77% y 68% tratamiento previo sor, en fases ESC y

Eficacia

	ESC (n = 48)	EXP (n = 214)
ORR, n (%) (IC95%)	7 (15) (6-28)	35 (16) (12-22)
CR, n (%)	3 (6)	2 (1)
PR, n (%)	4 (8)	33 (15)
SD, n (%)	24 (50)	111 (52)
PD, n (%)	15 (31)	63 (29)
No evaluable	2 (4)	5 (2)
Mediana DOR, meses (IC95%)	17 (6-24)	No estimable
Mediana OS (IC95%)	14,3 (9,6-18,9)	*

Tasa OS (todos)

Tasa OS, % (IC95%)		
6 meses	66,0 (50,6-77,6)	82,5 (75,8-87,5)
9 meses	66,0 (50,6-77,6)	70,8 (56,6-81,1)
12 meses	59,1 (43,6-71,7)	No calculado**

Naïve/intol a sor

Tasa OS, % (IC95%)	n = 11	n = 69
6 meses	63,6 (29,7-84,5)	88,1 (76,5-94,2)
9 meses	63,6 (29,7-84,5)	72,3 (44,7-87,7)
12 meses	63,6 (29,7-84,5)	No calculado

Previamente tratados con sor

Tasa OS, % (IC95%)	n = 37	n = 145
6 meses	66,7 (48,9-79,5)	80,2 (71,7-86,5)
9 meses	66,7 (48,9-79,5)	71,8 (56,2-82,6)
12 meses	57,6 (39,7-71,9)	No calculado

*Datos no maduros; **No calculado cuando la N en riesgo es < 5 . ORR: tasa de respuesta global; CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable; PD: enfermedad progresiva; DOR: duración de la respuesta; OS: supervivencia global.

EXP, respectivamente. Perfil de seguridad fase EXP similar al comunicado anteriormente en la fase ESC. EXP: eventos adversos relacionados con el tratamiento (EARTs) ocurrieron en 65% pacientes; en 18% fueron Grado 3-4. EART más frecuentes fueron fatiga (21%), prurito (15%), rash (12%), y diarrea (9%); EART Grado 3-4 más frecuentes fueron: incrementos de AST (4%), lipasa (3%), ALT (3%) y amilasa (2%). Datos de eficacia en la tabla. Las respuestas se produjeron independientemente de la etiología del CHC y de la expresión de PD-L1.

Conclusiones: Nivo fue bien tolerado en pacientes con CHCa. Las tasas de ORR y OS durante la fase ESC es favorable frente a datos históricos de BSC. Los perfiles de tolerabilidad y eficacia son consistentes con las fases de ESC y de EXP en el presente estudio.

19. LA AUSENCIA DE OCT1 EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA DE LAS CÉLULAS TUMORALES SE ASOCIA CON UNA PEOR RESPUESTA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR AL SORAFENIB

R. Al-Abdulla^a, A. Geier^b, R.I.R. Macías^{a,c}, F. Jiménez^{a,c}, D. Bettinger^d, J. Weiss^b, H. Bantel^e, D. Jahn^b y J.J.G. Marín^{a,c}

^aLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca. ^bDivision of Hepatology, Department of Medicine II, University Hospital Würzburg, Würzburg, Alemania. ^cCentro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dClinic for Internal Medicine II, Department of Medicine, University Hospital Freiburg, Freiburg, Alemania. ^eDepartment of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania.

Introducción: Aunque actualmente el sorafenib es el fármaco de elección en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado, su efecto beneficioso es muy limitado. La respuesta está condicionada por mecanismos de quimiorresistencia entre los que se incluye la reducción de la expresión y/o función de las proteínas transportadoras de membrana plasmática responsables de la captación del fármaco. En estudios previos hemos demostrado que el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) juega un papel importante en la captación del sorafenib y que su expresión está disminuida en HCC, lo que se ha asociado con una menor respuesta a este fármaco. En este trabajo se ha investigado la hipótesis de que la detección de la correcta localización del OCT1 en la membrana plasmática es un mejor biomarcador pronóstico de la respuesta al tratamiento con sorafenib que la medida de los niveles del correspondiente mRNA.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se utilizaron restos de biopsias hepáticas de 39 pacientes con HCC avanzado, recogidas con fines diagnósticos en tres hospitales alemanes. Los pacientes fueron tratados con sorafenib durante al menos 4 semanas. También se dispuso de los datos de respuesta radiológica y supervivencia global. Se evaluó la relación entre la evolución clínica y el resultado del examen inmunohistoquímico para el que se utilizaron cortes de parafina y un anticuerpo anti-OCT1 específico. Las imágenes fueron revisadas independientemente por dos investigadores sin información sobre los datos clínicos. Los tumores se clasificaron según la expresión de OCT1 (ausente, débil, moderada o intensa) y la localización del OCT1 en la membrana plasmática (positiva o negativa).

Resultados: Los análisis revelaron la ausencia de OCT1 en aproximadamente la mitad (48,7%) de los casos investigados (10,3% ausente + 38,4% débil). Además, sólo un tercio de los tumores positivos para la expresión de OCT1 presentaban localización de la proteína en la membrana plasmática (15,4%), frente al 35,9% de tumores con expresión de OCT1, pero de localización intracelular.

No se encontró diferencia en la respuesta al sorafenib entre tumores positivos y negativos para OCT1. Sin embargo, cuando se consideraron por separado se encontró una supervivencia significativamente mayor (Log Rank $p < 0,001$) en pacientes con HCC que expresaba OCT1 en la membrana plasmática. No se observó correlación entre la expresión de OCT1 en la membrana plasmática y el estadio tumoral, el tratamiento previo con TACE o la respuesta radiológica.

Conclusiones: La presencia de OCT1 en la membrana plasmática, más que los niveles de mRNA, se asocia con una mejor respuesta a largo plazo de los pacientes con HCC tratados con sorafenib. Los resultados justifican el interés de un estudio prospectivo que podría aconsejar el análisis inmunohistoquímico de OCT1 previo al tratamiento sistémico del HCC con sorafenib.

20. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA SUBCLASE INMUNE DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

I. Martínez-Quetglas^{a,b}, D. Sia^b, Y. Jiao^b, O. Kuchuk^{b,c}, C. Villacorta Martín^b, G. Campreciós^b, S. Thung^b, M. Castro^d, M. Esteller^{d,e}, V. Mazzaferro^c, A. Villanueva^b y J.M. Llovet^{a,b,e}

^aLaboratorio de Oncología Traslacional Hepática, BCLC, Unidad de Hepatología, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bMount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Medicine, Department of Pathology), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ^cGastrointestinal Surgery and Liver Transplantation Unit, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italia. ^dCancer Epigenetics and Biology Program, IDIBELL, Hospital Universitari Bellvitge, Barcelona. ^eInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

Introducción: Sorafenib y regorafenib son las únicas opciones terapéuticas eficaces para el carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. Actualmente, se están testando inhibidores de la activación del sistema inmune en estudios fase III. Se desconoce si existe una subclase molecular inmune en CHC que pudiera estar relacionada con la respuesta a inmunoterapias.

Objetivos: a) Caracterizar el perfil inmunológico de los CHC y b) identificar biomarcadores para la selección de pacientes candidatos a recibir terapias inmunes.

Métodos: El estudio contiene una cohorte de 228 CHCs para identificar la existencia de la subclase inmune y otra independiente de 728 muestras. Se analizó el transcriptoma mediante la aplicación del método non-negative matrix factorization para definir la subclase inmune. Para caracterizar el perfil de expresión se utilizaron > 1.000 firmas genéticas representativas de las diferentes células inmunitarias y su activación. Definimos por estudio inmunohistoquímico la presencia de infiltrado inmunitario así como la expresión de PD-1 y PD-L1. El estudio del perfil de metilación (450.000 localizaciones) sirvió para caracterizar epigenéticamente la clase inmune.

Resultados: El ~27% de tumores de CHC presentaron alteraciones en el transcriptoma que se definieron como características de la subclase inmune. Esta clase está enriquecida por firmas genéticas representativas de células inmunitarias (ej: linfocitos T, células citotóxicas, $p < 0,001$), firmas de respuesta a inmunoterapias ($p < 0,001$), alta presencia de infiltrados inflamatorios ($p = 0,01$), y expresión de PD-1 y PD-L1 ($p < 0,05$). Los niveles de metilación en 192 genes relacionados con la inmunidad también fueron capaces de reconocer este subgrupo de pacientes ($p < 0,05$). La integración de estos datos con la clasificación molecular del CHC reveló un solapamiento con las clases S1 y interferón ($p < 0,001$), así como una exclusión de las clases CTNNB1 y S2 ($p < 0,001$). La clase inmune engloba dos tipos distintos definidos a partir del microambiente del tumor: A) El tipo de respuesta inmunitaria agotada (~35%), carac-

terizado por la activación del estroma y la presencia de componentes inmunosupresores como TGF β y macrófagos M2 (FDR < 0,01); y B) el tipo de respuesta inmunitaria activa (~65%) caracterizado por la sobreexpresión de genes relacionados con la respuesta inmunitaria adaptativa y activación de la vía del interferón ($p < 0,001$). Este último subgrupo muestra una tendencia a tener mejor supervivencia en comparación con el resto de tumores ($p = 0,07$). Los resultados se validaron en la cohorte independiente de pacientes.

Conclusiones: El ~27% de los pacientes con CHC pertenecen a la clase inmune, caracterizada por la presencia de células inmunitarias y firmas de respuestas a inmunoterapias. Dentro de esta clase, se distinguen los tumores caracterizados por la presencia de células inmunitarias activas o agotadas, la cual cosa puede tener implicaciones en la aplicación de inmunoterapias.

21. INFLUENCIA DE LA DIETA Y EL GEN ARMCX3 EN EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN UN MODELO DE RATÓN ARMCX3-KO

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. ^bDepartamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^cUnidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^dServicio de Cirugía Endocrina, Metabólica y Bariátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^eCIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Laboratorio de Biología Molecular y Regulación Génica del Tejido Adiposo y sus Patologías, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^fDepartamento de Biología Celular, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^gCiberehd.

Introducción: La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una patología de importancia creciente en nuestro medio, relacionada con el desarrollo de cirrosis hepática (CH) y carcinoma hepatocelular (CHC). La insulinoresistencia y fenómenos inflamatorios asociados podrían tener un papel patogénico aunque la fisiopatología no está bien aclarada. Los genes ARMCX3 y ARMC10 están involucrados en la regulación de la biología mitocondrial y se relacionan con la vía de señalización de Wnt. Se ha observado que ratones deficientes en *Armcx3*, muestran un fenotipo obeso y esteatosis hepática marcada. Además se han detectado cambios dinámicos en la expresión del mRNA de la familia de genes ARMC/ARMCX en ratones control dependiendo del tipo de dieta.

Objetivos: Analizar el papel gen ARMCX3 y la dieta en el desarrollo de hepatocarcinoma en un modelo de ratón ARMCX3-KO. Analizar los niveles de expresión de ARMCX3 en muestras humanas de CHC, CH, NASH e hígado control.

Métodos: Se realizó el conteo y medición de los tumores producidos en el hígado en un modelo de ratón ARMCX3-KO alimentados con dieta control (CD) o dieta rica en grasas (HFD) durante 8 meses, inyectados con DEN a los 15 días del nacimiento. Se analizó la expresión génica y proteica de ARMCX3 mediante qRT-PCR y WB en muestras de tejido hepático humano en una cohorte exploratoria de tejido fresco-congelado (FF): Hígado control ($n = 19$), CH ($n = 14$), CHC ($n = 16$) y NASH ($n = 14$), y en una cohorte más amplia de tejido paraafinado (hígado control ($n = 9$), NASH ($n = 16$), CH ($n = 50$) y CHC ($n = 53$)).

Resultados: Se observó que tanto la dieta como la delección de ARMCX3 influye en el modelo de hepatocarcinogénesis, observando un aumento significativo del número de tumores entre los ratones CTR-WT y HFD-WT ($1,83 \pm 0,47$ vs $20,92 \pm 3,31$) así como una disminución significativa en el número de tumores en ratones ARMCX3-KO sometidos a la dieta HFD respecto ratones WT-HFD ($7,57 \pm 2,18$

vs $20,92 \pm 3,31$). La expresión génica de ARMCX3 en muestras de tejido humano no presentó diferencias significativas en las cohortes de tejido humano estudiadas, aunque un 16% de muestras presentaron sobreexpresión en CHC (9/53) y un 25% en NASH (4/16) en la cohorte FFPE mientras que un 14% de muestras de CHC (2/14) y un 25% de NASH (4/16) presentaron sobreexpresión de ARMCX3 en la cohorte FF.

Conclusiones: Tanto la delección del gen ARMCX3 como una dieta rica en grasas podrían jugar un papel importante en el proceso de hepatocarcinogénesis, objetivado por número y tamaño de los tumores en un modelo de CHC inducido por DEN. La desregulación de ARMCX3 y otros genes de la familia podrían tener un papel en el desarrollo CHC debido a su relación con las funciones mitocondriales y la vía de Wnt. Son necesarios estudios funcionales para dilucidar el potencial mecanismo de acción de las proteínas ARMCX y su posible implicación en NASH y CHC.

22. LAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE CERIO (CeO2NPS) DEMUESTRAN ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y MEJORAN LA SUPERVIVENCIA EN UN MODELO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

G. Fernández-Varo^{a,b}, D. Oró^a, S. Carvajal^a, S. Marfà^a, L. Boix^c, M. Perramón^a, L. Oller^a, G. Casals^a, S. Sandalinas^a, P. Casado^d, P.R. Cutillas^d, M. Morales-Ruiz^{a,b}, J. Bruix^c, V. Puentes^e y W. Jiménez^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bDepartamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^cBCLC Group. Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona. ^dBarts Cancer Institute, Queen Mary University of London, RU. ^eInstitut Català de Nanociència i Nanotecnologia (ICN2), Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Institut Català de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción: A pesar de los avances realizados en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares implicados en el carcinoma hepatocelular (HCC), no disponemos de terapias efectivas que permitan revertir o detener esta enfermedad. Recientemente comprobamos que la administración de nanopartículas de CeO₂ (CeO₂NPs) a ratas tratadas con CCl₄ protege frente al daño hepático crónico debido a su capacidad de reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno y mediadores inflamatorios (Oró et al. J Hepatol. 2016).

Objetivos: Investigar la utilidad terapéutica de las CeO₂NPs en un modelo de experimental de HCC.

Métodos: El estudio incluyó 71 ratas Wistar inducidas a HCC mediante la administración crónica de dietil-nitrosamina (DEN). Los animales recibieron una inyección intraperitoneal semanal de DEN (50 mg/kg) durante 16 semanas. Se realizaron dos protocolos. En el primero se investigó el efecto de las CeO₂NPs sobre la progresión tumoral. Las ratas se asignaron aleatoriamente en dos grupos recibiendo en las semanas 16 y 17 dos dosis intravenosas semanales de CeO₂NPs (0,1 mg/kg, $n = 10$) o vehículo (0,8 mM TMAOH, $n = 10$). En la semana 18, las ratas fueron sacrificadas y se obtuvieron sueros y biopsias hepáticas. En el segundo protocolo los animales recibieron aleatoriamente CeO₂NPs ($n = 25$) o vehículo ($n = 26$) y se analizó su efecto sobre la supervivencia.

Resultados: El porcentaje de peso del hígado respecto al peso corporal descendió en los animales tratados con CeO₂NPs en rela-

ción a los no tratados ($6,1 \pm 0,3\%$ vs $6,9 \pm 0,4\%$). La tasa de proliferación celular, medida como porcentaje de núcleos de hepatocitos positivos para Ki-67, fue marcadamente inferior en las ratas tratadas con CeO₂NPs respecto a los animales que recibieron vehículo ($21 \pm 2\%$ vs $52 \pm 5\%$, $p < 0,001$). Estos resultados se asociaron a densos significativos en el infiltrado de macrófagos, analizado mediante marcaje inmunohistoquímico para CD68 ($33,6 \pm 4,1$ vs $61,1 \pm 5,5$, $p < 0,001$), y en los niveles séricos de alfa-fetoproteína ($p < 0,05$) en los animales tratados con CeO₂NPs en comparación con los que recibieron vehículo. El análisis cuantitativo del fosfo-proteoma hepático desveló que el tratamiento con CeO₂NPs indujo cambios significativos en el estado de fosforilación numerosos péptidos que regulan cascadas de señalización que afectan procesos celulares clave como proliferación celular y apoptosis. El resultado más relevante del estudio fue la supervivencia global alcanzada por los animales tratados con CeO₂NPs, sensiblemente superior a la obtenida por los que recibieron vehículo ($p < 0,005$). Cuatro semanas después de la última dosis, la supervivencia en las ratas tratadas con CeO₂NPs fue del 40% frente al 12% en las no tratadas.

Conclusiones: Las CeO₂NPs reducen la proliferación celular y mejoran la supervivencia en ratas con HCC y sugieren que las CeO₂NPs podrían ser de utilidad en los pacientes con HCC.

Agradecimientos: Trabajo financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF15-64126-R).

23. NUEVOS AGENTES QUIMIOSENSIBILIZANTES DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR AL SORAFENIB POR BLOQUEO DE LAS BOMBAS ABC EXPORTADORAS DE FÁRMACOS

S. di Giacomo^a, L. Sánchez-Vicente^b, A. di Sotto^a, M.J. Monte^{b,c}, M.R. Romero^{b,c}, M. Asensio^b, M. Alonso-Peña^b, F. Al-Aqil^b, G. Mazzanti^a, J.J.G. Marín^{b,c} y O. Briz^{b,c}

^aDepartment of Physiology and Pharmacology, Sapienza University of Rome, Italia. ^bLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca. ^cCentro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción: La reducción de la concentración intracelular de fármacos antineoplásicos es un importante mecanismo de resistencia tumoral a la quimioterapia. Una elevada expresión de bombas exportadoras de fármacos de la superfamilia de proteínas ABC en las células de carcinoma hepatocelular (HCC) puede estar implicada en la limitada eficacia del sorafenib en estos pacientes. La inhibición de la actividad de dichas proteínas por agentes no citotóxicos constituye una estrategia prometedora para la quimiosensibilización del HCC al sorafenib.

Objetivos: Investigar si el óxido de β -cariofileno (CRYO), un sesquiterpeno de origen natural componente de muchos aceites esenciales presentes en vegetales, puede utilizarse a dosis inocuas para la salud con objeto de bloquear la actividad de las proteínas ABC implicadas en la resistencia al sorafenib y así aumentar la sensibilidad de las células de HCC a este fármaco.

Métodos: Mediante el cultivo de células Alexander de hepatoma humano en presencia de blastidina durante 8 semanas y doble selección clonal se obtuvo una sublínea resistente a múltiples fármacos (Alexander/R), incluido el sorafenib. Además se utilizaron líneas celulares con fenotipo MDR de hepatoma de ratón (Hepa 1-6/R) y de adenocarcinoma de pulmón humano (COR-L23/R). La determinación de la expresión de genes implicados en la quimiorresistencia al sorafenib se llevó a cabo mediante RT-PCR cuantitativa.

Resultados: En células Alexander/R se observó una marcada sobreexpresión de MDR1, MRP1, MRP2, MRP4 y MRP5 al compararla con la de las células silvestres. Por el contrario, los niveles de

mRNA de MRP3 y de BCRP fueron muy bajos. Todas las líneas celulares ensayadas presentaron poca sensibilidad al efecto citostático del sorafenib, determinado por el test de formazán. Concentraciones no tóxicas de CRYO revirtieron parcialmente la resistencia al sorafenib, al igual que el diclofenaco, un inhibidor típico de las MRP, mientras que el verapamilo, que inhibe la MDR1, tuvo un efecto débil. Tanto el CRYO como el diclofenaco y el verapamilo aumentaron la carga celular de sorafenib, determinada por HPLC-MS/MS. El CRYO inhibió la exportación al exterior celular de rodamina 123 (sustrato de MDR1) y de calceína (sustrato de MRP1 y MRP2), pero no de carboxifluoresceína (sustrato de MRP3, MRP4 y MRP5), determinados por citometría de flujo en células Alexander. Los resultados preliminares con modelos animales de HCC sugieren un efecto quimiosensibilizante de la co-administración de CRYO y sorafenib.

Conclusiones: Se ha investigado un nuevo agente que a dosis no citotóxicas es capaz de inhibir varias proteínas ABC y que, por lo tanto, podría ser útil en combinación con el sorafenib para aumentar la concentración intracelular de este fármaco y potenciar su efecto citostático frente al HCC.

24. LOS NIVELES DE EPCAM DETERMINAN LA MIGRACIÓN Y LA FORMACIÓN DE ESFEROIDES TUMORALES EN LÍNEAS CELULARES DE HEPATOCARCINOMA HUMANO (CHC)

A.C. Rhodes Cabrerizo, A. Forner González, J.M. López Oliva, J. Bruix Tudó y L. Boix Ferrero

BCLC, Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Fundació Clínic Recerca Biomèdica. CIBERehd.

Introducción: La expresión de Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) en CHC se asocia al aumento de recurrencia y metástasis. La actividad pro-tumoral de EpCAM depende del procesamiento del dominio intracelular de la proteína (EpiCD) y translocación al núcleo donde regula la transcripción de genes asociados a progresión (CCND1, CTNNB1, MYC) y metástasis.

Objetivos: Analizar los efectos de la expresión de EpCAM en la progresión y metástasis.

Métodos: Transfección del vector pCMV6-EPCAM-GFP en las líneas celulares BCLC5 y BCLC6 de CHC humano y generación de líneas estables mediante selección de células EpCAM-GFP positivas por FACS (Fluorescence-Acquired Cell System). Determinación de la expresión génica (Real Time-qPCR) y proteica (Western Blot, WB) de marcadores de proliferación y transformación celular (CCND1, CTNNB1, MYC) y de marcadores epiteliales y mesenquimales (CDH1, VIM). Procesamiento y localización celular de EpiCD por inmunofluorescencia (IF). Análisis de la proliferación celular mediante ensayo de cristal violeta, migración por ensayo scratch e invasión celular mediante ensayo sobre matrigel. Determinación de la formación de esferoides tumorales utilizando placas de nula adherencia. Como control positivo utilizamos la línea BCLC9 de CHC humano con expresión endógena de EpCAM.

Resultados: Confirmamos la expresión de EpCAM en las líneas modificadas: BCLC5-EpCAM y BCLC6-EpCAM mediante Real Time-qPCR y WB. El procesamiento y localización nuclear de EpiCD se confirma por IF en BCLC5-EpCAM y BCLC6-EpCAM. No hay diferencias en la expresión de CCND1, CTNNB1 ni MYC en las células transfectadas respecto a las parentales. La adquisición de fenotipo mesenquimal (menor expresión de CDH1 y aumento de VIM) se correlaciona con la expresión de EpCAM. Sin embargo, no aumenta ni la migración ni invasión de BCLC5-EpCAM y BCLC6-EpCAM. Dado que la expresión de EpCAM es significativamente mayor en BCLC5-EpCAM y BCLC6-EpCAM respecto a las células BCLC9, derivamos sublíneas con distintos niveles de expresión de EpCAM: BCLC5-EpCAM low; BCLC5-EpCAM high; BCLC6-EpCAM low; BCLC6-EpCAM high. Demostramos que cuanto mayor es la expresión de EpCAM, menor es la capacidad de migración, incluso tras tratamiento con

TGFb. Nuestros resultados sugieren que los niveles elevados de EpCAM favorecerían el fenotipo epitelial por encima del mesenquimal. En los ensayos de crecimiento celular en suspensión, una mayor expresión de EpCAM se asocia significativamente a un mayor número de esferoides tumorales y es inversamente proporcional al tamaño de éstos.

Conclusiones: Los niveles de expresión de EpCAM son determinantes en la adquisición de fenotipo epitelial o mesenquimal en la célula tumoral y es fundamental en el número y tamaño de los esferoides tumorales generados. Nuestros resultados sugieren que el papel de EpCAM en el CHC, sería favorecer la migración de las células tumorales en "clusters", favoreciendo así la eficiencia de la metástasis.

25. IMPACTO DEL HALLAZGO INCIDENTAL DE UN CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES TRASPLANTADOS INFECTADOS POR EL VIH: ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO

A. Forner^{a,b}, F. Agüero^c, A. Valdivieso^d, M. Blanes^e, R. Barcena^f, C. Manzardo^c, A. Rafecas^g, L. Castells^{b,h}, M. Abradeloⁱ, J. Torre-Cisneros^j, L. González-Diéguez^k, M. Salcedo^l, T. Serrano^m, M. Jiménez-Pérezⁿ, J.I. Herrero^{b,n}, M. Gastaca^d, V. Aguilera^{b,o}, J. Fabregat^g, S. del Campo^p, I. Bilbao^q, C. Jiménez Romeroⁱ, A. Moreno^c, A. Rimola^{b,r} y J.M. Miró^c

^aUnidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bCIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas). ^cServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^dServicio de Cirugía, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao. ^eUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^gServicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital de Bellvitge-IDIBELL, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^hUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁱServicio de Cirugía, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^jUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Universidad de Córdoba, Córdoba. ^kUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^lDepartamento de Trasplante hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^mUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁿUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ^oUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA), Pamplona. ^pUnidad de Hepatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ^qServicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^rServicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^sUnidad de Trasplante Hepático, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona.

Introducción: No existe información precisa respecto al impacto del hallazgo incidental de un carcinoma hepatocelular (iHCC) en el explante en pacientes VIH (+). El objetivo de este estudio es describir la frecuencia, las características histológicas y la evolución de pacientes VIH (+) con iHCC.

Métodos: Para ello se ha utilizado una cohorte multicéntrica (19 centros) prospectiva española de pacientes VIH (+) que recibieron un trasplante hepático (TH) desde 2002 a 2012 y fueron seguidos

hasta 2014, junto con otra cohorte control de pacientes VIH (-) emparejados con los anteriores (ratio 3:1) considerando centro, año de TH (± 1 año), edad (± 12 años), sexo, y etiología de la enfermedad hepática. Todos los pacientes de ambas cohortes con iHCC fueron incluidos en el presente estudio.

Resultados: 15 (5,5%) de los 271 pacientes VIH (+) y 38 (4,7%) de los 811 pacientes VIH (-) trasplantados presentaron iHCC ($p = 0,575$). Todos los pacientes eran VHC (+). La puntuación MELD media en el momento de la inclusión en lista fue 16 en ambos grupos. La mayoría de las lesiones eran pequeñas (tamaño medio 12 mm y en 13 casos < 20 mm) y la mayoría no presentaban signos de riesgo (satélites en un caso, invasión microvascular en un caso, invasión macrovascular en otro caso y ningún nódulo era pobremente diferenciado). No hubo diferencias significativas en las características histológicas entre ambos grupos. Tras una mediana de seguimiento de 49 meses, 15 pacientes fallecieron, 7 (47%) VIH (+) y 8 (21%) VIH (-) y ningún paciente presentó recurrencia post-TH. Se objetivó una tendencia a menor supervivencia en pacientes VIH (+) comparado con los VIH (-) (supervivencia a 1, 3 y 5 años de 73% vs 92%, 67% vs 84% y 50 vs 80%, respectivamente, $p = 0,062$) y a una mayor frecuencia de recurrencia del VHC como causa de muerte en VIH (+) (33% vs 10%; $p = 0,097$).

Conclusiones: En los receptores de TH VHC (+), la incidencia y las características histológicas de iHCC fueron independientes de la presencia de infección por VIH. Ningún paciente presentó recurrencia del HCC pero la supervivencia fue menor en los pacientes VIH (+) probablemente debido a una recurrencia más agresiva del VHC.

26. IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS EPIGENÉTICAS EN LA FIBROSIS HEPÁTICA Y LA HEPATOCARCINOGENÉISIS

M. Bárcena-Varela^{a,b}, J. Oyarzábal^{b,c}, J. Prieto^a, L. Álvarez^{a,b}, F. Prosper^{b,d}, C. Berasain^{a,b,e}, M.A. Ávila^{a,b,e} y M.G. Fernández-Barrena^{a,b,e}

^aPrograma de Hepatología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)-Universidad de Navarra, Pamplona. ^bInstituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA), Pamplona. ^cPrograma de Terapias Moleculares; ^dPrograma de Oncohematología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA)-Universidad de Navarra, Pamplona. ^eCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBEREHD)-Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) se desarrolla sobre una base de enfermedad hepática crónica (CLD), en un contexto de inflamación crónica, fibrosis y cirrosis. La exposición a factores ambientales y la propia progresión de la enfermedad desencadenan mecanismos epigenéticos adaptativos, que controlan la expresión génica y el comportamiento celular de forma crítica para el desarrollo de CLD y HCC. Enzimas responsables de estos eventos, como las metil-transferasas de DNA o histonas, presentan alteraciones en su expresión y actividad en estas patologías, y constituyen atractivas dianas terapéuticas. La enzima G9a cataliza la mono- y di-metilación de la lisina 9 de la histona 3. Esta enzima es importante para el desarrollo embrionario y la diferenciación celular y se ha demostrado su implicación en la tumorigénesis de diferentes tipos de cáncer. El presente estudio se ha diseñado para evaluar a G9a como posible diana terapéutica en CLD y HCC.

Métodos: Expresión de G9a en diferentes contextos de enfermedad hepática mediante qPCR y Western Blot. Diseño y desarrollo de moléculas pequeñas primeras en su clase que inhiben de forma dual G9a y la enzima física y funcionalmente relacionada, DNA metiltransferasa 1 (DNMT1). Evaluación de los efectos anti-tumorales y anti-fibróticos in vitro e in vivo de la inhibición de G9a mediante herramientas moleculares (siRNA) y farmacológicas (CM272).

Resultados: En el presente trabajo se ha corroborado que G9a está significativamente sobre-expresada durante el proceso de he-

patocarcinogénesis. Tras su silenciamiento se inhibe el crecimiento y la supervivencia de células de HCC. Las moléculas inhibitorias diseñadas en este proyecto presentan un alto grado de especificidad y valores de GI50 del rango de nM, muy inferiores a los presentados por inhibidores comerciales. Modelos de xenoinjerto de HCC han demostrado el potente efecto anti-tumoral de la inhibición farmacológica de G9a. Hemos visto que juega un papel esencial en el proceso de adaptación a la hipoxia. Por otro lado, hemos encontrado que G9a también está incrementada durante el proceso de activación de células estelares hepáticas (HSCs), sugiriendo su papel en el desarrollo del fenotipo miofibroblástico y la fibrogénesis hepática. La inhibición de G9a bloquea la activación de HSCs. Un modelo de xenoinjerto combinado de HSCs y HCC ha demostrado el potente efecto aditivo en la reducción tumoral. Realizamos un análisis del transcriptoma en ambos tipos celulares tras silenciamiento de G9a o tratamiento con CM272, revelando que G9a participa en la regulación de genes modulados por vías de señalización claves en los procesos de fibrogénesis y desarrollo tumoral, como son la vía de Notch o la vía del TGF β .

Conclusiones: G9a juega un papel importante tanto en la fibrogénesis como en el crecimiento tumoral hepático. La interferencia farmacológica con G9a puede ser una estrategia novedosa para el desarrollo de terapias efectivas contra el HCC asociado a fibrosis.

27. EL RECEPTOR ANTIINFLAMATORIO TREM-2 PROTEGE FRENTE AL DESARROLLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

A. Esparza-Baquer^a, I. Labiano^{a,b}, O. Erice^a, A. Lapitz^a, P. Olaizola^a, P. Lee-Law^{a,b}, R. Jiménez-Agüero^a, S. Knapp^{c,d}, F. Oakley^e, D.A. Mann^e, O. Sharif^{c,d}, L. Bujanda^{a,b}, J.M. Banales^{a,b,f} y M.J. Perugorria^{a,b,f}

^aDepartamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV-EHU), San Sebastián. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red, CIBERehd. ^cResearch Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. ^dDepartment of Medicine I, Laboratory of Infection Biology, Medical University of Vienna, Austria. ^eInstitute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, RU. ^fIKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao.

Introducción: La inflamación y la inmunidad innata juegan un papel clave en el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC). En particular, la activación de los receptores pro-inflamatorios "toll-like receptors" (TLRs) promueven la hepatocarcinogénesis y su regulación es considerada potencialmente terapéutica. El receptor "triggering receptor expressed on myeloid cells-2" (TREM-2) actúa como un receptor anti-inflamatorio en varios tejidos, a través de la inhibición de la señalización mediada por los TLRs, pero su papel en hígado se desconoce. Por ello, planteamos como hipótesis que la activación de TREM-2 puede tener un efecto hepato-protector frente al desarrollo de CHC.

Objetivos: Evaluar el papel de TREM-2 en la regeneración hepática y en la hepatocarcinogénesis.

Métodos: Se analizaron los niveles de expresión génica (ARNm) de TREM-2 en muestras humanas de CHC y tejido hepático sano. Para estudiar el papel de TREM-2 en la regeneración hepática se realizó una hepatectomía parcial (HPx: 70%) tanto en ratones WT como en ratones deficientes en trem-2 (Trem-2^{-/-}) y éstos se sacrificaron a diferentes tiempos (1, 6, 36, 72 horas y 5 días) tras la cirugía. La proliferación hepatocitaria se evaluó mediante detección inmunohistoquímica de PCNA e incorporación de BrDU. Además, se analizaron los niveles de expresión génica de citoquinas pro-infla-

matorias. Por otro lado, se estudió la formación de CHC en ratones WT y Trem-2^{-/-} tratados con DEN y sacrificados a las 30 semanas tras el tratamiento.

Resultados: Los niveles de expresión génica de TREM-2 se encuentran significativamente elevados en muestras humanas de CHC en comparación con muestras de hígado sano. Igualmente, la expresión de Trem-2 aumenta en los hígados de ratones tras HPx. La incorporación de BrDU y los niveles de PCNA fueron mayores en los hepatocitos de ratones Trem-2^{-/-} en comparación a los ratones WT a las 36 y 72h tras HPx. Asimismo, los niveles de las citoquinas pro-inflamatorias TNF- α e IL-6 están aumentados en el hígado de ratones Trem-2^{-/-} en comparación con ratones WT a tiempos tempranos tras la HPx. Finalmente, en el modelo de CHC inducido por DEN, los ratones Trem-2^{-/-} desarrollaron mayor número y tamaño de tumores que los ratones WT, así como un aumento del ratio "peso del hígado/peso corporal".

Conclusiones: TREM-2 frena el inicio de la regeneración hepática y la proliferación de los hepatocitos tras HPx a través de la inhibición de la expresión de genes pro-inflamatorios. Su expresión se encuentra aumentada en CHC humano y su ausencia promueve el desarrollo y progresión del CHC en ratones. TREM-2 se presenta como una posible diana terapéutica para el CHC.

28. PROPRANOLOL REDUCE LA PRODUCCIÓN DEL TGF-BETA1 Y EL NÚMERO DE CÉLULAS NKT EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

I. Herrera^a, S. Almenara^b, P. Giménez^c, P. Bellot^{a,c}, F. Carnicer^a, J.M. Palazón^a, M. Rodríguez^a, B. Lozano^c, J.M. González-Navajas^c, R. Francés^c, S. Pascual^{a,c} y P. Zapater^{b,c}

^aUnidad Hepática; ^bUnidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ^cCIBERehd.

Introducción: Los pacientes tratados con propranolol muestran una menor incidencia de hepatocarcinoma (HCC) en estudios de casos y controles. Experimentalmente, la activación del sistema adrenérgico se ha involucrado en el desarrollo de tumores y metástasis tumorales. In vitro, la noradrenalina favorece el desarrollo de metástasis, un efecto que se potencia por la presencia del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-beta 1), citocina favorecedora de fibrosis con efecto inmunomodulador que se ha implicado en la evolución molecular del HCC. Las células NK y NKT expresan receptores beta-adrenérgicos en su superficie y responden al estímulo adrenérgico susceptible de ser bloqueado con propranolol. Se ha descrito un aumento del número de células NKT en pacientes con HCC, con un efecto discutido ya que algunos subtipos generan citoquinas tipo Th2 inhibitorias de la respuesta inmune anti-tumoral de las células CD8+ y otros muestran un efecto contrario anti-tumoral. El presente estudio se plantea para estudiar si el bloqueo adrenérgico con propranolol en cirróticos modifica las concentraciones de TGF-beta 1 y la cantidad de células NK y NKT.

Métodos: Se analizaron muestras séricas de pacientes cirróticos seguidos prospectivamente en el programa de screening de hepatocarcinoma del Hospital General de Alicante. Las concentraciones séricas de TGF-beta 1, TNFalfa, IL-6 e IL-10 se midieron mediante ELISA y se aislaron las células mononucleares mediante citometría de flujo para calcular la cantidad de células NKT (CD3+/CD8+/CD16+) y de células NK (CD3-/CD8+/CD16+). Los resultados se expresan como media \pm DE. Las diferencias entre medias se analizaron con el test de la t de Student considerándose significativo un valor p < 0,05.

Resultados: Se incluyeron un total de 130 pacientes de los cuales 25 tomaban propranolol (duración media del tratamiento 3,5 años). No hubo diferencias significativas en edad, sexo, Child-Pugh, etiología de la cirrosis y parámetros hemodinámicos y analíticos entre

no tratados y tratados con propranolol excepto en la frecuencia cardíaca (80 ± 15 lpm vs 68 ± 15 lpm; $p = 0,009$). En los pacientes tratados con propranolol se observaron menores concentraciones de TGF-beta 1 (933 ± 440 pg/ml vs 727 ± 360 pg/ml; $p = 0,018$) y un menor número de células NKT (56 ± 117 vs 29 ± 35 ; $p = 0,047$). No hubo diferencias significativas en las cifras de células NK (112 ± 131 vs 134 ± 162 ; $p = 0,52$) ni en los valores de TNFalfa, IL-6 e IL-10 entre los dos grupos de pacientes.

Conclusiones: Los pacientes cirróticos tratados crónicamente con propranolol tienen concentraciones reducidas de TGF-beta 1 y un menor número de células NKT que podría asociarse a menor fibrosis, e inflamación crónica y a la menor incidencia de hepatocarcinoma en pacientes tratados con beta-bloqueantes.

29. VALIDACIÓN PROSPECTIVA DE UN SCORE DE RIESGO DE CHC EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC QUE TIENE EN CUENTA LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA (RVS). INFLUENCIA DEL USO DE AAD

A. Castaño, C.A. Navascués, C. Rodríguez-Escaja, M.A. de Jorge, L. González-Diéguez, E. Rubio, M. Varela, V. Cadahía y M. Rodríguez

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

Introducción: Recientemente se ha desarrollado un score que ha demostrado utilidad en la predicción del riesgo de CHC en pacientes con cirrosis por VHC sin descompensaciones previas (ANRS/CO12/CirVir. Hepatology. 2016), construido con 5 variables (edad/plaquetas/SGT/consumo de alcohol/RVS). Las series de análisis y validación incluyeron principalmente pacientes con RVS obtenida con IFN.

Objetivos: Analizar la capacidad predictiva del score en una serie de pacientes con cirrosis por VHC en la que la mayoría de las RVS fueron conseguidas con AAD.

Métodos: Entre Oct/92 y Mar/16, 385 pacientes con cirrosis VHC, Child A/B, fueron incluidos consecutivamente en un programa de vigilancia de CHC (96 excluidos por descompensación previa). De los 289 analizados, el 71,3% eran varones, el 93,8% Child A y el 65% infectado por GTO-1. En la inclusión, 16 (5,5%) tenían RVS (12-IFN/4-AAD) y durante el seguimiento otros 112 (38,7%) la alcanzaron (23-IFN/89-AAD). Al igual que en el estudio original, los pacientes con RVS durante el seguimiento fueron incluidos por duplicado en el análisis de riesgo de CHC (hasta RVS y tras RVS) con la puntuación y el seguimiento correspondientes. En consecuencia, el score se analizó en 401 pacientes. De ellos, 63,8% con edad > 50 años (2 puntos), 21,9% consumo de alcohol (1 punto), 40,4% plaq. $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$ (2 puntos), 29,9% plaq. $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (3 puntos), 61,1% GGT > LSN (2 puntos) y 68,1% ausencia de RVS (3 puntos).

Resultados: Durante un seguimiento medio de $46,4 \pm 54,5$ meses, 46 desarrollaron CHC, con una probabilidad acumulada a 1, 5 y 10 años del 1,7%, 11,4% y 27,2% respectivamente y una incidencia anual de 2,97%. Según el score, 57 (14,2%) estaban en el grupo de bajo riesgo (≤ 3 puntos), 191 (47,6%) en el de riesgo intermedio (4-7 puntos) y 153 (38,2%) en el de riesgo alto (≥ 8 puntos). Las probabilidades de desarrollar CHC a 1, 5 y 10 años fueron del 0% en el grupo de bajo riesgo, del 3%, 6,6% y 15,3% respectivamente en el de riesgo intermedio y del 2,2%, 18,8% y 43,4% respectivamente en el de alto riesgo ($p = 0,001$). Estas cifras fueron prácticamente idénticas a las obtenidas en el estudio original. El ABC del score en la predicción del riesgo de CHC fue de 0,69 (0,62-0,76). De los 126 pacientes con RVS, 52 (40,6%) estaban en el grupo de bajo riesgo, 75 (58,6%) en el de riesgo intermedio y 1 (0,8%) en el de riesgo alto. Durante un seguimiento medio de 21 ± 35 meses, 4 pacientes (3,1%), todos en el grupo de riesgo intermedio, desarrollaron CHC (3-AAD y 1-IFN).

Conclusiones: Estos resultados validan la utilidad del score del ANRS CO12 CirVir en una cohorte externa en la predicción del riesgo de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis hepática por VHC sin descompensaciones previas. Además, demuestran su utilidad en la era de los tratamientos con AAD. Aunque se precisa un mayor seguimiento tras la RVS con AAD, no parece que la misma modifique el riesgo de desarrollar CHC en relación con el observado tras la RVS con IFN.

30. EL ART-SCORE NO ES UNA HERRAMIENTA EFICAZ PARA OPTIMIZAR LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA RETRATAMIENTO CON DEB-TACE. ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

M. Pipa Muñiz^a, L. Castells Fuste^b, S. Pascual^c, J. Castroagudín^d, R. Díaz Beveridge^e, M. Senosiain Labiano^f, J.I. Arenas^g, M. de la Mata García^h, J. Turnesⁱ y M. Varela^j

^aDepartment of Digestive Diseases, Hospital de Cabueñes, Gijón.

^bInternal Medicine-Liver Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^cLiver Unit, Digestive Department, Ciberehd, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

^dLiver Transplantation Unit, Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ^eMedical Oncology Unit, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ^fDigestive Department, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. ^gGastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

^hUnit of Hepatology and Liver Transplantation, CIBERehd, IMIBIC, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁱDepartment of Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Instituto de Investigación Biomédica, Pontevedra.

^jLiver Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: Uno de los problemas del tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) con quimioembolización transarterial hepática (TACE) es la selección de los pacientes para obtener el máximo beneficio con el mínimo riesgo. Por ello se han desarrollado varios índices como el ART-score (Sieghart et al. Hepatology. 2013) para mejorar la selección de los candidatos a realizar una 2ª sesión de TACE en un tiempo corto (< 90 días). Este índice no ha sido validado en pacientes tratados con TACE con partículas cargadas de adriamicina (DEB-TACE).

Objetivos: Evaluar la validez del ART-score en pacientes con CHC candidatos a 2ª DEB-TACE. Objetivo secundario: Identificar las variables clínicas asociadas a una mejor supervivencia global (SG).

Métodos: Estudio retrospectivo en 9 centros españoles, en pacientes con CHC tratado con 2 sesiones de DEB-TACE < 90 días, entre ene-09 y dic-14, con seguimiento mediano 18 meses (P33-P66 9-29). Se calculó el ART-score con la respuesta radiológica a DEB-TACE-1, el cambio numérico en el Child-Pugh y el aumento en aspartato-amino-transferasa tras DEB-TACE-1 respecto a los valores basales. Se excluyeron los pacientes con cirrosis descompensada, los previamente tratados con TACE, Y90 o sorafenib y con tumores avanzados. Se compararon las características clínicas y la SG desde el día previo a DEB-TACE-2 de los clasificados como ART 0-1,5 frente a los ART $\geq 2,5$. Los factores de riesgo de mortalidad se identificaron utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se incluyeron 102 pacientes con 2 DEB-TACE consecutivas realizadas < 90 días, con evaluación analítica, clínica, radiológica (criterios mRECIST) basal, tras DEB-TACE-1 y tras DEB-TACE-2. Se excluyeron 493 pacientes con la DEB-TACE-2 realizada fuera de este intervalo temporal y 85 en respuesta completa tras DEB-TACE-1. El 82,2% eran varones, la edad mediana fue 65,7 años, 93% tenían cirrosis, 30,4% eran BCLC 0-A y 69,6% BCLC-B. Las etiologías más frecuentes fueron el alcohol (39,2%) y el virus C (38,6%).

El tamaño tumoral mediano fue 44,4 + 24,5 mm y el número mediano de nódulos fue 2,7 ± 1,4. La SG de la cohorte desde la DEB-TACE-1 fue de 24 meses (IC95% 18-27). La hepatitis C fue más frecuente en los pacientes con ART ≥ 2,5. La mediana de SG desde el día previo a DEB-TACE-2 fue de 21 meses (IC95% 15-28) para los pacientes con ART < 1,5 puntos (n = 51) y de 17 meses (IC95% 10-25) para los pacientes con ART ≥ 2,5 (n = 51), respectivamente (p = 0,3562). En el análisis multivariado, sólo el recuento de plaquetas basal mayor que el valor mediano (103,5 × 10⁹) y el tamaño tumoral inicial < 75 mm, pero no el ART-score, fueron predictores independientes de mejor SG. **Conclusiones:** El ART-score no es adecuado para guiar la decisión de aplicar una segunda sesión de DEB-TACE de acuerdo a la práctica clínica en España. En esta cohorte únicamente la cifra de plaquetas y el tamaño tumoral basal se asocian de manera independiente con la supervivencia.

31. EL TIEMPO ENTRE LA RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO DEL CHC Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL PUEDE INFLUIR EN EL RIESGO DE RECURRENCIA DEL HEPATOCARCINOMA

R. Díaz Ruiz^a, A. Díaz Gómez^a, L. Márquez Pérez^a, A. Colón Rodríguez^b, I. Gómez Anta^c, D. Rincón Rodríguez^a, R. Bañares Cañizares^a y A.M. Matilla Peña^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo; ^cServicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: Recientemente se ha especulado si la inhibición potente de la replicación viral lograda con los AAD pudiera favorecer la recidiva del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes tratados con intención radical y respuesta radiológica completa (RRC). No obstante, se desconoce si existen factores que pudieran asociarse a un mayor riesgo de recidiva en esta población.

Objetivos: Evaluar posibles factores de riesgo asociados a la recidiva del CHC previamente tratado con intención radical y que recibieron tratamiento antiviral con AAD.

Métodos: Se ha revisado retrospectivamente una cohorte unicéntrica formada por todos los pacientes con CHC asociado al VHC tratados con intención curativa que lograron RRC y posteriormente recibieron tratamiento con AAD. Se excluyeron aquellos pacientes con CHC que recibieron trasplante. La RRC se consideró por criterios mRECIST en una prueba de imagen dinámica a los 6 meses después de la cirugía o entre 1 y 3 meses después en el caso de pacientes tratados mediante ablación.

Resultados: De los 915 pacientes tratados con AAD desde abril de 2014 hasta marzo de 2016, 24 pacientes tenían CHC tratado con intención curativa (ablación percutánea o cirugía) previo al inicio del tratamiento antiviral (66,6% eran hombres; edad media: 66 (rango 53-79 años)). Tres pacientes (12,5%) no presentaban cirrosis (F3), 15 (62,5%) eran grado A de Child-Pugh y 6 (25%) grado B. Todos los pacientes presentaron RVS. En cuanto al estadio tumoral, 5 pacientes (20,8%) eran BCLC 0, 16 (66,6%), BCLC A y 3 (12,5%), BCLC B. 15 pacientes (62,5%) fueron tratados mediante cirugía y 9 (37,5%), con tratamiento ablativo. Seis pacientes (25%) presentaban lesiones indeterminadas antes del inicio de AAD. Seis pacientes (25%) presentaron recidiva del CHC; todos ellos con un patrón de recidiva nodular. 5 de las recidivas (83,3%) fueron precoces, antes de los 3 años tras el tratamiento. No hubo diferencias en la recurrencia con respecto al sexo (25% de hombres y 25% de mujeres; p = NS), edad (68,67 (desviación estándar (DE) = 5,04) vs 66,55 (DE 7,64) en los CHC que no recurrieron, p = 0,365), presencia de cirrosis (33% vs 23,8% en no cirróticos, p = 0,727), rigidez hepática (n = 17) (21,2 5KPa (DE = 10,45) vs 27,33 KPa (DE = 17,71)), estadio de Child (n = 21) (A 33% vs B, 0%; p = 0,153), tratamiento AAD recibido

(régimen 3D, 33,3% vs 11,1% en regímenes basados en sofosbuvir; p = 0,23), estadio BCLC (estadio 0, 20% vs A 31,2% vs B, 0%, p = 0,496), tratamiento quirúrgico (26,6%) vs ablativo (22,2%), p = 0,3. Sin embargo, el tiempo entre la RRC y el inicio del tratamiento fue marcadamente inferior en los pacientes con recidiva (mediana 6 meses, rango 1-26 vs mediana 18 meses, rango 2-174; p = 0,1).

Conclusiones: La recurrencia del CHC en pacientes tratados con AAD no es despreciable. Un intervalo corto de tiempo entre la obtención de RRC y el inicio del tratamiento AAD parece asociarse con un incremento del riesgo de recidiva.

32. EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL LIBRE DE INTERFERÓN NO AUMENTA EL RIESGO DE DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA A CORTO PLAZO EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

A. Núñez Ortiz^a, V. Aguilera Jaldo^a, Y. Sánchez Torrijos^a, J.M. Sousa Martín^{a,b}, M.T. Ferrer Ríos^{a,b}, A. Giráldez Gallego^{a,b}, J. Ampuero Herrojo^{a,b,c}, J. Pérez Martínez^a, M. Cuaresma Duque^{a,b}, R. Ruíz Pérez^{a,b} y J.M. Pascasio Acevedo^{a,b,c}

^aUGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^bIBIS, Sevilla. ^cCIBERehd.

Introducción: Se ha descrito una incidencia aumentada de recurrencia neoplásica precoz en los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) asociado al virus de la hepatitis C (VHC) tratados con terapia antiviral libre de interferón (IFN) tras haber obtenido respuesta tumoral completa. Por ello, existe controversia acerca de si el tratamiento con antivirales de acción directa (AADs) libre de IFN puede aumentar el riesgo de desarrollo de HCC en los pacientes con cirrosis por VHC.

Objetivos: Valorar la incidencia de HCC en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis por VHC tratados con combinaciones de AADs libres de IFN.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico de la cohorte de pacientes con hepatitis crónica por VHC con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4) que han recibido diferentes combinaciones de AADs libres de IFN. Se han excluido del análisis los pacientes trasplantados hepáticos, los que habían sido diagnosticados de HCC previamente y aquellos que no disponían de una técnica de imagen en el seguimiento durante o tras la finalización del tratamiento antiviral. El diagnóstico del estadio de fibrosis se realizó por Fibroscan (F3: 9,6-13,5 kPa; F4: > 13,5 kPa), biopsia o datos ecográficos/endoscópicos de hipertensión portal.

Resultados: Fueron incluidos en el análisis 296 pacientes (F3: 36; F4: 260), 61% hombres, de 58 ± 11 (30-82) años, 82% genotipo (G) 1 (58% 1b); 10% G3; 7% G4 y 1% G2. De los pacientes cirróticos (Child-Pugh A/B/C: 77%/22%/1%), el 41% tenían historia de descompensación y el 54% varices esofágicas. El tiempo entre el inicio del tratamiento antiviral y la ecografía (eco) previa fue (mediana, P25-P75) de 9,3 semanas (3-19,5). Tras un seguimiento mediano de 49,4 semanas (32-61), se diagnosticaron 5 HCC, todos cirróticos (1,75% del global; 1,9% en F4), detectados a las 10, 18, 25, 40 y 50 semanas de seguimiento y con respuesta viral sostenida en todos. En 3 de los HCC (los de detección más temprana) es posible que estuvieran antes del inicio del tratamiento antiviral: en 2 la alfafetoproteína sérica estaba elevada (45 y 47 ng/ml) y la eco previa se había realizado 10 y 13 meses antes, respectivamente, y en uno había una trombosis portal parcial y el HCC detectado fue difuso y con invasión portal.

Conclusiones: La terapia antiviral libre de IFN no aumenta el riesgo esperado a corto plazo de desarrollo de HCC en los pacientes con cirrosis por VHC. Es necesario excluir la existencia de HCC antes del inicio del tratamiento antiviral y realizar rigurosamente el cribado recomendado en los pacientes con fibrosis avanzada.

33. LA MODULACIÓN DE LA VÍA DE HIF-1 α Y DE LA MITOFAGIA POR ACCIÓN DE LA MELATONINA REDUCE LA RESISTENCIA AL SORAFENIB EN CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA EN HIPOXIA

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

^aInstituto de Biomedicina, Universidad de León, León.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cServicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León, Hospital de León, León.

Introducción: El hepatocarcinoma es la quinta neoplasia más frecuente, así como la segunda causa de muerte por cáncer. El sorafenib es el único quimioterápico que ha demostrado mejorar la supervivencia, pero su uso prolongado provoca la aparición de resistencias que podrían relacionarse con el ambiente hipóxico, donde Hif-1 α parece jugar un papel clave, y con la modulación de la autofagia y mitofagia. Además, la melatonina presenta diversos efectos antitumorales en el hepatocarcinoma que podrían resultar útiles contra las resistencias al sorafenib.

Objetivos: Analizar el efecto de la melatonina sobre la sensibilidad al sorafenib, el papel del Hif-1 α en la generación de células resistentes y la posible implicación de la autofagia y la mitofagia en las células de hepatocarcinoma en hipoxia.

Métodos: La línea de hepatocarcinoma humano Hep3B fue tratada con cloruro de cobalto (II) para mimetizar los efectos de la hipoxia, así como con sorafenib (2,5, 5 y 10 μ M) y melatonina (1 y 2 mM). Para analizar los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), se midió la fluorescencia emitida por la 2,7-diclorofluoresceína y se empleó N-acetilcisteína (NAC) 5 mM como antioxidante. Las proteínas implicadas en autofagia y mitofagia se evaluaron mediante Western blot. La inhibición de la vía HIF-1 α se realizó mediante silenciamiento génico. El ensayo MTT fue empleado para comprobar la viabilidad celular.

Resultados: La combinación de sorafenib con melatonina aumentó la citotoxicidad del sorafenib tanto en normoxia como en hipoxia. La coadministración de dosis de 5 μ M de sorafenib y 2 mM de melatonina disminuyó la inducción de Hif-1 α estimulada en hipoxia, así como la de las proteínas mitofágicas BNIP3 y Nix. El silenciamiento de Hif-1 α redujo la viabilidad celular en las tratadas con sorafenib, mientras que no tuvo efecto en las células tratadas con la combinación. Aunque el sorafenib incrementó los niveles de ROS, la adición de melatonina causó una mayor y más temprana producción. La prevención de la formación de ROS con NAC en las células tratadas con sorafenib redujo su viabilidad, con reducciones menores en la combinación de ambas drogas.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que la melatonina aumenta la sensibilidad al sorafenib en hipoxia. El mecanismo por el que realiza dicho efecto podría estar asociado a alteraciones en la vía de Hif-1 α y la mitofagia, siendo el estrés oxidativo un posible mediador y regulador de dichas vías.

34. LA NEUTRALIZACIÓN DE IL-1 β REDUCE EL DAÑO HEPÁTICO AGUDO PERO NO ES SUFICIENTE PARA DETENER LA PROGRESIÓN DE TUMORES HEPÁTICOS YA EXISTENTES EN RATONES

C. Martínez Cardona^{a,b,c}, B. Lozano Ruiz^{a,b}, G. Peiró Cabrera^d,
I. Gómez-Hurtado^{a,b}, P. Giménez^a, P. Zapater^{a,b,c}, R. Francés^{a,b,e}
y J.M. González-Navajas^{a,b}

^aCIBERehd, Hospital General de Alicante, Alicante. ^bInstituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)-FISABIO, Alicante. ^cDepartamento de Farmacología, Universidad

Miguel Hernández, Elche. ^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Alicante, Alicante. ^eDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche.

Introducción: Diferentes receptores, como Absent in Melanoma 2 (AIM2), forman inflammasomas que inducen la maduración de citocinas inflamatorias como IL-1 β e IL-18 en respuesta a diferentes estímulos. Nuestros estudios previos indican que AIM2 promueve el desarrollo de hepatocarcinoma (HCC) en ratones, y que su expresión está favorecida en células inmunes de pacientes con HCC.

Objetivos: (i) Explorar el efecto de inhibir IL-1 β durante la fase de iniciación del tumor. (ii) Comprobar si la inhibición de IL-1 β reduce la progresión de HCC ya existentes en ratones.

Métodos: Inducimos la formación de HCC en ratones macho de la cepa C57BL6 (WT) mediante inyección del carcinógeno DEN. La inhibición de IL-1 β se realizó mediante la administración de un anticuerpo anti-IL-1 β de ratón (α IL-1 β , clon B122) o un anticuerpo isotipo control (Armenian hamster IgG). Para la inhibición de IL-1 β durante la iniciación de HCC, los ratones fueron divididos en dos grupos ($n = 8$ /grupo) recibiendo cada grupo una dosis de α IL-1 β o isotipo (10 mg/Kg, i.p.). 24h más tarde los dos grupos recibieron una dosis de DEN (150 mg/Kg, i.p.) y fueron sacrificados 48h post-DEN. Para inhibir IL-1 β durante la progresión de HCC, los ratones recibieron DEN (25 mg/Kg, i.p.) a los 15 días de edad para permitir el desarrollo de HCC. 7 meses después fueron divididos aleatoriamente en dos grupos ($n = 9$ /grupo) y cada grupo recibió una dosis semanal de α IL-1 β o isotipo (10 mg/Kg, i.p.) durante 8 semanas. Los ratones fueron sacrificados 7 días después de la última dosis.

Resultados: Inhibir IL-1 β durante la fase de iniciación de HCC redujo el daño hepático agudo (evidenciado por niveles de ALT en suero y análisis histológico) en comparación con los ratones tratados con isotipo control. El bloqueo de IL-1 β también redujo la expresión transcripcional de marcadores de inflamación (IL-1 β , CCL2, TNF α) y proliferación (PCNA, Ki67) en tejido hepático. La inhibición de IL-1 β durante la fase de progresión del tumor (7 meses tras DEN) redujo significativamente la expresión de componentes del inflammasoma AIM2 en tejido hepático, a nivel de proteína y mRNA, y también la expresión de marcadores de proliferación (PCNA, Ki67) e inflamación (IL-1 β , CCL2, TNF α). Sin embargo, la administración de α IL-1 β durante esta fase de la enfermedad no se tradujo en una reducción del número o el tamaño de los tumores, ni en una reducción significativa de las lesiones degenerativas y proliferativas a nivel histológico (apoptosis, necrosis, degeneración hídrica, displasia, cuerpos hialinos, presencia de focos de HCC).

Conclusiones: Nuestros datos indican que la inhibición de IL-1 β reduce el daño hepático, inflamación y proliferación durante las fases iniciales y de promoción de HCC en ratones, pero también que dicha inhibición no es suficiente para detener la progresión de tumores hepáticos ya existentes. Nuestro estudio enfatiza la importancia de desarrollar terapias más específicas para reducir el impacto del inflammasoma en HCC.

35. UTILIDAD DE SCCA-IGM EN LA PREDICCIÓN DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON CIRROSIS

A. Gil-Gómez^a, J. Ampuero Herrojo^{a,b}, R. Gallego-Durán^a,
G. Fassina^c, M.T. Ferrer^b, C. Liu^a, P. Pontisso^c y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, CIBERehd, Sevilla.

^bUnidad Intercentro de Enfermedades Digestivas, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

^cDepartamento de Medicina, Universidad de Padua, Padua, Italia.

Introducción: La detección precoz de hepatocarcinoma (HCC) representa un reto debido a la ausencia de biomarcadores con sensibilidad y especificidad adecuadas. El antígeno del carcinoma de células escamosas (SCCA) aumenta en la cirrosis como respuesta celular al daño hepático, encontrándose sobreexpresada en pacientes con HCC.

Objetivos: Evaluar la capacidad del inmunocomplejo SCCA-IgM en la predicción de HCC a largo plazo en pacientes con cirrosis hepática.

Métodos: Estudio retrospectivo de 215 pacientes cirróticos (Child A 73%, B 22%, C 5%) seguidos prospectivamente cada seis meses en programa de cribado de HCC. La cohorte global incluyó pacientes españoles (71,1% 153/215) e italianos (28,9% (62/215). Se evaluaron los niveles séricos de SCCA-IgM usando el kit ELISA HEPA-IC (Xeptagen, Italia). Los pacientes fueron censurados a la aparición de HCC o al llegar a los 48 meses de seguimiento.

Resultados: Se detectó un 20,9% de HCC (incidencia anual 5,2%). Los pacientes con HCC mostraron niveles elevados de SCCA-IgM (349 ± 547 vs 245 ± 281 AU/mL; $p = 0,097$). Otras variables asociadas fueron la edad y el Child-Pugh B/C. En el multivariado, la edad avanzada (OR, 1,07; IC95%: 1,03-1,12; $p = 0,001$), Child-Pugh B/C (OR, 2,19; IC95%: 1,02-4,69; $p = 0,04$) y niveles de SCCA-IgM (OR, 1,001; IC95%: 1,000-1,002; $p = 0,010$) y AFP (OR, 1,02; IC95%: 1,01-1,03; $p = 0,0001$) presentaron asociación independiente con el desarrollo de HCC (tabla 1). Tras análisis ROC, el mejor punto de corte para SCCA-IgM fue 180 AU/mL. Los pacientes con SCCA-IgM > 180 AU/mL tuvieron un 21,9% (23/106) de HCC vs 11,8% (13/109) cuando SCCA-IgM < 180 AU/mL ($p = 0,047$). La combinación de SCCA-IgM y AFP permitió identificar un grupo con bajo riesgo de desarrollar HCC (VPN 95%) (fig. y tabla 2).

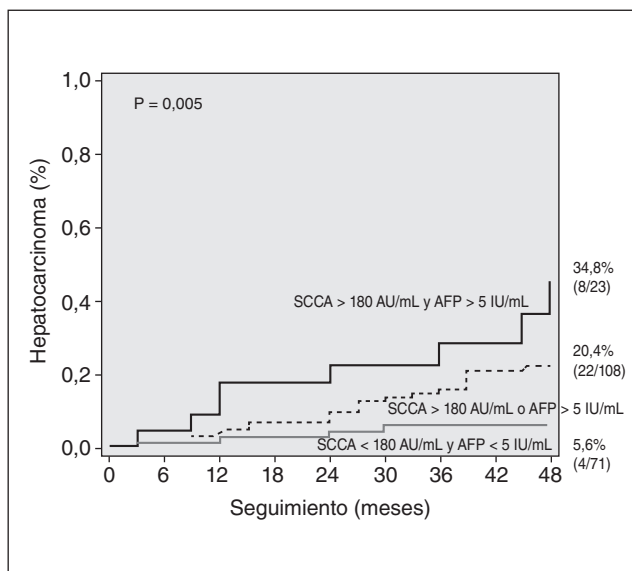


Figura. Proporción acumulada de hepatocarcinoma basada en la combinación de los valores de SCCA-IgM y AFP.

Conclusiones: El SCCA-IgM, combinado con AFP, podría servir como biomarcador para la identificación de pacientes con muy bajo riesgo de HCC a largo plazo (VPP 95%). Esta estrategia podría reconsiderar el consumo de recursos en el cribado de HCC.

Tabla 1. Características basales de los pacientes HCC vs no-HCC seguidos 4 años

Variable	HCC (n = 36)	No-HCC (n = 179)	Univariante	Multivariante
Sexo (varón)	80,6% (29/36)	73,2% (131/179)	$p = 0,423$	
Edad ± DE (años)	62 ± 8	57 ± 10	$p = 0,002$	OR 1,07 (IC 95%, 1,03-1,12); $p = 0,001$
Child-Pugh (B/C vs A)	37,1% (13/35)	21,2% (38/156)	$p = 0,050$	OR 2,19 (IC 95%, 1,02-4,69); $p = 0,044$
Etiología cirrosis				
Alcohol	50% (18/36)	55,9% (100/179)		
VHC	44,4% (16/36)	22,3% (40/179)		
VHB	2,8% (1/36)	9,5% (17/179)		
Otros	2,8% (1/36)	12,2% (22/179)		
Albúmina ± DE (mg/dl)	3,7 ± 0,7	3,9 ± 0,6	$p = 0,189$	
Bilirrubina ± DE (mg/dl)	1,65 ± 1,02	1,58 ± 1,92	$p = 0,832$	
Creatinina ± DE (mg/dl)	1,09 ± 1,54	0,82 ± 0,23	$p = 0,314$	
Plaquetas ± DE (x10 ⁹ /l)	103 ± 41	118 ± 60	$p = 0,151$	OR 0,99 (IC 95%, 0,98-1,00); $p = 0,092$
AST ± DE (UI/ml)	66 ± 54	49 ± 35	$p = 0,069$	
ALT ± DE (UI/ml)	48 ± 40	40 ± 37	$p = 0,253$	
AFP ± DE (UI/ml)	17,2 ± 34,5	5,9 ± 10,4	$p = 0,067$	OR 1,02 (IC 95%, 1,01-1,03); $p = 0,0001$
Protrombina ± DE (%)	71 ± 19	73 ± 18	$p = 0,635$	
SCCA-IgM ± DE	349 ± 547	245 ± 281	$p = 0,097$	OR 1,001 (IC 95%, 1,000-1,002); $p = 0,010$

Tabla 2. Valores predictivos, sensibilidad y especificidad de AFP y SCCA-IgM en la predicción de HCC a largo plazo

Variable	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Sensibilidad	Especificidad
SCCA-IgM > 180 AU/ml	21,9%	88,2%	55%	64%
AFP > 5 UI/ml	28,6%	87,8%	48,8%	78,1%
SCCA-IgM > 180 AU/ml o AFP > 5 UI/ml	22,9%	94,4%	86,4%	39,4%
SCCA-IgM > 180 AU/ml y AFP > 5 UI/ml	34,8%	85%	24,4%	92,4%

36. INESPERADA TASA Y PATRÓN DE RECURRENCIA TUMORAL EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR Y VHC TRATADOS CON ESQUEMAS LIBRES DE INTERFERÓN

M. Reig^a, Z. Mariño^b, C. Perelló^c, M. Iñarrairaegui^d, S. Lens^b, A. Ribeiro^a, A. Díaz^e, R. Vilana^f, A. Darnell^g, M. Varela^h, B. Sangro^d, J.L. Calleja^c, X. Forns^b y J. Bruix^a

^aBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona. ^bLiver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ^cLiver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, CIBERehd, IDIPHIM, Madrid. ^dUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, IDISNA, CIBERehd, Pamplona. ^eDepartment of Pathology, BCLC Group, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^fDepartment of Radiology, BCLC Group, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^gLiver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: El éxito de los antivirales de acción directa (AAD) frente al virus de la hepatitis C (VHC) es un gran avance en la hepatología. Sin embargo, los pacientes con antecedente de carcinoma hepatocelular (CHC) no fueron incluidos en los estudios que demostraron el beneficio de estos tratamientos. Recientemente hemos reportado una tasa inesperadamente alta de recurrencia de CHC (27%) en pacientes con antecedentes de CHC-VHC que al momento de iniciar AAD se encontraban en respuesta radiológica completa (RRC) y sin "nódulos no caracterizados" (Reig, Mariño et al. Journal of Hepatology. 2016;65:719-26). Tras estos datos, otros grupos han analizado la relación entre AAD y recurrencia CHC, aportando datos similares Conti et al (Journal of Hepatology. 2016;65:727-33) (28%), por el contrario, Pol et al (Journal of Hepatology. 2016;65:734-40) reportaron la ausencia de asociación entre AAD y recurrencia de CHC.

Objetivos: Actualizar en número y periodo de seguimiento la cohorte publicada de pacientes con antecedentes de CHC tratados con AAD.

Métodos: Se incluyeron pacientes con CHC-VHC, que en el momento de iniciar AAD se encontraban en RRC y sin "nódulos no caracterizados". Las características basales, la respuesta radiológica y analíticas, así como los tratamientos relacionados con CHC se registraron en todos los pacientes antes de iniciar AAD y durante el seguimiento de acuerdo con la práctica clínica.

Resultados: Entre 2014-2016, 124 pacientes con CHC recibieron AAD en los 4 hospitales participantes del estudio y 77 de ellos cumplieron los criterios de inclusión. El 97,4% de los pacientes (75/77), presentaban CHC estadio BCLC-0/A al momento del tratamiento de CHC y en el 89% de los casos el tratamiento aplicado fue la radiofrecuencia o cirugía. Todos los pacientes se encontraban en RRC y sin nódulos no caracterizados al inicio de DAA. El 94,7% de los pacientes logró respuesta virológica. Tras un seguimiento medio de 8,2 meses desde el inicio de AAD, un 27,3% (21/77) de los pacientes presentó recidiva del CHC. Al momento de la recurrencia de CHC el estadio de BCLC fue: BCLC-A (n = 12), BCLC-B (n = 2), BCLC-C (n = 4) y BCLC-D (n = 3). Durante los 6 meses posteriores a la recurrencia tumoral (considerando solo aquellos pacientes que recibieron tratamiento específico para la recurrencia del CHC), 6 pacientes desarrollaron progresión tumoral. El tratamiento indicado tras la recurrencia del CHC fue: sintomático en 14,3%, sistémico/loco-regional en el 47,6% y cirugía/tratamiento percutáneo o trasplante hepático en 38,1% de los pacientes.

Conclusiones: Al ampliar la cohorte y el tiempo de seguimiento, se continúa objetivando una tasa y patrón de recurrencia del tumor inesperados; estos datos constituyen una señal de alarma que debe ser evaluada en series más amplias de pacientes.

37. INSUFICIENCIA PANCREÁTICA ASOCIADA AL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. SU DETECCIÓN Y CORRECCIÓN CONTRIBUYE A MEJORAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

A. Díaz-González^a, A. Darnell^b, J. Rimola^b, E. Belmonte^b, L. Boix^a, N. Llarch^a, A. Forner^a, G. Iserte^a, C. Ayuso^b, F. Feu^c, J. Bruix^a y M. Reig^a

^aBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ^cServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: Sorafenib presenta la reacción mano-pie, diarrea, hipofosfatemia como efectos adversos (EAs) más frecuentes y un 9% de pacientes tienen pérdida de peso sin progresión radiológica. No se conoce el mecanismo fisiopatológico exacto de los EAs pero se sugiere que la hipofosfatemia, diarrea y la consecuente pérdida de peso pueden estar relacionados con malabsorción (MA).

Objetivos: Describir la incidencia de MA en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) y establecer su mecanismo y posible tratamiento.

Métodos: Se realizó estudio prospectivo de MA en todos los pacientes tratados con sorafenib desde septiembre de 2014 a septiembre de 2016 que desarrollaron diarrea crónica de acuerdo con la definición de la AGA (disminución de la consistencia fecal de al menos 4 semanas de evolución) o presentaron una pérdida de más del 10% del peso corporal sin progresión radiológica concomitante del CHC. El estudio de MA incluyó: gastroscopia, colonoscopia, entero-TC, elastasa fecal, xilosa, estudio de celiaquía, coprocultivo y detección de toxina de *C. difficile*, así como valoración de parámetros séricos y urinarios para el diagnóstico de hiperparatiroidismo y déficit de vitamina D.

Resultados: Durante estos dos años, 21 de los 190 pacientes en tratamiento con sorafenib cumplieron los criterios de inclusión (85,7% varones, Child-Pugh A 81,5%, 52,4% estadio BCLC B y 47,6% BCLC C). La etiológica más frecuente fue VHC (52,4%) seguida del alcohol (23,8%). La mediana de duración de tratamiento de la cohorte estudiada fue 12,7 meses, la mediana de tiempo en tratamiento con sorafenib al momento de estudiar MA fue 5,9 meses y la mediana de supervivencia 30,1 meses. Once de los pacientes estudiados modificaron al menos una vez la dosis de sorafenib por diarrea y/o pérdida de peso. En 10/21 pacientes se documentó hiperparatiroidismo secundario con déficit de vitamina D (HPTS) y en 8/21 pacientes (38,1%) se cumplieron los criterios de insuficiencia pancreática por elastasa fecal. Solo 4 pacientes presentaron concomitantemente criterios de HPTS e insuficiencia pancreática. Se inició tratamiento con pancreatina en 5 de los pacientes que se documentó de insuficiencia pancreática por elastasa fecal. Posteriormente al inicio de pancreatina, 2 pacientes re-iniciaron sorafenib y se encuentran en tratamiento sin recidiva de MA, 2 pacientes corrigieron la MA al suspender el fármaco pero fueron incluidos en estudios de segunda línea y un paciente suspendió definitivamente por insuficiencia pancreática severa y falleció a los 3 meses de suspender el sorafenib.

Conclusiones: Un 10% de los pacientes en tratamiento con sorafenib presentan diarrea con posible malabsorción que puede estar en relación a insuficiencia pancreática de intensidad variable. Su detección y corrección temprana contribuirá a una mejor tolerancia y adherencia terapéutica e implicará mantener los beneficios del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

38. LA SUSPENSIÓN TEMPORAL DE SORAFENIB POR EFECTOS ADVERSOS SE ASOCIA A MAYOR SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

C. Rodríguez Escaja^a, M.A. de Jorge Turrión^a, A. Castaño García^a, E. Rubio Díaz^a, M.L. González-Diéguez^a, C. Álvarez-Navascués^a, V. Cadahía Rodrigo^a, M. Rodríguez García^{a,b} y M. Varela Calvo^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^bUniversidad de Oviedo, Oviedo.

Introducción: Carecemos de biomarcadores que predigan la eficacia de sorafenib; por ello varios estudios han evaluado los efectos secundarios relacionados (diarrea, dermatológicos, HTA). Una forma indirecta de medir la eficacia podría ser el estudio de los cambios de dosis motivados por dichos efectos adversos; los más graves (CTCAE grado > 3) se manejan con suspensión temporal ST.

Métodos: Registro de variables clínicas/analíticas de una cohorte unicéntrica prospectiva de pacientes consecutivos en tratamiento con sorafenib. Se incluyeron únicamente pacientes con cirrosis compensada Child < B 7 sin encefalopatía y ECOG PS < 2. Los pacientes fueron evaluados a las 2, 4, 8, 12 semanas y después cada 8. La dosis inicial fue 800 mg/d y ésta se modificó/suspendió temporalmente según tolerancia. Analizamos el valor pronóstico de variables basales, los efectos adversos vasculares y dermatológicos en el primer trimestre, la dosis de mantenimiento y las modificaciones/suspensiones temporales (ST) a lo largo del tratamiento por efectos adversos.

Resultados: De 16-jul-07 a 31-dic-14 se incluyeron 142 pacientes, seguidos hasta 28-OCT-16. La mayoría eran Child A 5 (n = 94), ECOG PS 0 (n = 110), BCLC-C (n = 102). La duración mediana del tratamiento fue 8 meses (IC95% 6,3 a 9,7) y la supervivencia mediana 14 meses (IC95% 10,2-17,9). Las variables basales significativas en el análisis univariado fueron: AFP p < 0,001; ECOG p < 0,001; BCLC p < 0,001. Las variables relacionadas con efectos secundarios con p < 0,1 en el univariado fueron: HTA mes-1 p = 0,072, efectos dermatológicos mes-3 p = 0,079 y la ST p = 0,016. La mediana de tiempo desde el inicio de sorafenib hasta la ST fue 1 mes y la duración mediana de la ST fue 7 días. En el análisis multivariado los factores independientes predictivos de supervivencia fueron el BCLC basal (p = 0,003; HR 0,502, IC95% 0,319-0,791), el ECOG (p = 0,001; HR 0,467, IC95% 0,302-0,722) y la ST (p = 0,028, HR 1,500, IC95% 1,045-2,153). En el estadio BCLC-C aquellos con síntomas (ECOG PS 1, n = 32) tuvieron una mediana de supervivencia de 5 meses, IC95% 2,228-7,772 versus los asintomáticos (ECOG PS 0, n = 70) de 14 meses, IC95% 8,960-19,040; p < 0,001. En la cohorte global, los que no precisaron ST mantuvieron menos tiempo el tratamiento (n = 77, mediana 6 meses, IC95% 3,871-8,129) que aquellos que sí la necesitaron (n = 65, mediana 15 meses, IC95% 8,473-21,527), p = 0,001. Además tuvieron una supervivencia menor (mediana 11 meses, IC95% 8,140-13,860) que los que sí precisaron la ST (mediana 18 meses, IC95% 15,464-20,536), p = 0,016.

Conclusiones: La suspensión temporal de sorafenib por un efecto adverso es un indicador de mayor supervivencia independiente del estadio y de los síntomas basales. Esto refuerza la necesidad de hacer un seguimiento estrecho de los pacientes para manejar los efectos secundarios y prolongar el tratamiento el máximo posible.

Complicaciones de la cirrosis

39. LA DETERMINACIÓN DEL GRADIENTE DE PRESIÓN PORTAL (GPP) POST-TIPS EL DÍA DEL PROCEDIMIENTO ES MUY VARIABLE Y NO REFLEJA DE FORMA ADECUADA EL GPP REAL

F. Turón^a, G. Silva-Junior^a, A. Baiges^a, E. Cerdá^a, A. García-Criado^b, A. Blasí^c, F. Torres^d, V. Hernández-Gea^a, J. Bosch^a y J.C. García-Pagán^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona.

^bCentre de Diagnòstic per la Imatge (CDI); ^cServei d'Anestèsia i Reanimació; ^dPlataforma de Bioestadística i Gestió de Dades, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: La reducción del gradiente de presión portal (GPP) a valores < 12 mmHg después del TIPS se asocia a un riesgo mínimo de presentar hemorragia/ascitis en el seguimiento. El GPP post-TIPS se determina inmediatamente después de la colocación del TIPS, situación en la que existen múltiples circunstancias (uso fármacos vasoactivos, transfusión, sedación...) que podrían influenciar en las medidas obtenidas y por ello reducir su capacidad predictiva de la evolución del paciente. El objetivo de este estudio retrospectivo es determinar la variabilidad del valor del GPP dependiendo del momento y de las circunstancias post-TIPS en las que se determina y cuál de estas mediciones refleja mejor el GPP que se mantiene en el seguimiento si el TIPS se mantiene permeable.

Métodos: En 155 pacientes con TIPS consecutivos se compararon los valores de GPP determinados en diferentes momentos y situaciones: inmediatamente después del TIPS (GPP-inmediato), 24h después de la colocación del TIPS con el paciente hemodinámicamente estable y sin sedación (GPP-precoz) y 1 mes después del TIPS (GPP-tardío).

Resultados: El GPP-inmediato difiere significativamente del GPP-precoz, indistintamente de si la determinación se realiza bajo anestesia general (8,5 ± 3,5 vs 10 ± 3,5 mmHg; p = 0,015) o tras recuperarse de una sedación profunda (12 ± 4 vs 10,5 ± 4 mmHg; p < 0,001). Además, al considerar el punto de corte de 12 mmHg, la correlación entre el GPP-inmediato y el GPP-precoz fue pobre. Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los valores de GPP-precoz y GPP-tardío (8,5 ± 2,5 vs 8 ± 3 mmHg; NS) y la concordancia respecto al valor umbral de 12 mmHg fue excelente.

Conclusiones: Para obtener un valor fiable y que tenga capacidad para predecir los eventos clínicos durante el seguimiento (GPP < 12 mmHg protector la hemorragia/ascitis) el GPP debe medirse en condiciones de estabilidad hemodinámica y con el paciente despierto como mínimo 24h después de la realización del TIPS. La determinación del GPP el día el TIPS clasifica erróneamente, en relación al riesgo de desarrollar complicaciones de la hipertensión portal, una gran proporción de pacientes.

40. EL TEST DEL ALIENTO CON METACETINA-C13 EN LA EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA: UN NUEVO MÉTODO NO INVASIVO EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA AVANZADA COMPENSADA

J.C. García-Pagán^a, A. Albillos^b, G. García-Tsao^c, C. Bureau^d, P.E. Rautou^e, Y. Ilan^f y J. Bosch^{a,g}

^aHospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona y CIBERehd, Barcelona. ^bHospital Universitario Ramón y Cajal y CIBERehd, Madrid. ^cYale University School of Medicine, New Haven, CT, EEUU. ^dUniversity of Toulouse-Purpan, Toulouse, Francia. ^eCentre de Recherche Cardiovasculaire à l'HEGP, Paris, Francia. ^fHadassah Medical University, Jerusalem, Israel. ^gInselspital, Bern University, Berna, Suiza.

Introducción: En pacientes con hepatopatía crónica avanzada compensada (cACLD), un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) ≥ 10 mmHg define la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), asociada a riesgo de complicaciones (ascitis, varices, hemorragia, encefalopatía hepática), carcinoma hepatocelular (CHC) y mala evolución tras resección de CHC. Sin embargo, la determinación de GPVH es invasiva, no disponible en todos los centros, inadecuada para mediciones repetidas y requiere formación específica. El test del aliento con metacetina-C13 (TAM) utilizando el sistema BreathID® de Exalenz, es un método no invasivo que mide, por correlación molecular espectroscópica en tiempo real en el aire espirado, la abundancia de CO₂ proveniente del metabolismo por el CYP450 hepático de metacetina marcada con C13 no radiactivo. El TAM se ha demostrado que refleja el grado de fallo hepático.

Objetivos: Investigar si el TAM permite valorar la existencia de HPCS en pacientes con cACLD.

Métodos: Se midieron TAM y variables clínicas en 205 pacientes con cACLD que requerían la determinación del GPVH. No se incluyeron en el análisis 77 pacientes con descompensación clínica, trombosis portal, hemorragia por varices, CHC o tratamiento directo anti-HVC con RVS, o pacientes con falta de datos. La relación entre HVP y TAM (y otros parámetros estudiados) se analizó por modelos de regresión logística.

Resultados: Se analizaron 128 pacientes (62,5% hombres), de los que el 61,7% tenían HPCS. La edad media fue 60,3 años ($\pm 9,99$). La cACLD era debida a VHC en el 62%, NASH 13%, ASH 11%, HVB 4% y otras 13% (incluyendo coinfecciones). El modelo desarrollado detectó HPCS con un AUROC de 0,91 ($p < 0,0001$). Seleccionando dos puntos de corte con sensibilidad 90% y especificidad 89%, se pudo excluir o afirmar la presencia de HPCS en el 74% de los casos, con un VPP 93% y VPN del 85%. Aplicando el mismo modelo para detectar la existencia de hipertensión portal (HP; GPVH ≥ 6 mmHg, presente en el 81%) el AUROC fue 0,92 ($p < 0,0001$). Seleccionando dos nuevos puntos de corte con 92% sensibilidad y 92% especificidad, se pudo excluir o afirmar la presencia de HP en el 80% de los casos, con un VPP 99% y VPN del 61%. Cuando se combinan los dos puntos de corte, solamente en un 3,1% de pacientes no se pudo excluir ni afirmar la presencia de HP o HPCS utilizando el TAM.

Conclusiones: El test del aliento con metacetina (TAM) tiene gran sensibilidad y especificidad para detectar de forma no invasiva la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) a la cabecera del paciente. El TAM puede usarse como método fiel, independiente del operador y de la etiología, en el seguimiento clínico de pacientes con enfermedad hepática crónica compensada.

41. TEST DE RESPUESTA AGUDA A LA ADMINISTRACIÓN DE PROPRANOLOL: FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

J.I. Fortea Ormaechea, A. Puente Sánchez, P. Ruiz Bueno, M.T. Arias-Loste, S. Álvarez González, J. Cabezas, A. Cuadrado Lavín, S. Llerena Santiago, A. Estébanez, F. Casafont Morencos, E. Fábrega García y J. Crespo García

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.

Introducción: El test de respuesta aguda a la administración de betabloqueantes en el estudio hemodinámico (EHD) basal tiene valor pronóstico y se correlaciona con la respuesta hemodinámica al betabloqueo crónico en pacientes con cirrosis hepática. El objetivo del estudio fue determinar los factores que influyen en la respuesta a este test.

Métodos: Estudio unicéntrico en el que se revisaron los EHD basales de todos los pacientes cirróticos sometidos a este procedimiento antes de iniciar la profilaxis primaria o secundaria de hemorragia por varices esófago-gástricas (VEG). Los criterios de exclusión

fueron: trombosis venosa esplácnica, gradiente de presión venosa hepática (GPVH) < 10 mmHg, y ser receptor de trasplante hepático. El EHD se realizó de acuerdo al protocolo habitual: tras la medición basal de las presiones, se administró propranolol (0,15 mg/Kg de PC i.v.), y 20 minutos después se repitió la medición de presiones. La respuesta hemodinámica se definió como una disminución del GPVH por debajo de 12 mmHg y/o una reducción del GPVH $\geq 10\%$ respecto de su valor basal. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y hemodinámicas, así como el tratamiento concomitante. Se realizó un análisis uni y multivariado para evaluar la influencia de cada una de estas variables en la respuesta hemodinámica.

Resultados: Se incluyeron 105 pacientes (edad $56 \pm 12,5$ años, varones 82%). En 85 pacientes (81%) la indicación del EHD fue en contexto de profilaxis primaria, y el 19% restante en profilaxis secundaria. Ambos grupos se analizaron de forma conjunta al presentar características clínicas y hemodinámicas similares. La etiología más frecuente fue el alcohol (63%). La mediana de la escala MELD fue 12 (9-14) y la mayoría pertenecían a la categoría Child-A (47%) o B (40%). Las descompensaciones previas más frecuentes fueron la ascitis (42%) y la encefalopatía hepática (14%). Buena parte de la población presentó algún factor de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus (38%), HTA (31%), tabaquismo (22%) y dislipemia (13%). Los fármacos más frecuentes fueron la metformina (18%), estatinas (8%), antiagregantes (7%) y anticoagulantes (4%). La mediana del GPVH fue de 18,5 mmHg (16-22). 72 pacientes (68,6%) tuvieron una respuesta hemodinámica. En el análisis univariado, las variables asociadas a la anterior fueron la escala MELD (OR 0,86 [0,8-0,98]; $p = 0,02$), bilirrubina (OR 0,78 [0,61-0,99]; $p = 0,38$), sodio (OR 1,21 [1,06-1,38]; $p < 0,01$), PAM (OR 1,05 [1-1,1]; $p = 0,045$) y la edad (OR 1,05 [1,01-1,09]; $p = 0,02$). En el análisis multivariado la única variable que permaneció significativa fue el sodio sérico (OR 1,23 [1,02-1,49]; $p = 0,03$).

Conclusiones: La respuesta hemodinámica al test agudo de betabloqueantes no parece estar influenciada negativamente por la edad, pero sí por variables que reflejan un estadio más avanzado de la cirrosis hepática tales como una puntuación elevada en la escala MELD, hiponatremia o presión arterial media baja.

42. NUEVO ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE AKI EN LA CIRROSIS QUE INCLUYE LA MEDICIÓN DE NGAL EN ORINA. IMPORTANCIA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y RELEVANCIA PRONÓSTICA

P. Huelin^{a,b}, C. Elia^c, E. Solà^{c,d,e,f}, C. Solé^{c,d}, R. Moreira^{c,d}, M. Carol^{c,d}, N. Fabrellas^f, A. Riso^c, S. Albertos^c, E. Glavin^c, G. de Prada^c, E. Pose^{c,d}, I. Graupera^{c,d,e}, M. Morales^g y P. Ginès^{c,d,e,f}

^aHospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona. ^bUniversitat de Barcelona, Barcelona. ^cServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ^dIDIBAPS, Barcelona. ^eCIBERehd. ^fFacultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^gServicio de Bioquímica y Biología Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: El *acute kidney injury* (AKI) es una complicación frecuente de la cirrosis. Se ha demostrado que los biomarcadores urinarios son útiles en el diagnóstico diferencial de la causa de AKI (necrosis tubular aguda, NTA, vs síndrome hepatorenal, SHR) y en la predicción del pronóstico, pero su utilización no ha llegado todavía a la práctica clínica porque los estudios se realizaron en series limitadas de pacientes y porque su utilización no se ha integrado en un algoritmo diagnóstico.

Objetivos: Investigar la utilidad de un nuevo algoritmo de AKI en la cirrosis que incorpora el NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) urinario para mejorar el diagnóstico diferencial de la causa de la insuficiencia renal y la predicción del pronóstico.

Métodos: Estudio prospectivo de todos los casos de AKI observados en pacientes consecutivos hospitalizados por complicaciones de la cirrosis entre diciembre de 2013 y julio de 2016 (639 ingresos en 500 pacientes). Todos los pacientes fueron evaluados según el algoritmo del International Club of Ascites, modificado mediante la inclusión de la subclasificación del estadio AKI 1 en 1A y 1B (Huelin et al, CGH. 2016) y la determinación de NGAL en orina. Se administró albúmina (albúmina 20% 1 g/Kg) en el momento del diagnóstico de AKI a los pacientes con AKI \geq 1B. A las 48 horas se reevaluó la función renal y se tomó una muestra de orina para la determinación de NGAL total y NGAL monomérico, una forma de NGAL de producción exclusiva renal. Además de la causa de AKI se analizó la necesidad de hemodiálisis, ingreso en UCI, falta de reversibilidad del AKI y mortalidad a 28 días y 3 meses.

Resultados: Se analizó 351 episodios de AKI en 216 pacientes (173 prerrenal, 102 SHR, 37 NTA y 39 miscelánea). En el momento del diagnóstico, 99 episodios fueron AKI 1A y 252 AKI \geq 1B (69,5%). De los 252 pacientes con AKI \geq 1B, 25 (10%) requirieron hemodiálisis, 109 (43%) ingreso en UCI y la mortalidad a los 28 días y 3 meses fue de 30% y 41%, respectivamente. Los pacientes con NTA presentaron niveles urinarios de NGAL marcadamente superiores a los de los pacientes con otras causas de AKI (326 (122-1.413) vs 53 (29-116) μ g/g de creatinina; $p < 0,001$). El NGAL monomérico no mejoró la precisión diagnóstica de NTA con respecto al NGAL total. El NGAL total fue predictivo de necesidad de hemodiálisis, ingreso en UCI, falta de resolución del AKI y mortalidad a los 28 días y 3 meses (AUROC: 0,84; 0,69; 0,77; 0,76; y 0,73, respectivamente). El NGAL monomérico obtuvo resultados similares.

Conclusiones: Un nuevo algoritmo diagnóstico para pacientes con cirrosis y AKI que incorpora la subclasificación en estadios 1A y 1B y la medición de NGAL en orina es útil no sólo para el diagnóstico diferencial de la causa de AKI sino para la predicción de la evolución de clínica, en particular necesidad de hemodiálisis, ingreso en UCI, falta de resolución del AKI y mortalidad a corto plazo.

43. LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO IDENTIFICA A PACIENTES EN RIESGO DE PROGRESIÓN DE CIRROSIS HEPÁTICA

J. Ampuero^{a,b,c,d}, C. Montoliú^e, M. Simón-Talero^{c,f}, C. Márquez Castro^g, R. Millán Domínguez^{a,b,c}, V. Aguilera^a, R. Jover^h, M.C. Rico^{a,b,c}, C. Sendra^a, M.A. Serraⁱ y M. Romero-Gómez^{a,b,c,d}

^aUnidad de Aparato Digestivo Intercentros, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla. ^bInstituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla. ^cCIBERehd. ^dUniversidad de Sevilla, Sevilla. ^eInstituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia. ^fUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^gUnidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Valme, Sevilla. ^hDepartamento de Gastroenterología, Hospital Universitario General de Alicante, Alicante. ⁱUnidad de Hepatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Objetivos: Evaluar si la encefalopatía hepática mínima (EHm) es un marcador subrogado de enfermedad hepática avanzada.

Métodos: Estudio prospectivo multicéntrico con 320 pacientes con cirrosis, seguidos hasta 12 años, clasificados según estado basal: 1) cirrosis compensada (29%; 92/320); 2) compensada con varices (13%; 43/320); 3) descompensación hemorragia digestiva (5%; 17/320); 4) descompensación no hemorragia digestiva (23%; 72/320); 5) > 2 episodios de descompensación (30%; 96/320). Progresión de cirrosis: transición entre estadios, analizada mediante competing-risk analysis (eventos competitivos: trasplante por hepatocarcinoma y muerte de causa no hepática). La EHm fue evaluada por frecuencia crítica de parpadeo (FCP) (43% (127/297)) y PHES (31% (98/318)).

Resultados: Hubo progresión en el 55% (176/320), fallecieron el 26% (82/320) y trasplantados el 13% (43/320). En compensados, los tests no impactaron en la progresión. En descompensados, FCP < 39 Hz fue asociado a progresión (71%; 60/85 vs FCP > 39 Hz 41%; 36/88; $p = 0,0001$) pero no PHES < -4 (56%; 40/71 vs 57%; 65/114; $p = 0,151$). FCP < 39 Hz fue asociado a progresión en descompensados [sHR 2,68 (IC95% 1,74-4,13); $p < 0,0001$] tras ajustar por edad [sHR 1,02 (IC95% 1,00-1,05); $p = 0,041$], bilirrubina [sHR 1,21 (IC95% 1,04-1,40); $p = 0,015$], INR, creatinina, albúmina y plaquetas. La incidencia acumulada de progresión no fue significativa para cirrosis compensada, aunque hubo tendencia en los dos primeros años para el estadio 2. En descompensados, FCP < 39 Hz mostró una mayor incidencia acumulada (fig.) e incidencia anual de progresión en estadio 3, 4 y 5 (20 vs 7; 36 vs 14; y 39 vs 11 casos por 100 personas-año; $p < 0,0001$).

Conclusiones: La EHm es un marcador subrogado de progresión de enfermedad hepática, especialmente en la cirrosis descompensada, y podría predecir progresión a corto plazo en pacientes compensados con varices. La FCP podría ayudar a identificar pacientes en riesgo de sufrir formas más agresivas de cirrosis hepática.

44. EL INHIBIDOR PAN-CASPASA EMRICASAN MEJORA EL FENOTIPO DE LAS CÉLULAS DEL SINUSOIDE HEPÁTICO, REDUCE LA FIBROSIS Y MEJORA LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN UN MODELO PRECLÍNICO DE CIRROSIS

J. Gracia-Sancho^a, P.C. Contreras^b, S. Vila^a, H. García-Calderó^a, A. Spada^b y J. Bosch^a

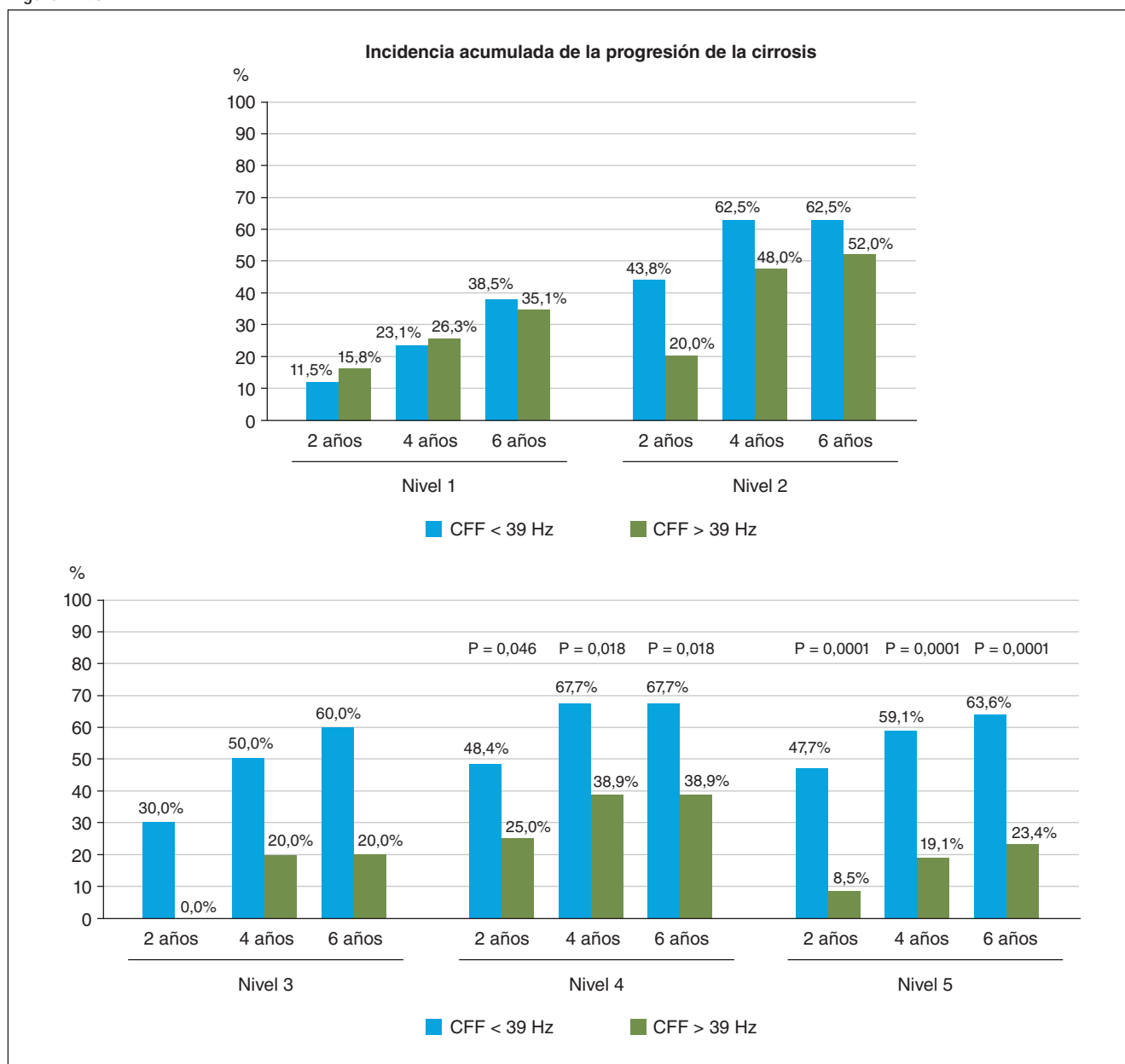
^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS & Ciberhd, Barcelona. ^bConatus Pharmaceuticals, San Diego, CA, EEUU.

Introducción y objetivos: La disfunción microcirculatoria hepática del hígado cirrótico es uno de los principales factores en el aumento de la resistencia vascular hepática (RVH) que conduce al desarrollo de hipertensión portal. Los profundos cambios que sufren las principales células del sinusoide (endoteliales y estrelladas, LSEC y HSC) durante la progresión de la enfermedad crónica hepática son parcialmente debidos a procesos apoptóticos e inflamatorios desregulados. El presente estudio se centró en caracterizar los efectos del inhibidor pan-caspasa Emricasan en el fenotipo de las células del sinusoide, y sus consecuencias sobre la hemodinámica hepática y la fibrosis, en un modelo pre-clínico de cirrosis.

Métodos. Ratas con cirrosis avanzada por administración crónica de CCl4 recibieron emricasan (10 mg/kg/día, i.p.) o su vehículo (carboximetilcelulosa) durante 7 días (n = 12 por grupo). Se caracterizó el fenotipo de LSEC y HSC (marcadores a nivel de mRNA y proteína, así como porosidad de fenestras por microscopia electrónica). Se analizó la hemodinámica hepática y sistémica (presión arterial media, PAM; presión portal, PP; flujo venoso portal, FVP; y se estimó la RVH). Además, se analizó la función microcirculatoria hepática (respuesta a dosis crecientes de acetilcolina), daño hepático (transaminasas y producción de bilis), fenotipo inflamatorio (citoquinas y factores pro-fibrogénicos) y fibrosis hepática (deposición de colágeno).

Resultados. Las ratas con cirrosis que recibieron emricasan mostraron una mejoría significativa del fenotipo de las células del sinusoide (LSEC: +65% eNOS, - 33% vWF, +58% porosidad; HSC: -48% α -SMA, -34% rho-kinasa, -26% PGFRB) y en la inflamación hepática (-35% IL-1 β ; -57% IL-6, -34% TGF β), que condujo a una marcada mejoría en la función hepática (+80% producción bilis; -45% AST; -65% bilirrubina) y en la fibrosis hepática (-26% fibra por rojo de Sirio, -48% en colágeno) (todo $p < 0,05$). Al mejorar mecanismos clave en la fisiopatología de la hipertensión portal emricasan ocasionó un descenso significativo de la PP (12,7 \pm 0,6 vs 14,9 \pm 0,4

Figura P-43



mmHg; -14%; $p = 0,01$) sin observarse cambios en el FVP, sugiriendo una mejora en la RVH ($0,88 \pm 0,09$ vs $1,14 \pm 0,12$ mmHg·min·mL⁻¹; -22%; $p = 0,1$). No se observaron efectos en la hemodinámica sistémica.

Conclusiones. Este estudio demuestra que emricasan mejora la disfunción microvascular del hígado cirrótico, lo que conduce a una reducción de la fibrosis hepática y mejoría de la hipertensión portal.

45. ADIPOCYTE FATTY-ACID BINDING PROTEIN (A-FABP4) EN LA CIRROSIS: RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA, COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

I. Graupera^{a,b,c}, C. Elia^a, M. Coll^{b,c}, E. Pose^{a,b}, E. Solà^{a,b,c}, D. Blaya^b, S. Piano^a, P. Huelin^d, C. Solé^{a,b}, R. Moreira^{a,b}, N. Fabrellas^e, G. de Prada^a, C. Cano^f, G. Rodríguez^g, M. Morales^{b,f}, W. Jiménez^{b,c,f}, P. Sancho Bru^{b,c} y P. Ginès^{a,b,c,g}

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

^bIDIBAPS, Barcelona. ^cCIBERehd. ^dHospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

^eEscola d'Infermeria, Universitat de Barcelona, Barcelona.

^fLaboratorio de Bioquímica y Biología Molecular, Hospital Clínic, Barcelona.

^gUniversitat de Barcelona, Barcelona.

Introducción: Las fatty acid-binding proteins (FABP) son proteínas que se expresan en múltiples tejidos y cuya función principal es unirse a los ácidos grasos y transportarlos a los diferentes compartimentos celulares para que ejerzan su función. Algunas de las FABP se liberan en plasma y son un marcador de daño celular e inflamación y el aumento de sus niveles en plasma suele comportar mal pronóstico en algunas enfermedades crónicas, como se ha demostrado con la A-FABP4 y las enfermedades cardiovasculares. No existe información sobre los niveles plasmáticos de FABP en la cirrosis.

Objetivos: Investigar los niveles plasmáticos de las FABP y su relación con las complicaciones de la cirrosis y su pronóstico. Se analizaron 3 de las 9 FABP existentes por ser potencialmente más

relevantes en la cirrosis, en particular la de origen hepático y renal (L-FABP1), intestinal (I-FABP2) y macrofágica-adipocitaria (A-FABP4).

Métodos: 274 pacientes ingresados consecutivamente por complicaciones de la cirrosis. Se midieron los niveles plasmáticos de L-FABP1, I-FABP y A-FABP4 mediante ELISAS comerciales.

Resultados: Los niveles de las 3 FABP se encontraron aumentados en los pacientes con cirrosis descompensada, en comparación con los valores en sujetos sanos (L-FABP1: 25 (17-39) vs 10 (9-17) ng/mL $p = 0,001$, I-FABP2: 1,1 (0,5-2,1) vs 0,6 (0,4-1) ng/mL $p = 0,04$ y A-FABP4: 37 (20-68) vs 16 (11-33) ng/mL $p = 0,002$). Los niveles plasmáticos de A-FABP4 se correlacionaron directamente con parámetros de inflamación como los leucocitos y la IL-6 así como con parámetros de función hepática y con el MELD ($r = 0,6$, $p < 0,001$). La relación de dichos parámetros con los niveles de L-FABP1 y I-FABP2 fue menor o no significativa. Los niveles elevados de A-FABP4 se asociaron con todas las complicaciones de la cirrosis (ascitis, EH, infecciones, insuficiencia renal) mientras que la asociación de los niveles de L-FABP1 y I-FABP1 con dichas complicaciones fue menor o inexistente. Además, los niveles de A-FABP4 fueron factor predictivo independiente de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). Durante el seguimiento 71 pacientes fallecieron y la mortalidad de los pacientes que tenían valores de A-FABP4 por encima de la mediana, fue significativamente superior que la de los que tenían niveles por debajo (42% vs 10%; $p < 0,001$). Asimismo, los niveles de A-FABP4 fueron factor predictivo independiente de mortalidad.

Conclusiones: Los niveles plasmáticos de A-FABP4 se encuentran elevados en la cirrosis descompensada y se relacionan con la presencia complicaciones y ACLF asociándose claramente a un mal pronóstico de la enfermedad. Dado que la A-FABP4 interviene en la síntesis y secreción de citoquinas en los macrófagos, sus niveles elevados en la cirrosis descompensada sugieren que podría tener un papel en la alteración inmune de la cirrosis.

46. EL SINUSOIDE HEPÁTICO EN LA VEJEZ: LIGERAMENTE DISFUNCIONAL EN LA SALUD, MARCADAMENTE DETERIORADO TRAS UN DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO

R. Maeso-Díaz^{a,b}, M. Ortega-Ribera^a, A. Fernández-Iglesias^a, L. Muñoz^c, A. Albillos^c, J.C. García-Pagán^a, J. Bosch^a y J. Gracia-Sancho^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS & Ciberehd, Barcelona. ^bFacultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^cDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Ciberehd, Universidad de Alcalá, Madrid.

Introducción: En las últimas décadas, el incremento en la esperanza de vida de la población de los países desarrollados ha aumentado la mediana de edad de los pacientes con enfermedad hepática crónica. Estudios previos han demostrado el rol del sinusoide hepático en la fisiopatología de la cirrosis experimental en animales jóvenes; sin embargo el impacto de la vejez en la biología vascular hepática es desconocido. El presente estudio tiene como objetivo caracterizar el fenotipo del sinusoide hepático en el envejecimiento de ratas sanas y ratas con cirrosis.

Métodos: El estudio incluyó 4 grupos de ratas Wistar ($n = 10$ por grupo): 1) ratas jóvenes (3 meses de edad), 2) añosas (20 meses), 3) jóvenes cirróticas-CCl₄, y 4) añosas cirróticas-CCl₄. El fenotipo y la función microcirculatoria hepática fue evaluada mediante estudios hemodinámicos (presión arterial media-MAP, presión portal-PP, flujo sanguíneo-PBF y resistencia vascular hepática-HVR), y parámetros moleculares: marcadores de fenotipo sinusoidal en tejido hepático y en células endoteliales sinusoidales (LSEC) y estrelladas (HSC) primarias.

Resultados: Envejecimiento: las ratas añosas, comparadas con las jóvenes, presentaron un marcado incremento en la HVR (53%) y

una reducción de la perfusión hepática (31% en PBF), sin cambios en la PP. El estudio de los mecanismos responsables del incremento de la HVR mostró disfunción endotelial (eNOS reducción del 50%; biodisponibilidad óxido nítrico reducción del 51%), acompañada de una activación significativa de las HSC (aumento del 66% en α -SMA y aumento del 57% en estrés oxidativo intracelular, conocido estímulo pro-fibrogénico). Además, los hepatocitos presentaron marcada disfuncionalidad (reducción del 56% en flujo biliar) y alteración de marcadores de diferenciación como el factor de transcripción HNF4a (reducción del 14%) y transportadores Slc22a1 (reducción del 34%), Abcc2 (reducción del 22%) y Abcc3 (incremento del 213%) (todo $p < 0,05$). Cirrosis en el envejecimiento: los animales añosos con cirrosis, comparados con los cirróticos jóvenes, mostraron una exacerbación global de la enfermedad: agravación de la hipertensión portal (PP aumento del 32%; $p = 0,01$), potenciación de la fibrosis hepática (aumento del 40%), sobre-activación de las HSC (aumento del 48% α -SMA y aumento del 222% actividad RhoK), y depleción de la vía endotelio-protectora KLF2-SIRT1 (reducción del 90% KLF2 y reducción del 70% SIRT1). Además, los hepatocitos de las ratas cirróticas añosas exhibieron una mayor deterioración fenotípica (reducción del 82% HNF4a, reducción del 59% Slc22a1, reducción del 72% Abcc2 y aumento del 7% Abcc3) (todo $p < 0,05$).

Conclusiones: El presente estudio demuestra que el envejecimiento se acompaña de una significativa desregulación sinusoidal hepática, que en situación de daño hepático crónico conduce a una enfermedad más severa. Nuestros resultados muestran que los estudios en animales jóvenes no reflejan adecuadamente las alteraciones fisiopatológicas de la cirrosis del anciano, lo que hace preciso incorporar estudios pre-clínicos en animales añosos para mejorar las estrategias terapéuticas en este grupo de edad.

47. LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES TRAS LA INSERCIÓN DE UN SHUNT TRANSYUGULAR INTRAHEPÁTICO (TIPS) SE ASOCIA A CIFRAS ELEVADAS DE LAS CITOCINAS TNFALFA E IL10

K. Cárdenas^a, J.M. Palazón^{a,b}, B. Martínez^a, P. Giménez^b, P. Bellot^{a,b}, F. Carnicer^a, S. Pascual^{a,b}, M. Rodríguez^a, J.M. González-Navajas^b, R. Francés^b y P. Zapater^{b,c}

^aUnidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ^bCIBERehd. ^cUnidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Introducción: El shunt transyugular intrahepático (TIPS) se ha asociado a episodios de endotoxemia aguda y aumento de las concentraciones de óxido nítrico (NOx). Se pretende evaluar la activación inmunológica previa y tras la colocación de un TIPS y su posible relación con la respuesta/evolución de los pacientes tras el procedimiento.

Métodos: Se incluyeron pacientes cirróticos a los que se colocó un TIPS en la Unidad Hepática del HGUA. Se obtuvo 2 muestras de sangre de suprahepáticas, una inmediatamente antes (Pre) y otra justo tras la colocación del TIPS (Post) y una muestra de sangre periférica a las 48 horas del procedimiento. Se analizó las concentraciones de IL-6, IL-10, TNFalfa, interferón (IFN) gamma, lipopolisacárido (LPS) y NOx mediante ELISA. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana (cuartiles 25 y 75) y las cualitativas como frecuencia (porcentaje). Las diferencias entre grupos se analizaron con la U de Mann-Whitney y la chi cuadrado. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyó 40 pacientes cirróticos (Child A/B/C: 4, 25, 11). La edad media fue de 59 años y el 70% fueron hombres. Las causas de la cirrosis fueron alcohol (15), virus (12), virus + alcohol (4) y otras (9). 23 TIPS fueron urgentes por HDA y 16 programados por HDA (9), ascitis refractaria (7) y Budd-Chiari (1). Todos los TIPS

urgentes se trataron previamente con antibióticos y somatostatina. El gradiente de presión venosa hepática (GPVH) previo al TIPS fue de 21 (19-22) en los urgentes y 16 (10-22) mmHg en los programados ($p = 0,06$) y se redujo a 12 (7-13) y 6 (3-11) tras la colocación del TIPS ($p = 0,01$). Presentaron complicaciones en las 48 horas post-tips un total de 8 pacientes (4 TIPS urgentes y 4 programados) y éstas fueron necesidad de recolocación del tips (1), fiebre (2), encefalopatía (2), ascitis recidivante y paracentesis (1), dolor (1) y trombosis portal (1). Las concentraciones de TNFalfa e IL10 Pre-TIPS fueron significativamente mayores en los pacientes que desarrollaron complicaciones (TNF: 36 [32-50] vs 18 [16-38]; $p = 0,037$. IL10: 20 [15-59] vs 12 [9,1-18]; $p = 0,01$). En las muestras Post-TIPS se mantuvo la diferencia en TNFalfa (64 [23-204] vs 29 [16-54]; $p = 0,02$). No hubo diferencias significativas en endotoxemia, NOx, IFNgamma, GPVH, tratamientos y características clínicas y demográficas entre pacientes con y sin complicaciones. En sangre periférica obtenida 48 horas tras el TIPS, cuando las complicaciones ya habían tenido lugar, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las citocinas estudiadas.

Conclusiones: Los pacientes con complicaciones tras la colocación de un TIPS muestran cifras más altas de TNFalfa e IL10 en sangre obtenida de las suprahepáticas antes del procedimiento. La existencia de un estado inflamatorio previo a la colocación de un TIPS podría ser indicador de riesgo de desarrollo de complicaciones en las 48 horas posteriores al procedimiento.

48. DETERMINANTES GENÉTICOS EN LA APARICIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

A. Gil-Gómez^a, J. Ampuero Herrojo^{a,b} y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, CiberEHD, Sevilla.

^bUnidad Intercentro de Enfermedades Digestivas, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

Introducción: El estudio CANONIC (Córdoba et al. J Hepatol. 2013) mostró que desencadenantes clásicos de encefalopatía hepática (EH), como la hemorragia digestiva, no estaban asociados a su aparición en todos los casos. En ese escenario, es pertinente el estudio de factores genéticos que pudiesen influir en estas asociaciones.

Objetivos: Determinar el impacto de factores genéticos en la aparición de EH en pacientes con cirrosis hepática.

Métodos: Estudio transversal en el que se incluyeron 272 pacientes con cirrosis hepática. Se genotiparon 62 single nucleotide polymorphism (SNPs) candidatos, asociados al metabolismo del amonio y a la respuesta inflamatoria sistémica, usando placas customizadas de OpenArray en el QuantStudio™ 12K Flex System (ThermoFisher, EEUU). Asimismo, se determinó la longitud de un microsatélite (largo > 14 GCA repeticiones) del promotor del gen de la glutaminasa (región 5' UTR), identificado en estudio previo (Romero-Gómez et al. Ann Int Med. 2010). Se recogieron episodios de EH (criterios de West-Haven) durante toda la biografía del paciente.

Resultados: El 25,7% (70/272) de los pacientes fallecieron, mientras que el 9,9% (27/272) requirieron trasplante hepático. En el momento del genotipado, el 67,7% eran Child A, el 28,8% Child B y el 3,5% Child C. El 72,8% (198/272) eran hombres y la principal etiología era alcohol (50%), seguida de VHC (34,2%) y VHB (6,3%). El 35,7% (97/272) de los pacientes sufrieron un episodio de EH. De todos los SNPs evaluados, dos mostraron significación estadística: rs10911021 (TT 54,2% (13/24) vs CT/CC 33,3% (80/240); $p = 0,042$) y rs13395505 (AA 50% (22/44) vs AG/GG 32,9% (75/228); $p = 0,030$). La presencia de uno de los dos genotipos patológicos (52,5% (31/59)) se asoció a EH frente a los que tenían ambos SNPs normales (30,2% (62/205)) ($p = 0,002$).

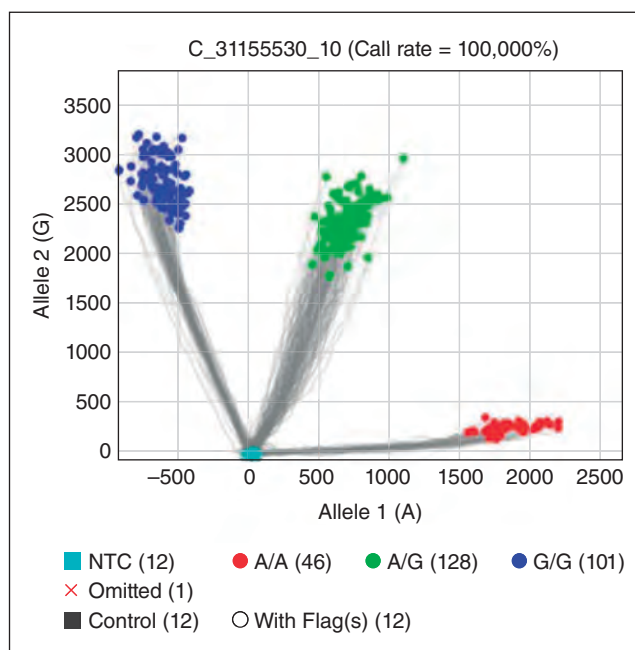


Figura. Gráfico de dispersión ilustrativo del análisis del genotipado del polimorfismo rs13395505 usando el Genotyping software (ThermoFisher, EEUU).

Conclusiones: La presencia del genotipo TT de rs10911021 y/o AA de rs13395505 podría explicar la aparición de EH, independientemente de otros factores de riesgo conocidos.

49. EL VOLUMEN HEPÁTICO MEDIDO POR TAC SE ASOCIA A LA HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS Y PREDICE EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN

M. Romero Cristóbal^a, A. Clemente Sánchez^a, E. Ramón Botella^b, I. Peligros Gómez^c, E. Rodríguez Hernández^a, M. Salcedo Plaza^{a,d,e}, A.M. Matilla Peña^{a,d}, L. Ibáñez Samaniego^a, R. García Martínez^{a,d}, G. Clemente Ricote^{a,d}, D. Rincón Rodríguez^{a,d} y R. Bañares Cañizares^{a,d,e}

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Radiología; ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^dCIBER. ^eUniversidad Complutense de Madrid, Madrid.

Introducción: La determinación de volúmenes viscerales mediante pruebas de imagen es una técnica estandarizada con aplicación creciente. Existen datos que sugieren la relación entre los cambios morfológicos hepáticos y los eventos clave de la historia natural de la cirrosis. No se conoce la posible utilidad de la volumetría en la valoración del riesgo en la cirrosis.

Objetivos: Estudiar la asociación entre la volumetría hepática y esplénica y el pronóstico de la enfermedad hepática crónica avanzada, así como su capacidad para predecir hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS).

Métodos: Se incluyeron 185 pacientes cirróticos en los que se disponía de TAC y volumetría de los cuales 108 tenían evaluación hemodinámica. Se utilizó el programa de segmentación hepática de la plataforma Philips Intellispace V8 para calcular: volumen hepático (VH) total y segmentario, esplénico (VE), del tronco portal y diámetro del bazo. El VH se estandarizó en función de la superficie corporal (VH/VHE), y por el diámetro torácico (VH/DT). La relación de los volúmenes con las diferentes variables pronósticas se analizó con la t-Student y ANOVA. Se empleó regresión logística para estudiar la capacidad de las variables volumétricas para predecir HPCS.

Resultados: La edad media fue de 55,4 (8,5) años; el 87% fueron hombres con etiología viral en el 62,7%; 122 pacientes (65,9%) tenían enfermedad descompensada (Child: A, 37,5%; B, 33%; C, 29,5%. Estadios de Baveno: I, 16,6%; II, 16,6%; III, 43,7%; y IV 23,1%). La mediana de MELD fue de 11,0 (compensados, 7,8; descompensados, 14,1). Ochenta y un pacientes (75%) tenían HPCS con una mediana de GPVH de 15,4 mmHg. El 62,7% de los pacientes presentaban CHC. En los pacientes trasplantados existía una excelente correlación entre VH y el peso del explante ($n = 140$; $r = 0,92$; $p < 0,001$). El VH/VHE fue menor en los descompensados (0,80 vs 0,97, $p < 0,001$) o con HPCS (0,82 vs 0,98, $p < 0,001$), así como en función del Child (A, 0,97; B, 0,84; C, 0,74; $p < 0,001$) y de los estadios de Baveno (I, 1,01; II, 0,91; III, 0,8; IV, 0,79; $p < 0,001$). El VH/VHE fue significativamente menor en los pacientes con MELD > 15 (0,79 vs 0,89; $p = 0,01$), con ascitis (0,79 vs 0,96; $p < 0,001$), encefalopatía (0,74 vs 0,93; $p < 0,001$) y con varices esofágicas (0,82 vs 0,95; $p < 0,01$). Se observó correlación del VH/VHE con el sodio ($r = 0,23$; $p < 0,01$), el GPVH ($r = -0,43$, $p < 0,001$) y con la PAM ($r = 0,29$; $p < 0,02$). Las estimaciones fueron similares al usar el VH/DT. La relación VH/VE fue la variable que mejor predijo HPCS en el total de la muestra [ABC = 0,88 (IC95% 0,80-0,95)] y en el subgrupo de compensados con CHC [$n = 45$; ABC = 0,75 (IC95% 0,61-0,90)].

Conclusiones: El VH medido por TC se asocia a las variables definitorias de la historia natural de la cirrosis. Además, la relación VH/VE presenta una elevada capacidad predictiva de HPCS, lo que podría tener particular relevancia en la valoración terapéutica de los pacientes compensados con CHC.

50. LA DURACIÓN DEL EPISODIO AGUDO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA CONDICIONA LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CIRRÓTICOS

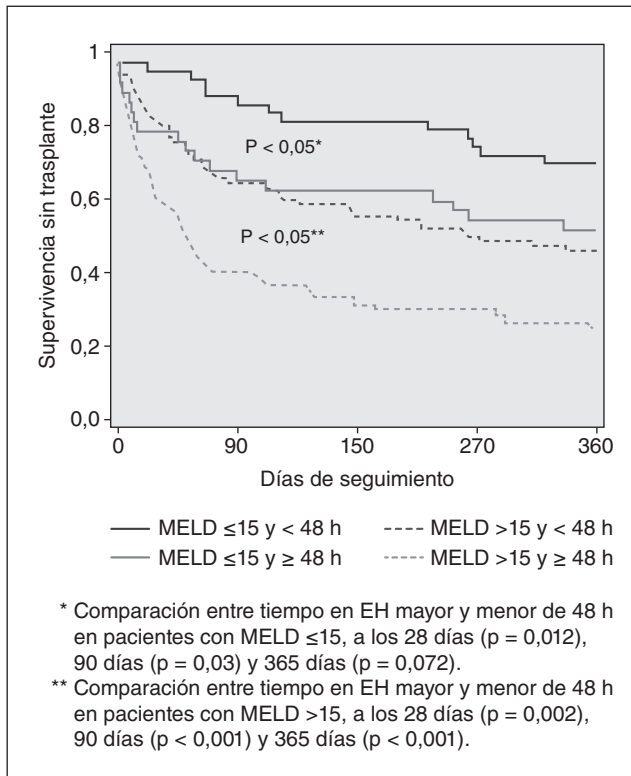
M. Ventura-Cots^{a,b}, I. Carmona^c, C. Moreno^c, J. Ampuero^{b,c}, M. Simón-Talero^a, F. Sanpedro^d, I. Les^e, M. Romero-Gómez^{b,c} y J. Genescà^{a,b}

^aLiver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^cDigestive Diseases Unit HUVMyR, Institute of Biomedicine of Sevilla (IBIS), Universidad de Sevilla, Sevilla. ^dEmergency Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^eAutoimmune Diseases Research Unit, Department of Internal Medicine, BioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Bizkaia.

Introducción y objetivos: La encefalopatía hepática (EH) condiciona una elevada mortalidad; no existen estudios que correlacionen la evolución clínica de la EH aguda con su mortalidad. El objetivo fue estudiar la relación entre la duración del episodio de EH (tiempo que el paciente permanece en EH clínica) con la mortalidad (supervivencia libre de trasplante) a corto, medio y largo plazo.

Métodos: Se han analizado datos clínicos de 245 pacientes cirróticos ingresados en 3 Unidades de Hepatología (Barcelona y Sevilla) por un episodio agudo de EH grado ≥ 2 o en una hemorragia digestiva alta.

Resultados: La mediana (IQR25-75) del tiempo en EH global fue de 48h (24-96h) y la supervivencia libre de trasplante a los 365 días fue del 44%. Los pacientes que presentaron un tiempo en EH ≥ 48 h ($n = 89$) tenían una menor supervivencia libre de trasplante a los 28 días (67% vs 89%, $p < 0,001$), 90 días (49% vs 74%, $p < 0,001$) y 365 días (30% vs 53%, $p < 0,001$), comparado con los pacientes con un tiempo en EH < 48 h ($n = 89$). Esta relación no se modificaba al ajustar por la puntuación MELD basal. Además las diferencias de supervivencia entre pacientes con un tiempo en EH < 48 h y ≥ 48 h



en los subgrupos de pacientes con MELD basal ≤ 15 y > 15 se mantenían de forma significativa (fig.). Los pacientes con EH grado 3/4 presentaron también una supervivencia libre de trasplante inferior a los pacientes con EH grado 2 a los 28 (71% vs 84%, $p = 0,01$), 90 (50% vs 70%, $p = 0,002$) y 365 días (33% vs 48%, $p = 0,012$), manteniéndose las diferencias significativas de supervivencia según el tiempo en EH (< 48 h vs ≥ 48 h), tanto en los pacientes con EH grado 2, como en los pacientes con EH grado 3/4. Tanto el tiempo en EH como la puntuación MELD basal fueron factores predictivos independientes de mortalidad/trasplante a corto, medio y largo plazo.

Conclusiones: La duración del episodio de EH aguda condiciona la supervivencia libre de trasplante a corto, medio y largo plazo, de forma independiente a la función hepática.

51. PTTG1, UNA NUEVA VÍA DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADA EN LA PATOGÉNESIS DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

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, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

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

Introducción: Pituitary tumor transforming gene (PTTG1) codifica para una proteína multifunción implicada en proliferación celular, migración y apoptosis. PTTG1 se sobreexpresa en carcinoma hepatocelular, promoviendo la progresión tumoral y metástasis, sin embargo se conoce muy poco acerca de su papel en estadios pre-neoplásicos. Recientemente se ha descrito que la presencia de PTTG1 promueve el desarrollo de la fibrosis hepática, pero se des-

conoce el mecanismo por el cual contribuye al proceso fibrogénico. PTTG1 induce la expresión de DLK1, una proteína que en su forma soluble (sDLK1) provoca la activación de las células hepáticas estrelladas.

Objetivos: Investigar si PTTG1 participa en la regulación de los procesos fibroproliferativos en las enfermedades hepáticas.

Métodos: El estudio se llevó a cabo en 50 ratas Wistar, 35 fueron inducidas a fibrosis hepática por inhalación de CCl₄ durante 16-30 semanas para obtener animales con diferentes grados de fibrosis y 15 ratas sanas fueron utilizadas como grupo control. Se realizó un estudio hemodinámico y se recogieron muestras de suero, hígado y otros órganos. A continuación se cuantificó el grado de fibrosis hepática mediante Sirius Red y se evaluaron los parámetros bioquímicos de función hepática en suero. Finalmente se analizó la expresión génica y proteica de PTTG1 y DLK1 en los diferentes tejidos mediante Real-Time PCR y Western Blot respectivamente. Los niveles séricos de sDLK1 se midieron mediante ELISA.

Resultados: Se clasificaron las ratas en 4 grupos en función del contenido hepático de fibra: control, fibrosis moderada, fibrosis severa y cirrosis. Se observó un incremento progresivo en la expresión génica y proteica de PTTG1 en los hígados de los animales con fibrosis, alcanzando niveles más elevados en las ratas con cirrosis. Este incremento tuvo lugar selectivamente en hígado y no en cerebro, riñón, bazo, corazón, aorta o pulmón. De forma paralela, se observó un aumento progresivo en la expresión de DLK1 que se correlacionó con el grado de desestructuración hepática, alcanzando los niveles hepáticos de mRNA de DLK1 valores 90 veces superiores en las ratas cirróticas respecto a los animales control. Estas diferencias no se detectaron en el resto de órganos analizados. Finalmente, se observó una relación altamente significativa entre el estadio de la fibrosis hepática o la hipertensión portal y los niveles circulantes de sDLK1 ($r = 0,74$, $p < 0,001$ y $r = 0,41$, $p < 0,05$ respectivamente).

Conclusiones: En el presente estudio se demuestra por primera vez la existencia de una estrecha relación entre el incremento de PTTG1, la sobreexpresión de DLK1, el aumento en los niveles circulantes de sDLK1 y la intensidad de la fibrosis en ratas tratadas con CCl₄. Estos resultados sugirieron que la vía de señalización PTTG1/DLK1 podría jugar un papel fundamental en la activación de los procesos fibroproliferativos hepáticos.

52. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN LEUCOCITARIA MEDIANTE LIPIDÓMICA EN PACIENTES CON "ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE"

C. López-Vicario^{a,b}, A. Checa^c, J. Alcaraz-Quiles^a, E. Titos^{a,b}, M. Casulleras^a, R. Flores^a, M. Pavesi^d, M. Duran-Güell^a, R. Moreau^e, V. Arroyo^d, C.E. Wheelock^c y J. Clària^{a,b,f}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ^bCIBERehd. ^cDepartment of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm, Suecia. ^dEuropean Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF), Barcelona. ^eINSERM, Université Paris Diderot, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Paris, Francia. ^fDepartamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona, Barcelona.

Introducción: "Acute-on-Chronic Liver Failure" (ACLF) es una entidad clínica caracterizada por fallo multiorgánico en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Las evidencias indican que el desarrollo de ACLF está relacionado con la alteración del sistema inmune innato que desencadena una respuesta inflamatoria descontrolada a nivel sistémico que culmina con la aparición de disfunción orgánica múltiple. Recientemente se ha demostrado un aumento significativo de los niveles plasmáticos de citoquinas en pacientes con ACLF, los cuales se correlacionan de forma directa

con el grado de gravedad de esta patología. Sin embargo, se desconoce si otros mediadores de inflamación, en especial los de naturaleza lipídica sintetizados de forma endógena a partir de componentes de la membrana de los leucocitos, también participan en la patogenia del ACLF.

Objetivos: Caracterizar el perfil de mediadores lipídicos bioactivos en plasma de pacientes con cirrosis descompensada con y sin ACLF.

Métodos: Muestras de plasma procedentes de voluntarios sanos ($n = 18$), pacientes con cirrosis compensada ($n = 9$) y pacientes con cirrosis descompensada sin ($n = 52$) y con ($n = 51$) ACLF se analizaron mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) en un UPLC Acquity acoplado a un espectrómetro de masas Xevo TQS de Waters (Milford, MA). La adquisición de datos fue llevada a cabo utilizando ionización mediante electrospray en modo negativo y mediante monitorización de reacciones múltiples.

Resultados: Se analizaron un total de 115 mediadores lipídicos bioactivos en las muestras de plasma del estudio, de los cuales 25 de estos mediadores lipídicos se hallaban significativamente aumentados y 6 disminuidos en los pacientes descompensados con ACLF. Entre ellos se identificó el ácido 12,13-epoxi-9-ceto-10(trans)-octadecenoico (EKODE), un producto resultante de la peroxidación lipídica del ácido linoleico y cuyos niveles aumentaron en consonancia con la severidad de la enfermedad y el grado de ACLF. Asimismo se identificaron niveles disminuidos de los derivados del ácido linoleico (ácido 12,13-epoxioctadecenoico (12,13-EpOME) y 9,10-epoxioctadecenoico (9,10-EpOME)), implicados en la degradación y actividad bactericida de los neutrófilos. Por último, se identificó un déficit en los niveles de marcadores de las vías de resolución de la inflamación, tales como los ácidos 18-hidroxi-eicosapentaenoico (18-HEPE), 14-hidroxi-docosahexaenoico (14-HDHA) y 15-hidroxi-eicosatetraenoico (15-HETE), en el contexto de un aumento de los niveles de mediadores lipídicos con propiedades proinflamatorias e inmunosupresoras (ácidos 5S-hidroxi-6R-(S-cisteinil)-eicosatetraenoico (LTE4), 9,11,15-trihidroxi-prostadienoico (PGF2 α) y 9-oxo-11,15-dihidroxi-prostadienoico (PGE2)).

Conclusiones: Los resultados del estudio describen el perfil de mediadores lipídicos en pacientes con cirrosis descompensada y ACLF e identifica biomarcadores de la función leucocitaria en estos pacientes.

53. EL USO DE LA PCR ES ÚTIL PARA PREDECIR PRECOZMENTE EL RIESGO DE MORTALIDAD A 90 DÍAS EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON DESCOMPENSACIÓN AGUDA

A. Clemente^a, M. Romero^a, C. Martínez^a, A. Bueno^a, M. Antona^a, M. Salcedo^{a,b}, A. Fernández^a, M.V. Catalina^{a,b}, G. Clemente^{a,b}, D. Rincón^{a,b} y R. Bañares^{a,b,c}

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^bCIBERehd. ^cFacultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

Introducción: Los pacientes cirróticos que ingresan por descompensación presentan una elevada mortalidad a 90 días, cuya predicción mediante la puntuación MELD no es del todo precisa. Estudios recientes ponen de manifiesto la importancia de la actividad inflamatoria en la evolución de los pacientes descompensados, habiéndose sugerido la posible utilidad pronóstica de la medida de la proteína C reactiva (PCR) como marcador de inflamación sistémica.

Objetivos: Desarrollar un modelo predictivo incluyendo la medida precoz de la PCR, en la valoración al ingreso del riesgo de muerte a los 90 días en pacientes cirróticos agudamente descompensados.

Métodos: Se incluyeron pacientes cirróticos que ingresaron por descompensación aguda, en los que existiera una determinación de PCR al ingreso. Aquellos con neoplasia activa excepto CHC, enfer-

medades de naturaleza inflamatoria o en tratamiento inmunosupresor fueron excluidos. Se recogieron variables demográficas, biológicas y clínicas. Mediante regresión logística uni/multivariante se identificaron las variables predictivas de mortalidad a 90 días. Se calculó el área bajo la curva (ABC) del modelo resultante, y se comparó con el del MELD.

Resultados: Se incluyeron 129 pacientes. Edad media 61 años (± 13); hombres, 74%; etiología: enólica (37,2%), viral (33,2%), enólica + viral (15,5%); Child-Pugh: B, 70%; C, 30%. La mediana de MELD al ingreso fue de 12,8 puntos, y la de PCR 1,4 mg/dl. El punto de corte de PCR que mejor predijo la mortalidad a 90 días fue 3,7 mg/dl, en función del cual se estableció una variable dicotómica. El 22% de los pacientes de la cohorte presentaban niveles de PCR por encima de dicho valor. Los pacientes ingresaron por ascitis (38; 29,5%), hemorragia varicosa (29; 22,5%), encefalopatía (27; 20,9%), PBE (14; 10,9%) y otras infecciones (17; 13,2%). El 30% de los pacientes presentaba CHC (A: 51,3%; B: 23,1%; C: 23,1%; D: 2,5%). Treinta y siete pacientes (29%) murieron antes de 90 días. Las variables predictivas independientes de mortalidad a 90 días fueron la existencia de CHC (OR 5,7, IC95% 2,0-16,0, $p < 0,001$), el MELD (OR 1,1, IC95% 1,03-1,1, $p = 0,002$), y un valor de PCR al ingreso $> 3,7$ mg/dl (OR 5,7, IC95% 1,8-17,4, $p = 0,002$). La validez interna de estos resultados fue confirmada mediante análisis bootstrapping. El ABC del modelo predictivo fue de 0,81, con una sensibilidad de 86,5% y una especificidad de 65,93% ($p < 0,0001$), claramente superior al del MELD (0,81 vs 0,69; $p < 0,01$). La mayor capacidad predictiva del modelo se mantuvo al excluir a los pacientes con criterios diagnósticos de fallo hepático agudo sobre crónico [(FHAC) 0,78 vs 0,63; $p 0,04$].

Conclusiones: Un modelo con variables de fácil obtención al ingreso (MELD, CHC y PCR) es capaz de mejorar significativamente la capacidad del MELD para predecir muy precozmente el riesgo de mortalidad a los 90 días en pacientes ingresados por descompensación aguda, con o sin FHAC.

54. ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA RESOLUCIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA TRAS EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC

M. Hernández Conde, E. Llop Herrera, C. Fernández Carrillo, C. Perelló, M. López-Gómez, J. de la Revilla y J.L. Calleja

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Introducción: La encefalopatía hepática mínima (EHM) es la forma más precoz de EH, tiene importantes implicaciones pronósticas, y aún no está bien caracterizada.

Objetivos: Determinar la prevalencia de EHM en pacientes con cirrosis hepática (CH) por virus de hepatitis C (VHC) y evaluar el impacto de la RFV sobre la EHM.

Métodos: Realizamos cribado de EHM y seguimiento prospectivo en 63 pacientes con CH por VHC. Para ello combinamos 2 tipos de test: neurofisiológico (CFF) y psicométrico (PHES), previo al inicio del tratamiento y a las 24 semanas postratamiento. El diagnóstico de EHM se estableció mediante la positividad de uno de los dos test (si CFF con valor inferior a 39 Hz o PHES con puntuación igual o inferior a -4). Además, se midieron otras variables clínicas y demográficas.

Resultados: El 54% eran hombres, con una edad mediana de 61 años (40-83). Child-Pugh A/B/C: 93,6%/4,8%/1,6% y MELD 8,4 (DE 0,3). Diez pacientes (16%) tenían antecedente de descompensación hidrónica (DH). Los valores medianos de elastografía de transición (FibroScan®-ET-) eran 19,1 kPa (5,8-49,8). Treinta y tres pacientes (52,4%) tenían datos indirectos de hipertensión portal (HTP), con gradiente venoso de presión hepática (GVPH) 11,8 mmHg (DE 0,76). La prevalencia de EHM previa al inicio del tratamiento era del 27%.

La correlación basal entre ambos test diagnósticos era débil (Kappa 0,3, $p < 0,05$). Los pacientes con EHM basal tenían mayor edad (67 vs 59 años; $p < 0,05$), mayor MELD (8,7 vs 8,2; $p = 0,42$), mayor ET (46 vs 31,7 kPa; $p = 0,01$) y menor IMC (22,3 vs 26,9 Kg/m²; $p = 0,03$). No hallamos relación con la presencia de diabetes mellitus, ni con el antecedente de descompensación hepática previa. Tras el tratamiento, todos los pacientes alcanzaron RVS. Dos pacientes fallecieron durante el seguimiento, 1 de ellos con EHM basal. A las 24 semanas post tratamiento el 66,7% de los pacientes resolvieron la EHM al alcanzar RVS. Los pacientes que no resolvieron la EHM tenían mayor MELD basal y en la 24 sem (9,8 vs 8; $p = 0,04$ y 10,3 vs 8; $p = 0,20$), mayor edad (66,8 vs 58,9 años; $p = 0,04$) y todos los ellos presentaban datos de HTP ($p = 0,04$).

Conclusiones: La EHM se relaciona con la enfermedad hepática más avanzada y probablemente con mayor estado desnutrición. Alcanzar la RVS en pacientes con CH y EHM se relaciona con la resolución de EHM en el 66,7% de los pacientes y ésta es más frecuente en pacientes con menor estadio MELD, menor edad y ausencia de HTP. Se recomienda efectuar ambos tests diagnósticos por su débil correlación. Se completarán los datos resultantes de los test diagnósticos de EHM a la 24 semana post tratamiento en la comunicación.

55. VALIDACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE BAVENO VI PARA EL CRIBADO ENDOSCÓPICO DE VARICES ESOFÁGICAS EN EL HOSPITAL DE LEÓN

M. Jiménez Palacios, N. Reyes Campos, G. Molina Arriero, L. Monteserín Ron, P. Linares Torres, L. Vaquero Ayala, D. Viso Vidal, C. Villar Lucas, R. Quiñones Castro, B. Álvarez Cuenllas y F. Jorquera Plaza

Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Introducción: El consenso de Baveno VI recomienda que los pacientes con rigidez hepática < 20 kPa y plaquetas > 150.000 tienen un riesgo muy bajo de presentar varices de gran tamaño y puede evitarse el cribado con gastroscopia. Hemos tratado de validar esta recomendación en nuestro centro en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada para determinar la exactitud de esta recomendación.

Métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo de todos los pacientes a los que se les realizó un FibroScan desde enero 2013 hasta abril 2016, cuya rigidez hepática media fue > 12 kPa, se recogieron los valores de plaquetas y si se había realizado gastroscopia con indicación de cribado de varices en el periodo de la realización del FibroScan.

Resultados: Se recogieron un total de 401 pacientes con valor de FibroScan compatible con F4, hombres 277 (68,6%), edad media 60,3 años, etiología viral 52,4%, rigidez hepática media 25,6 kPa. A 234 (58,4%) se les realizó gastroscopia de cribado, 83 (43,4%) presentaron varices y 12 (5,1%) varices de gran tamaño. A 40 (17,1%) de los que se les realizó gastroscopia tenían plaquetas > 150.000 y FS < 20 kPa, ninguno tuvo varices de gran tamaño. Los criterios del Baveno VI tuvieron una especificidad de 80,6% y un VPP de 93,7% para prever la ausencia de varices de gran tamaño.

Conclusiones: Aplicando las recomendaciones del Baveno VI en nuestro centro, podrían evitarse el 17,1% de las gastroscopias realizadas por cribado de varices, sin riesgo de perder varices de gran tamaño.

56. LA NGAL Y LA IL-18 URINARIAS EN LA EVALUACIÓN DEL ACUTE KIDNEY INJURY Y EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

X. Ariza^a, J. Puthumana^b, J.M. Belcher^{b,c}, I. Graupera^a, P. Ginès^a y C.R. Parikh^{b,c,d}

^aHospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August-Pi-Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona. ^bProgram of Applied Translational Research, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, EEUU. ^cSection of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, EEUU. ^dVeterans Affairs Connecticut Healthcare System, New Haven, CT, EEUU.

Introducción y objetivos: El desarrollo de Acute Kidney Injury (AKI) es una complicación habitual en los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática y condiciona su pronóstico. Las causas más frecuentes son la insuficiencia renal prerrenal, la necrosis tubular aguda (NTA) y el síndrome hepatorenal. Es fundamental determinar la etiología del cuadro, pues el tratamiento y el pronóstico difieren substancialmente. Los biomarcadores urinarios se podrían utilizar para discernir entre los pacientes con NTA y las otras causas funcionales de AKI. Por dicho motivo, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios publicados para determinar si los niveles urinarios de NGAL e IL-18 se asociaban con el desarrollo de NTA y el pronóstico en pacientes con cirrosis hepática.

Métodos: Se aplicó una estrategia de búsqueda de estudios en MEDLINE, Scopus y ISI Web of Knowledge, así como los resúmenes de los principales congresos de Hepatología y Nefrología, para hallar estudios que evaluaran la utilidad de los biomarcadores urinarios en la detección de AKI en pacientes con cirrosis hepática o que reportaran su asociación con cualquier causa de mortalidad en estos pacientes. Se incluyeron sólo aquellos biomarcadores urinarios evaluados en 3 o más estudios independientes. La búsqueda se realizó con los términos que incluyeran la combinación de biomarcadores urinarios, cirrosis hepática, NGAL e IL-18. Se calcularon las sensibilidades y las especificidades globales para cada evento clínico, así como el AUCROC, utilizando un modelo logístico bivariable.

Resultados: Se analizó los datos de 8 estudios prospectivos, que abarcaban un total de 1129 pacientes con cirrosis hepática. Los niveles urinarios de los biomarcadores discriminaron entre los pacientes con NTA y los otros tipos de insuficiencia renal, con valores de AUCROC de 0,89 para la NGAL (IC95%: 0,84-0,94) y de 0,88 para la IL-18 (IC95%: 0,79-0,97). Por otro lado, los niveles urinarios de IL-18 y NGAL identificaron los pacientes con una mayor tasa de mortalidad, con unos valores de AUCROC de 0,76 (IC95%: 0,68-0,85) y 0,76 (IC95%: 0,71-0,82), respectivamente.

Conclusiones: Esta revisión sistemática y metaanálisis demuestra que los niveles urinarios de NGAL e IL-18 en pacientes con cirrosis hepática son útiles en el diagnóstico diferencial del AKI, distinguiendo entre aquellos que presentan NTA y los que presentan otros tipos de insuficiencia renal. Asimismo, los niveles urinarios de estos biomarcadores identificaron los pacientes con una mayor tasa de mortalidad. Estos biomarcadores se pueden utilizar en el diagnóstico diferencial del AKI así como en la evaluación del pronóstico de estos pacientes.

57. LA SIMVASTATINA NO REDUCE LA TRASLOCACIÓN BACTERIANA NI LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y MESENTÉRICA EN RATAS CON CIRROSIS Y ASCITIS

M. Úbeda^{a,b}, L. Muñoz^{a,b}, L. Paule^{a,b}, R. del Campo^c, M. Álvarez-Mon^{a,b,d} y A. Albillos^{a,b,e}

^aDepartamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid. ^bCiberehd. ^cDepartamento de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. ^dDepartamento de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid. ^eDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

Introducción: Estudios clínicos recientes han mostrado el beneficio de las estatinas en la cirrosis, reduciendo el riesgo de descompensación y muerte. Se desconoce el mecanismo por el que las estatinas ejercen este beneficio. Estudios en modelos preclínicos sugieren que las estatinas, como la simvastatina (SMV), ejercen estos efectos por su capacidad para corregir la disfunción endotelial y la inflamación causada por el estímulo bacteriano en el hígado cirrótico, así como la inflamación colónica en ratones con colitis. Nuestra hipótesis postula que la SMV ejerce su efecto beneficioso en la cirrosis, atenuando la inflamación intestinal y sistémica y reduciendo la translocación bacteriana intestinal (TBI).

Objetivos: Investigar los efectos de la SMV sobre la TBI y la inflamación intestinal y sistémica en ratas con cirrosis y ascitis.

Métodos: 14 ratas con cirrosis por CCl4 y 6 controles recibieron SMV (5 mg/kg/día) o placebo (vehículo) durante 2 semanas desde la aparición de la ascitis. La TBI se determinó por cultivo de los ganglios linfáticos mesentéricos (GLM) y la carga bacteriana intestinal (CBI) por cultivo de las heces del íleon. Los parámetros de inflamación intestinal y sistémica se determinaron por citometría de flujo.

Resultados: La administración de SMV a ratas con cirrosis y ascitis no redujo ni la frecuencia de TBI (50% vs 57%) ni la CBI ($8,1 \pm 1,3$ vs $7,8 \pm 0,7$ log₁₀ ufc/g heces). El microorganismo mayoritariamente identificado fue *E. coli*. La SMV tampoco modificó la frecuencia de células del sistema inmune activadas localmente en los GLM [Thelper recientemente activadas ($10,5 \pm 6,1$ vs $7,4 \pm 4,1$), Tcitotóxicos efectoras ($33,2 \pm 9,2$ vs $35,5 \pm 8,5$), monocitos ($0,6 \pm 0,2$ vs $0,5 \pm 0,2$)] ni de las circulantes [Thelper recientemente activadas ($6,5 \pm 2,2$ vs $7,4 \pm 4,6$), Tcitotóxicos efectoras ($23,8 \pm 8,6$ vs $24,4 \pm 9,1$), monocitos inflamatorios ($21,1 \pm 10,3$ vs $21,6 \pm 9,5$)].

Conclusiones: La administración de SMV a ratas con cirrosis y ascitis no reduce la TBI, ni tampoco la inflamación mesentérica y sistémica. El mecanismo por el cual la SMV reduce la mortalidad en pacientes con cirrosis parece independiente de reducir la TBI y la inflamación intestinal.

58. LA PRESENCIA DE POLIMORFISMOS EN LOS RECEPTORES TOLL-LIKE COMPROMETE LA RESPUESTA INFLAMATORIA A LA TRASLOCACIÓN DE ANTÍGENOS BACTERIANOS EN LA CIRROSIS

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

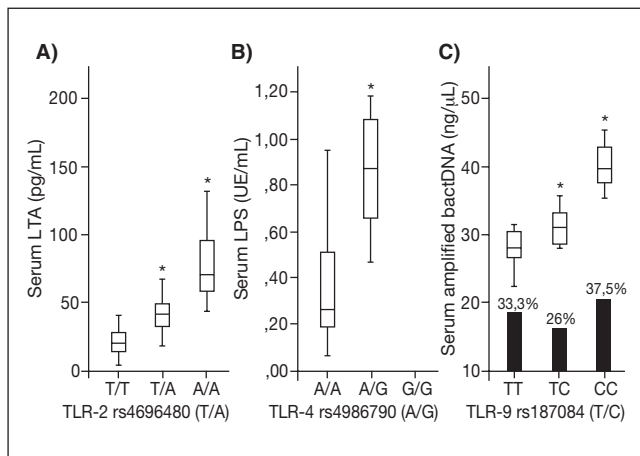
^aFundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Alicante.

^bUniversidad Miguel Hernández (UMH), Elche. ^cHospital General Universitario de Alicante, Alicante. ^dCiberEhd. ^eDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi.

Introducción: La traslocación de antígenos bacterianos es un fenómeno recurrente en la cirrosis y se asocia con complicaciones clínicas relevantes. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de los polimorfismos en los receptores toll-like (TLR) sobre la carga antigénica circulante y la respuesta inflamatoria soluble en pacientes con cirrosis.

Métodos: Pacientes con cirrosis y ascitis distribuidos por los polimorfismos TLR2 rs4696480, TLR4 rs4986790 y TLR9 rs187084. Se cuantificó ácido lipoteicoico (LTA), lipopolisacárido (LPS) y DNA bacteriano (DNAbact) en suero, así como citocinas proinflamatorias y óxido nítrico (NOx). Se realizó un estudio in vitro para evaluar la respuesta frente a los ligandos específicos de los receptores en células de pacientes portadores de las variantes.

Resultados: Se incluyeron 114 pacientes consecutivos. Las frecuencias alélicas de los polimorfismos en TLR-2, TLR-4 y TLR-9 fueron 37%, 5% y 55%, respectivamente. La pérdida de los alelos silvestres se correlacionó con un incremento significativo de LTA, LPS y



DNAbact en suero (fig.) y una disminución significativa de TNF- α , IL-6 y NOx en suero comparado con los pacientes sin polimorfismos. Se observó una correlación significativa inversa entre los niveles de LTA y DNAbact con cada uno de los marcadores inflamatorios estudiados. In vitro, el aumento en los niveles de TNF- α e IL-6 en respuesta a los ligandos TLR-específicos fue significativamente menor en pacientes portadores de las variantes frente a los genotipos salvajes. Las diferencias en respuesta a sus ligandos específicos no se reflejaron a nivel de expresión génica entre los genotipos polimórficos y los salvajes.

Conclusiones: Las variantes polimórficas estudiadas en los receptores TLR2, TLR4 y TLR9 podrían facilitar la aparición de complicaciones relacionadas con la persistencia de antígenos bacterianos en pacientes con cirrosis, y destaca el papel de estos receptores como posible diana de control inflamatorio.

59. LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA ESTÁ ASOCIADA A UNA CAPACIDAD INCREMENTADA PARA ELIMINAR SUPERÓXIDO Y PEROXINITRITO EN LINFOCITOS

A. Mangas-Losada^a, R. García-García^b, C. Giménez-Garzó^b, A. Urios^a, D. Escudero-García^c, J. Tosca^c, O. González-López^d, R. Giner-Durán^d, M.A. Serra^c, V. Felipo^b y C. Montoliu^{a,e}

^aFundación Investigación Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia. ^bLaboratorio de Neurobiología, Centro Investigación Príncipe Felipe de Valencia.

^cUnidad de Digestivo, Hospital Clínico de Valencia, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia. ^dServicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ^eDepartamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

Introducción y objetivos: Los pacientes con cirrosis hepática presentan estrés oxidativo en sangre. Hemos evaluado si los pacientes con encefalopatía hepática mínima (EHM) presentan alteraciones en células mononucleares de sangre periférica en los siguientes parámetros: a) niveles basales de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno; b) capacidad para metabolizar dichas especies; c) formación de peroxinitrito y d) reacción del peroxinitrito con moléculas biológicas.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 50 pacientes con cirrosis hepática (28 con EHM y 22 sin EHM, diagnosticados mediante el PHES) y 20 controles sanos. Se midieron los niveles de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno en diferentes poblaciones celulares sanguíneas, mediante citometría de flujo, en condiciones basales y tras la adición de generadores de superóxido o de óxido nítrico. También se midió la nitración de residuos de tirosina en las proteínas séricas mediante la técnica de Western-blot.

Resultados: En condiciones basales, los pacientes con EHM presentan niveles reducidos de superóxido y de peroxinitrito, y niveles de óxido nítrico y de peróxido de hidrógeno aumentados en las poblaciones sanguíneas estudiadas. En los pacientes sin EHM el generador de superóxido Plumbagina (Pb) induce un gran aumento del superóxido celular, un incremento moderado del peroxinitrito y reduce los niveles de óxido nítrico. En los pacientes con EHM, la Pb incrementa ligeramente el nivel de superóxido, induce un gran aumento de peroxinitrito y un ligero incremento de óxido nítrico. El generador de óxido nítrico, NOR-1, aumenta mucho menos los niveles de óxido nítrico en los pacientes con EHM con respecto a los sin EHM. Los pacientes con EHM presentan niveles incrementados en suero de marcadores de daño oxidativo: malondialdehído, 8-hidroxi-desoxiguanosina y nitrotirosina, tanto libre como unida a proteínas.

Conclusiones: La medida de los niveles basales de los radicales libres no refleja el status de estrés oxidativo de los pacientes con EHM. Los pacientes con EHM presentan una capacidad incrementada para eliminar el superóxido celular, el óxido nítrico y el peroxinitrito. La eliminación aumentada del superóxido es debida a la reacción con el óxido nítrico para formar peroxinitrito que, a su vez, debido a su gran reactividad, disminuiría sus niveles celulares al reaccionar con diversas moléculas biológicas, y sus productos de reacción contribuirían a la aparición del deterioro cognitivo en pacientes con EHM.

60. REDUCCIÓN DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL INDUCIDA POR CÉLULAS T REGULADORAS EN RATONES RAG1-DEFICIENTES CON CIRROSIS

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

^aCIBERehd, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

^bDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel

Hernández, San Juan de Alicante. ^cServicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

^dDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic, Abu Dhabi, UAE.

Introducción: Durante la cirrosis se produce un incremento en la inflamación y en la permeabilidad intestinal que facilitan los episodios de traslocación bacteriana. Las células T reguladoras (Tregs) están implicadas en la modulación de la respuesta inflamatoria. El objetivo es determinar su participación en el mantenimiento de la integridad de la barrera y la reducción de la permeabilidad intestinal.

Métodos: Se indujo cirrosis mediante administración oral de CCl4 en ratones C57Bl/6 silvestres y ratones inmunodeficientes en Rag1^{-/-}. Se aislaron por citometría de flujo células Tnaive (CD4+CD25⁻CD45RB^{hi}) y Tregs (CD4+CD25⁺CD45RB^{low}) de bazo de ratones donantes. Los ratones Rag1^{-/-} fueron inyectados intraperitonealmente con células Tnaive o células Tnaive + Tregs de los ratones donantes. Un subgrupo de ratones Rag1^{-/-} permaneció sin transferir. Dos días después de la transferencia, se administró por vía intragástrica LPS-FITC a los ratones Rag1^{-/-}. La permeabilidad intestinal fue evaluada como el porcentaje de recuperación de LPS medido por fluorimetría en sangre recogida de la vena cava dos horas después de la administración de LPS-FITC y la integridad de la barrera mediante la expresión génica de proteínas TJ-1, ocludina y claudina. La traslocación de DNA bacteriano (DNAbact) fue evaluada en ganglios linfáticos mesentéricos (GLMs) de todos los animales.

Resultados: Los ratones Rag1^{-/-} mostraron un incremento significativo en el porcentaje de recuperación de LPS-FITC comparado con ratones WT (71% vs 25%, p = 0.01). La co-transferencia de células Tnaive+Tregs en ratones Rag1^{-/-} redujo significativamente la

recuperación de LPS en comparación con los ratones Rag1-/- sin tratar (52% vs 71%, $p = 0,01$). Los niveles de expresión génica de TJP-1, claudina 1 y claudina 2 en muestras de íleon fueron significativamente superiores en animales Rag1-/- co-transferidos con células Tnaive+Tregs comparado con ratones Rag1-/- sin transferir o Rag1-/- transferidos con Tnaive. La expresión génica de claudina no mostró diferencias entre los grupos. En las muestras de colon, tan solo la expresión génica de claudina 2 fue significativamente superior en ratones Rag1-/- co-transferidos con células Tnaive+Tregs comparado con el resto de grupos. Las diferencias observadas en permeabilidad e integridad de la barrera no se correlacionaron con la evaluación histológica de los cortes de íleon y colon, sin diferencias significativas entre los tres grupos de animales y con niveles bajos de infiltración neutrofílica en algunos casos. El porcentaje de traslocación de DNA bacteriano a ganglios linfáticos mesentéricos fue mayor en los ratones Rag1-/- sin transferir en comparación con ratones Rag1-/- co-transferidos con células Tnaive+Tregs (33,3% vs 11,1%, $p = 0,01$).

Conclusiones: La población de células Treg participa en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la modulación de su permeabilidad y de los episodios de traslocación bacteriana en la cirrosis experimental.

61. IMPORTANCIA DE LA BIOIMPEDANCIA PERIFÉRICA EN CIRROSIS HEPÁTICA CON ASCITIS REFRACTARIA

G. Ontanilla Clavijo^a, J. Ampuero^{a,b}, J.M. García Ortiz^a, J. Rosell-Ferrer^c, S. Borreguero Álvarez^d y M. Romero-Gómez^a

^aUnidad de Aparato Digestivo Intercentros, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

^bInstituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla. ^cUniversitat Politècnica de Catalunya, Barcelona. ^dTalemnology S.L. Sevilla.

Introducción: La bioimpedancia eléctrica es la resistencia que oponen los tejidos al paso de una corriente alterna entre dos electrodos, relacionada con la presencia de agua extracelular de forma inversamente proporcional.

Objetivos: Determinar la utilidad de la bioimpedancia periférica en la valoración del componente hidrópico de los pacientes con cirrosis hepática con ascitis refractaria y su relación con la incidencia de complicaciones en el seguimiento.

Métodos: Estudio prospectivo, prueba de concepto, que incluyó a 14 pacientes con cirrosis hepática y ascitis refractaria en programa de paracentesis evacuadora. Analizamos características basales (demográficas, antropométricas, consumo de sal y alcohol), de la hepatopatía (etiología, tratamiento actual, edemas en miembros inferiores) y la paracentesis (volumen de líquido ascítico extraído (VLA), reposición de albumina, analítica, tensión arterial, frecuencia cardíaca). Medimos la bioimpedancia periférica con un dispositivo portátil (IVOL®), obteniendo la resistencia (R), reactancia (Xc) y ángulo de fase (PA) pre- y post-paracentesis a diferentes frecuencias (5, 10, 20, 50, 100 y 200 Hz). Se consideró también la diferencia entre las variables antes y después de la paracentesis, definida como Δ . Se recogieron las complicaciones hepáticas en el seguimiento, que fue de $5,5 \pm 2,6$ meses.

Resultados: El 90% (13/14) eran hombres, con una edad de $62,2 \pm 9,6$ años y MELD $15,2 \pm 3,9$. El 78% (11/14) tenían etiología alcohólica, 14% (2/14) VHC y 7% (1/14) VHB. El 42% (6/14) tenían hepatocarcinoma. El 28,6% (4/14) pacientes fallecieron en el seguimiento (por causa hepática), el 42,9% (6/14) sufrieron encefalopatía hepática (EH), el 28,6% (4/14) insuficiencia renal y 7,1% (1/14) PBE, HDA o SHR. El tiempo previo en programa de paracentesis evacuadora fue de 10 meses (1-56). El valor de Pa pre-paracentesis (5Hz) se asoció a la caída de TA posparacentesis ($r = 0,694$; $n = 14$; $p = 0,008$) y mostró una tendencia con la variación de FC ($r = 0,493$; $n = 13$; $p = 0,089$). El VLA correlacionó directamente con

ΔR (10 Hz) ($r = 0,722$; $n = 12$; $p = 0,008$) e inversamente con ΔPa (50 Hz) ($r = -0,639$; $n = 12$; $p = 0,025$). En pacientes sin diuréticos, el Pa pre-paracentesis (20 Hz) correlacionó con el tiempo hasta la siguiente paracentesis ($r = 0,835$; $n = 6$; $p = 0,039$). Por otro lado, la presencia de edema tisular disminuyó los valores de R pre-paracentesis (10 Hz, 20 Hz y 50 Hz) ($21,1 \pm 7,5$ vs $29,4 \pm 4,5$; $p = 0,027$). La ΔR (5 Hz) se asoció a la aparición de EH durante el seguimiento ($8,6 \pm 4,1$ vs $-0,2 \pm 5,1$; $p = 0,009$). La bioimpedancia no se asoció con la predicción de éxitos durante el seguimiento.

Conclusiones: La bioimpedancia periférica es una prueba sencilla y rápida que otorga información útil en el manejo de la paracentesis evacuadora para la ascitis refractaria. Permite predecir la caída de TA tras el procedimiento lo que podría identificar pacientes en riesgo de sufrir disfunción circulatoria posparacentesis. Además, podría determinar un subgrupo de pacientes con riesgo de encefalopatía hepática a corto plazo.

62. FACTORES CONDICIONANTES DEL DETERIORO DE MASA ÓSEA EN VARONES CIRRÓTICOS

P. Sunsundegui^a, C. Prieto-Frías^b, M. Conchillo^a, M. Payeras^a, M. Inarrairaegui^{a,c,d}, D. d'Avola^{a,c,d}, G. Frühbeck^{d,e}, J. Salvador^{d,e}, M. Rodríguez^f, J.A. Richter^f, C. Mugueta^g, M.J. Gil^g, J.I. Herrero^{a,c,d}, J. Prieto^a, B. Sangro^{a,c,d} y J. Quiroga^{a,c,d}

^aUnidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna;

^bServicio de Aparato Digestivo, Clínica Universidad de Navarra,

Pamplona. ^cCiberEHD. ^dIdisna. ^eServicio de Endocrinología y

Nutrición; ^fServicio de Medicina Nuclear; ^gServicio de Bioquímica

Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: La génesis de la osteoporosis en la cirrosis se ha estudiado principalmente en mujeres con enfermedades no colestáticas. Sin embargo, la osteoporosis en cirróticos varones, la participación de factores metabólicos y de hormonas relacionadas con el metabolismo intermediario no han sido evaluadas.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de osteoporosis en varones cirróticos e identificar su relación con el estadio clínico, composición corporal, metabolismo energético y hormonas potencialmente implicadas en su génesis.

Métodos: Se evaluaron 39 pacientes cirróticos varones con una edad media de $55,2 \pm 9,4$ años, y con cirrosis alcohólica (46,2%), viral (35,8%) y otras (18%). Los pacientes tuvieron una puntuación media de Child-Pugh de $7,6 \pm 1,9$ y MELD de $15,2 \pm 5,4$ puntos. Se utilizó un grupo control de 9 varones sanos de similar edad. Las determinaciones bioquímicas se realizaron mediante técnicas estándar. El gasto energético basal (GEB) se calculó mediante calorimetría indirecta y se expresó en porcentaje del gasto teórico (GEB%t). La composición corporal y densidad ósea se evaluaron mediante DEXA. Se diagnosticó osteoporosis con un valor de T-Score $< -2,5$ DE en fémur y/o columna lumbar y se compararon los pacientes cirróticos con y sin osteoporosis. Se usaron para comparaciones de medias los test de t de Student o U de Mann-Whitney, para correlaciones los coeficientes de Pearson y de Spearman, y el análisis multivariado se realizó mediante regresión lineal múltiple.

Resultados: El 33% de pacientes mostró osteoporosis (0% en controles). En comparación con los controles, los pacientes cirróticos mostraron valores significativamente más bajos de densidad mineral ósea, PTH, IGF-I, IGFBP3, albúmina y tiempo de protrombina y valores significativamente más altos de bilirrubina total, HOMA-IR, prolactina y GEB%t. La comparación entre cirróticos con y sin osteoporosis (13 y 26 pacientes respectivamente) mostró ausencia de diferencias significativas en Child-Pugh, MELD y composición corporal. Los pacientes con osteoporosis mostraron valores significativamente más altos de GEB%t ($127,4 \pm 13,3$ vs $116,5 \pm 14,1$; $p = 0,026$), insulina ($22,2 \pm 13,1$ vs $13,4 \pm 7,1$ $\mu\text{U/mL}$; $p = 0,011$), HOMA-IR ($6,0 \pm 4,1$ vs $3,2 \pm 1,54$ mg/dLxmU/L ; $p = 0,006$), y tendencia

a hiperprolactinemia ($29,8 \pm 24,84$ vs $16 \pm 9,05$ ng/mL; $p = 0,082$), y valores significativamente más bajos de testosterona ($3,44 \pm 2,9$ vs $6,45 \pm 3,1$ ng/mL; $p = 0,006$). El análisis multivariado mostró una asociación significativa e independiente entre T-Score y el GEB%, la testosterona y la prolactina.

Conclusiones: Los resultados sugieren que una situación hipermetabólica, el hipogonadismo y la hiperprolactinemia pue en participar en la génesis de osteoporosis en pacientes cirróticos varones, además de los factores clásicos identificados en enfermedades colestásicas.

63. LA INFLAMACIÓN INTESTINAL DAÑA LA FUNCIÓN DE LA BARRERA DEL INTESTINO EN RATAS CON CIRROSIS Y ASCITIS: PAPEL DE LA FLORA BACTERIANA COMENSAL

L. Muñoz^{a,b}, M.J. Borrero^{a,b}, M. Úbeda^{a,b}, L. Paule^{a,b}, M. Lario^c, D. Díaz^{a,b,d}, E. Conde^e, M. Rodríguez-Serrano^e, A.M. Sánchez-Díaz^f, R. del Campo^g, O. Pastor^g, L. García-Bermejo^e, M. Álvarez-Mon^{a,b,d} y A. Albillos^{a,b,h}

^aDepartamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd),

^cLaboratorio del Desarrollo del Sistema Linfohematopoyético Humano, Departamento de Biología Celular e Inmunología, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Madrid.

^dServicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

^eUnidad de Biomarcadores y Dianas Terapéuticas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. ^fServicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^gServicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. ^hServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

Introducción: El daño en la integridad de la barrera y el aumento de permeabilidad intestinal son fundamentales en la patogenia de la traslocación bacteriana (TB) en cirrosis. Un mecanismo que pudiera contribuir al daño epitelial es la inflamación de la pared intestinal, cuya caracterización y consecuencias funcionales apenas se han estudiado en cirrosis.

Objetivos: Investigar en ratas cirróticas en diferentes estadios: i) la presencia de inflamación intestinal, ii) sus consecuencias en la función de barrera intestinal y iii) el papel que en su patogenia desempeña la flora intestinal.

Métodos: Analizamos los linfocitos intraepiteliales y de lamina propia (IELs y LPLs) y su capacidad para producir citoquinas (citometría de flujo, qRT-PCR e inmunofluorescencia), la TB (cultivo de ganglios mesentéricos), la permeabilidad (albúmina en heces) y uniones intercelulares ZO-1 y e-cadherina intestinales (inmunofluorescencia e inmunohistoquímica), y la flora comensal del íleon (cultivo microbiológico, qRT-PCR y pirosecuenciación). Estos parámetros los estudiamos en ratas cirróticas pre-ascíticas (ASC-), ascíticas (ASC+) y controles, así como en ratas ASC+ tras descontaminación intestinal con antibióticos.

Resultados: Las ratas cirróticas presentan cambios en la arquitectura de la mucosa e inflamación intestinal, que se agrava con la progresión de la cirrosis. El intestino de las ratas cirróticas ASC- muestra pocos cambios estructurales y funcionales, pero sí reclutamiento significativo de IELs, indicativo de inflamación intestinal previa al desarrollo de ascitis. Las ratas cirróticas ASC+ presentan numerosas alteraciones en la barrera intestinal, incluyendo desorganización de ZO-1 y e-cadherina, elevada pérdida fecal de albúmina (ASC+: $15,2 \pm 6$; ASC-: $8,0 \pm 2$; C: $9,3 \pm 2$ ng/mg heces; $p < 0,05$), sobrecrecimiento bacteriano ($6,9 \pm 0,2$; $6,0 \pm 0,1$; $5,4 \pm 1,1$ CFU/g

heces) y disbiosis (elevado % de *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Deferribacteres*, y reducido de *Firmicutes* y *Candidatus* S en comparación con controles). Las ratas ASC+ presentan intensa inflamación intestinal, fundamentalmente en LPLs, caracterizada por marcada infiltración de linfocitos Tc y Th productores de IFN γ , linfocitos B activados y Treg y reducido porcentaje de LPLs Th17. La infiltración intestinal por LPLs innatos (T $\gamma\delta$ y NK) también fue muy intensa en ratas ASC+. Además, encontramos correlación directa entre disbiosis (*Clostridium* XIVa) e inflamación intestinal (% LPLs Treg) ($r = 0,69$; $p = 0,02$), y entre la elevada permeabilidad (albúmina fecal) e inflamación intestinal (% LPLs Tc IFN γ) ($r = 0,65$; $p = 0,00$) en ratas ASC+. La inflamación intestinal fue más intensa en ratas ASC+ con TB y mejoró tras la descontaminación intestinal.

Conclusiones: La inflamación intestinal está presente en la cirrosis, especialmente en su fase avanzada, es dirigida por la flora bacteriana comensal, empeora la función de barrera del intestino y puede contribuir a la elevada tasa de TB característica de esta enfermedad.

64. EFECTO DE *B. PSEUDOCATENULATUM* CECT7765 EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DE RATAS CON LIGADURA DEL CONDUCTO BILIAR

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

^aCIBERehd, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

^bInstituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante. ^cDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, UAE. ^dLerner School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, EEUU. ^eDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante.

Introducción y objetivos: La modificación del ecosistema intestinal es una estrategia potencial para el tratamiento de las enfermedades hepáticas y sus complicaciones. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT7765 mejora la homeostasis intestinal, reduce la traslocación bacteriana y disminuye la inflamación en un modelo de cirrosis inducida por CCl4 en ratón. Nuestro objetivo fue analizar la composición de la microbiota intestinal en ratas con ligadura del conducto biliar común (BDL), tratadas o no con *B. pseudocatenulatum* CECT7765.

Métodos: Se indujo daño hepático en ratas Sprague-Dawley mediante BDL durante 4 semanas. La semana previa a la laparotomía, las ratas recibieron *B. pseudocatenulatum* CECT7765 (10^9 cfu/día) o placebo mediante sonda intragástrica. Se determinó la composición de la microbiota en íleon mediante pirosecuenciación.

Resultados: La ligadura del conducto biliar aumentó el número de bacterias luminales en ratas operadas en comparación con el grupo control ($p = 0,05$). *B. pseudocatenulatum* CECT7765 redujo significativamente este número comparado con el grupo BDL con placebo ($p = 0,02$) y el control ($p = 0,01$) (fig.). El incremento de las bacterias luminales en ratas BDL con placebo se debió a un aumento significativo del filum Firmicutes (específicamente los miembros del género *Butyricoccus*, *Clostridium* XI, *Clostridium* XIVa, *Dorea*, *Sporobacter*, *Roseburia* y *Ruminococcus*) en comparación con el control y las ratas BDL tratadas con la bifidobacteria. La riqueza de especies microbianas, estimado por los índices Chao1, Shannon y Simpson evidenció una mayor diversidad en la microbiota intestinal del grupo BDL en comparación con el grupo control ($p = 0,04$) (fig.). La administración de *B. pseudocatenulatum* CECT7765 disminuyó la diversidad microbiana en comparación con las ratas con placebo ($p = 0,05$).

Conclusiones: La administración de *B. pseudocatenulatum* CECT7765 puede colaborar en la prevención del sobrecrecimiento bacteriano intestinal en la cirrosis experimental.

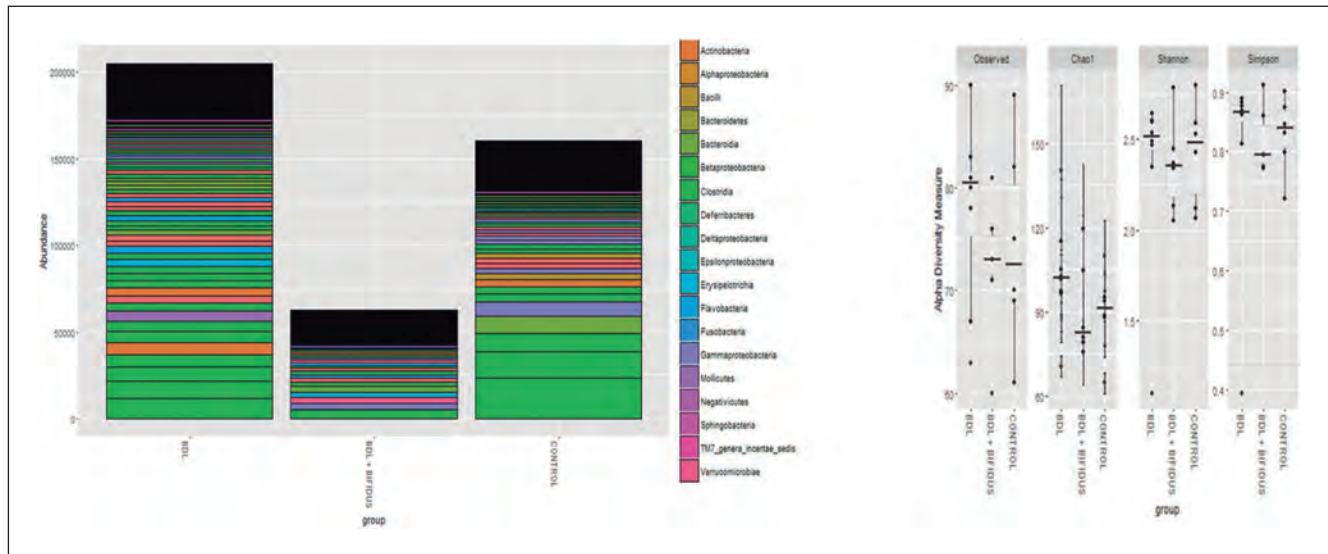


Figura. A) Composición microbiana relativa intestinal de los animales incluidos en el estudio. B) Alfa-diversidad, estimada por los índices Chao1, Shannon y Simpson.

Enfermedad hepática por depósito de grasa

65. EL ANTIRRETROVIRAL RILPIVIRINA REDUCE EL DAÑO HEPÁTICO EN UN MODELO NUTRICIONAL DE EHGA A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DEL EJE IL6/IL22-STAT3-P53 EN CÉLULAS ESTRELLADAS

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

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

Introducción: Rilpivirina (RPV) es inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido ampliamente utilizado en la terapia anti-VIH, cuyo perfil de seguridad no revela toxicidad hepática relevante. La EHGA y sus complicaciones clínicas directas, esteatohepatitis y fibrosis, afectan en mayor grado a los pacientes con VIH tanto por el efecto directo del virus como del tratamiento anti-retroviral. Uno de los principales procesos implicados en esta patología es la fibrogenesis, la cual se inicia por la activación de las células estrelladas hepáticas (CEHs) en respuesta a estímulos inflamatorios crónicos. El control de la activación de estas células es, por tanto, fundamental en la hepatoprotección, y se ha descrito que el factor transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3) juega un papel clave en este proceso induciendo senescencia en las CEHs en respuesta a diversas citoquinas como la IL-6 o la IL-22.

Objetivos: Describir el efecto de RPV sobre la aparición y progresión de la EHGA.

Métodos: Se utilizó un modelo nutricional crónico de EHGA en ratones C57BL/6 tratados diariamente con RPV a dosis clínicamente relevantes. Se utilizaron técnicas histológicas (hematoxilina-eosina y Sirius-Red), bioquímicas (MPO) y moleculares (qPCR y Western-Blot) para describir el efecto de RPV sobre el desarrollo de la patología y los mecanismos moleculares implicados en dicho efecto.

Resultados: Respecto a la esteatosis, RPV redujo significativamente tanto la infiltración grasa en el hígado como la síntesis proteica de adipofilina y PPAR γ , aumentando a su vez la expresión

génica del receptor 1 de adiponectina (AdipoR1) y de la lipasa PN-PLA3. También se observó una clara disminución de la fibrogenesis, reduciéndose la deposición hepática de colágeno y la expresión génica de diversos marcadores pro-fibrogénicos (Col1A1, α SMA, TIMP-1, MMP-2 y PAI-1). Por lo que respecta a la inflamación, RPV redujo tanto la actividad enzimática de la MPO como la expresión de marcadores de macrófagos (F4/80) y citoquinas inflamatorias clásicas (TNF α o IL-1 β). La disminución de la expresión génica y síntesis proteica de NLRP3 y caspasa-1 sugieren que este efecto anti-inflamatorio es dependiente del inflamasoma NLRP3. La exploración mecanística (tanto a nivel génico como proteico) reveló la implicación de STAT-3 en el efecto hepatoprotector observado, en respuesta al aumento de expresión de las citoquinas IL-6 y IL-22 (a través de sus receptores hepáticos específicos IL-22R1 y IL-10R2), que concluyó además en un aumento marcado de la expresión génica de SOCS-3 y p53.

Conclusiones: Estos datos sugieren que RPV induce senescencia en CEHs a través del eje IL-22/IL-6-STAT-3-SOCS-3-p53 y, como consecuencia, presenta un potencial hepatoprotector no descrito previamente que puede resultar de gran interés en el establecimiento de pautas combinadas en pacientes VIH con especial susceptibilidad hepática.

66. EFECTO MODULADOR DE LA QUERCETINA SOBRE LA DISBIOSIS INTESTINAL EN UN MODELO ANIMAL DE NAFLD ASOCIADA A OBESIDAD

D. Porras^a, M.V. García-Mediavilla^{a,b}, E. Nistal^a, S. Martínez-Flórez^a, S. Pisonero-Vaquero^a, F. Jorquera^{b,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, León.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades

Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cDepartamento de

Gastroenterología, Complejo Asistencial Universitario de León,

León. ^dUnidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe,

Valencia.

Introducción: La microbiota intestinal está relacionada con obesidad, síndrome metabólico y con la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). Recientemente se ha sugerido que la quercetina puede actuar como un potencial agente te-

rapéutico en la NAFLD gracias a su capacidad prebiótica, modulando la composición de la microbiota intestinal.

Objetivos: Investigar, en un modelo in vivo de NAFLD, el efecto beneficioso del tratamiento con quercetina sobre la disbiosis, la disfunción de la barrera intestinal y la alteración del eje intestino-hígado inducido por una dieta rica en grasa (HFD).

Métodos: Las comunidades bacterianas fueron identificadas por pirosecuenciación del ARNr 16S a partir de las muestras cecales de ratones C57BL/6J alimentados con HFD suplementada con o sin quercetina durante 16 semanas. Se cuantificó la activación de la vía de señalización *toll-like receptor* 4 (TLR-4)-NF- κ B, la activación del inflammasoma, la inducción de estrés de retículo endoplásmico, así como la disfunción de la barrera intestinal.

Resultados: Los estudios de metagenómica revelaron diferencias a nivel de filo, clase y género entre los ratones HFD y los control, asociándose a la HFD a disbiosis caracterizada por un incremento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, de las bacterias Gram-negativo y una menor concentración del contenido total de bacterias. La quercetina fue capaz de modular dicha disbiosis. A nivel de género se observó un incremento significativo del género *Helicobacter* asociado a HFD, revirtiéndose tras el tratamiento con quercetina. La severidad de NAFLD en respuesta a la dieta se relacionó con la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* y con la concentración total de bacterias, indicativo de un fenotipo metabólico dependiente de la microbiota intestinal. La disbiosis inducida por HFD se asoció con endotoxemia y disfunción de la barrera intestinal (claudina 1: -59%), provocando la activación de la vía de señalización de TLR-4-NF- κ B (p65 nuclear: +112% y p65 citosólico: -33%), acompañada por la activación del inflammasoma (NLRP3: +37% y caspasa 1: +64%) e inducción de estrés de retículo endoplásmico (GRP78: +78% y CHOP: +101%), respecto a control. El tratamiento con quercetina restauró la barrera intestinal (claudina 1: +143%), redujo significativamente la activación de NF- κ B (p65 nuclear: -47% y p65 citosólico: +24%), inhibió la sobreexpresión de los componentes del inflammasoma (NLRP3: -48% y caspasa 1: -40%) y de los marcadores de estrés de retículo (GRP78: -37% y CHOP: -21%).

Conclusiones: La quercetina es capaz de modular la microbiota intestinal, bloqueando los mecanismos derivados de la disbiosis asociada a NAFLD, mediante una respuesta integrada que involucra sus capacidades antioxidante, antiinflamatoria y prebiótica.

Financiado por BFU2013-48141-R, LEU35U13, LE063U16 (Junta de Castilla y León y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)) y GRS 1428/A/16. CIBERhd está financiado por el ISCIII.

67. DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DEL HÍGADO GRASO MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS: CORRELACIÓN ENTRE UNA NUEVA HUELLA LIPIDÓMICA EN SUERO Y LA CANTIDAD DE GRASA HEPÁTICA MEDIDA POR RESONANCIA MAGNÉTICA Y POR MÉTODOS BIOQUÍMICOS

R. Jiménez-Agüero^a, E. Arretxe^b, I. Martínez-Arranz^b, L. Bujanda^{a,c}, J. Arribas^b, B. Lanza^b, M.J. Pareja-Megía^d, M. Romero-Gómez^{c,e}, C. Alonso^b, M.J. Perugorria^{a,c,f}, E. Eizaguirre^a, M. Krawczyk^f, F. Lammert^f, A. Castro^b y J.M. Banales^{a,c,g}

^aDepartamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Bionostia, Hospital Universitario de Donostia (HUD), Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián. ^bOWL, Derio, Bizkaia. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas (CIBERhd), Barcelona. ^dComplejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva. ^eUnidad de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, Sevilla. ^fDepartamento de Medicina II, Universidad de Saarland, Homburg, Alemania. ^gIKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao.

Introducción: La biopsia hepática ha sido la técnica de referencia para el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y la estimación semicuantitativa de la esteatosis. Sin embargo, ésta se ha visto recientemente superada por diversas técnicas no invasivas. Así, estudios previos [Jiménez-Agüero et al. BMC Medicine 2014;12:137] han demostraron que un método de imagen basado en resonancia magnética (multiEco MRI) correlaciona con la medida bioquímica de concentración de triglicéridos en hígado. Además, el abordaje lipidómico utilizado en OWLiver Care® permite discriminar entre hígado normal y EHGNA con una seguridad diagnóstica > 0,90.

Objetivos: Determinación de una huella lipidómica en suero que correlacione con los valores de fracción grasa hepática obtenidos por multi-eco MRI, y por tanto con la concentración de triglicéridos en hígado, mejorando el diagnóstico de EHGNA por métodos no invasivos.

Métodos: Se incluyeron 114 pacientes obesos (IMC > 35). El grado de esteatosis se estimó por biopsia hepática, mientras que la medida de concentración hepática de triglicéridos (mg de triglicéridos/g de tejido hepático) se determinó por el método Folch [Folch J, et al. J Biol Chem 1957;226:497-509]. La cantidad de grasa en hígado también se determinó por multi-eco MRI. El estudio lipidómico se realizó por cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS) de los extractos de metanol y cloroformo/metanol del suero, recogido en la misma fecha de la biopsia y de la determinación del MRI del paciente. Adicionalmente se aplicó el test no invasivo de diagnóstico OWLiver Care® (ROC = 0,90; sensibilidad = 0,98; especificidad = 0,78). Estadística: La determinación de una huella lipidómica con alto grado de correlación con los valores de MRI se calculó mediante un modelo de regresión lineal (método forward de selección de variables).

Resultados: Existe una huella lipidómica específica en suero, compuesta por 11 metabolitos (9 fosfolípidos y 2 triglicéridos), que correlaciona específicamente con la fracción grasa hepática medida por multi-Eco MRI ($r = 0,8145$; $p < 0,0001$), con la concentración hepática de triglicéridos (valor Folch) ($r = 0,6879$; $p < 0,0001$) y con el grado de esteatosis (estimado por biopsia). La aplicación del método no invasivo de diagnóstico de EHGNA OWLiver Care® a estos pacientes dio lugar a una curva ROC = 0,83, validando el test en una cohorte independiente.

Conclusiones: La nueva huella lipidómica encontrada correlaciona con la cantidad de grasa hepática determinada por MRI y con la concentración hepática de triglicéridos. Este conjunto de nuevos biomarcadores permite monitorizar los niveles de esteatosis en pacientes obesos mediante un análisis de sangre.

68. LOS POLIMORFISMOS DEL GEN FTO RS1421085 T > C Y RS1558902 T > A CONFIEREN UN RIESGO AUMENTADO DE INFLAMACIÓN LOBULILLAR EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO GRASO NO ALCOHÓLICA NO ASOCIADO A OBESIDAD

M.T. Arias-Loste^{a,b}, R. Gallego-Durán^{a,c}, C. Alonso-Martín^b, M. Santibáñez^d, P. Iruzubietta^b, C. Santa Cruz^b, A. Estébanez^b, J. Abad^{a,e}, E. Fábrega^b, J.L. Calleja^{a,e}, R.J. Andrade^{a,f}, C. García-Monzón^{a,g}, M. Romero-Gómez^{a,c} y J. Crespo^{a,b}

^aGrupo HEPAMET. ^bServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. ^cUCM Enfermedades Digestivas y CIBEREHD, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla. ^dUniversidad de Cantabria-IDIVAL, Santander. ^eServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ^fUnidad de Aparato Digestivo y CIBEREHD, Hospital

Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga. ⁹Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de la Princesa. Madrid.

Introducción y objetivos: La repercusión funcional del polimorfismo FTO rs1421085 T > C sobre la regulación de la termogénesis en el adipocito ha sido descrita recientemente. Su implicación en el desarrollo y gravedad de la enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) no ha sido todavía evaluada. Los objetivos de este estudio son: 1. Comparar la prevalencia de la variante rs1421085 del gen FTO en un grupo de pacientes con diagnóstico de EHDG y en un grupo de voluntarios sanos. 2. Evaluar la asociación entre este genotipo y la gravedad de la lesión histológica en EHDG.

Métodos: 1. Estudio multicéntrico de casos-contróles incluyendo 487 voluntarios sanos y 408 pacientes con EHDG, cuyo diagnóstico se ha realizado en práctica clínica habitual mediante criterios clínicos, radiológicos o histológicos. 2. Estudio transversal incluyendo únicamente pacientes EHDG con confirmación histológica. La presencia del polimorfismo FTO rs1421085, junto con los polimorfismos rs9930506 y rs1558902 también asociados previamente con el desarrollo de obesidad se evaluó mediante análisis de discriminación alélica a través de RT-PCR con sonda Taqman.

Resultados: A pesar de que la distribución genotípica de los 3 SNPs estudiados no fue diferente entre los sujetos con EHDG y los controles sanos, si hemos encontrado un riesgo incrementado de inflamación lobulillar en aquellos pacientes homocigotos para los alelos de riesgo de los SNPs rs1421085 y rs1558902, independientemente de la edad, sexo, IMC o presencia concomitante de hipertensión arterial o diabetes tipo 2 (OR ajustada [IC95%] para: rs1421085 genotipo C/C 2,51 [1,21-5,21]; p = 0,013 y rs1558902 genotipo A/A 2,39 [1,15-4,99]; p = 0,020). De manera interesante, este riesgo se hace especialmente significativo en el subgrupo de pacientes con EHDG y un IMC inferior a 25 kg/cm² (n = 42), siendo también independiente de edad, sexo o rasgos del síndrome metabólico (OR ajustada [95% CI] para: rs1421085 genotipo C/C 31,40 [1,81-545,82]; p = 0,018 y rs1558902 genotipo A/A 32,09 [1,84-561,03]; p = 0,018).

Conclusiones: La presencia del haplotipo de riesgo asociado a los SNPs del gen FTO rs1421085 y rs1558902 confieren un riesgo incrementado de inflamación lobulillar en los pacientes con EHDG, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo para este tipo de lesión y de manera muy interesante en los enfermos con normopeso. Es especialmente relevante la asociación con el SNP rs1421085 con repercusión funcional descrita, dado que la reducción en la capacidad de termogénesis mitocondrial asociada a este SNP podría jugar un papel relevante en el desarrollo y gravedad de la EHDG, y especialmente, en la no asociada a obesidad.

69. SERUM VITAMIN D CORRELATES INVERSELY WITH HEPATIC VITAMIN D RECEPTOR LEVELS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE PATIENTS: RELATIONSHIP WITH HISTOLOGICAL SEVERITY AND ENDOCRINE CO-MORBIDITIES

E. del Pozo-Maroto^a, A. González-Rodríguez^a, J. Rodríguez de Cía^a, A. Casado-Collado^b, J. Vargas-Castrillón^a, A. Sáez^a, M.E. Miquilena-Colina^a, O. Lo Iacono^c, R. Jover^d and C. García-Monzón^a

^aLiver Research Unit, Santa Cristina University Hospital, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. ^bLiver Research Unit, Santa Cristina University Hospital, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid.

^cGastroenterology Unit, Hospital del Tajo, Aranjuez.

^dExperimental Hepatology Unit, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

Introduction and objectives: In order to evaluate the impact of different endocrine disorders as risk factors, either alone or in combination, for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression, we aimed to determine both serum vitamin D and hepatic vitamin D receptor levels as well as serum thyroid hormones and gonadotropin concentrations in NAFLD patients.

Methods: Serum vitamin 25-OH-D3 (VD), thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone concentrations along with hepatic vitamin D receptor mRNA levels were quantified by chemiluminescent immunoassays and real-time PCR, respectively, in 99 patients with biopsy-proven NAFLD: 19 non-alcoholic steatohepatitis (NASH), 80 non-alcoholic fatty liver (NAFL) and 89 subjects with histologically normal liver (NL). Vitamin D deficiency (VDD), hypothyroidism and hypogonadotropic hypogonadism were diagnosed by using standard criteria. Pearson's r test was used to assess correlations between serum VD and hepatic VD receptor (VDR) mRNA levels. Logistic regression was used to investigate the association of endocrine disorders, either alone or in combination, with the presence of NAFLD and individual histological features of NAFLD.

Results: A high prevalence of VDD was found in our study population, but no significant differences were observed between NL subjects (64%) and NAFLD patients (70%). Since we had previously shown that hepatic VDR mRNA levels were significantly higher in NAFLD patients, largely in those with NAFL, than in NL subjects (Bozic et al, J Hepatol. 2016), we wanted to explore the potential relationship between serum VD and hepatic VDR mRNA levels. Interestingly, serum VD concentrations correlated inversely with hepatic VDR mRNA levels only in patients with NAFL (r = -0.570, p = 0.003) but not in those with NASH (r = 0.067, p = 0.865). In contrast, a positive correlation was found between serum VD concentrations and hepatic VDR mRNA levels in NL subjects (r = 0.570, p = 0.033). Moreover, considering the entire study cohort, serum VD correlated inversely with serum triglyceride concentrations (r = -0.210, p = 0.004) whereas a positive correlation was observed between hepatic VDR levels and serum total cholesterol (r = 0.300, p = 0.01). On the other hand, prevalence of hypothyroidism was higher in NAFLD patients (9.1%) than in NL subjects (5.9%) but without statistical significance. Hypogonadism was not detected in the whole study population. By logistic regression analysis, neither VDD nor hypothyroidism, alone or in combination, were associated with higher risk for NAFLD.

Conclusions: A significant inverse association between circulating VD and hepatic VDR exists in NAFL patients but not in those with NASH, suggesting a potential pathogenic role for VD at early stages of NAFLD. The presence of either VDD or hypothyroidism, or both, do not increase the risk for NAFLD.

70. EVALUACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ DE FIBROSIS ASOCIADA A HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO MEDIANTE ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN ATENCIÓN PRIMARIA. RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO

R. Hernández^a, N. Fabrellas^b, E. Solà^{c,d,e}, A. Corduras^a, P. Ramos^c, I. Graupera^{c,d,e}, N. Martín^a, T. Graells^a, C. Simón^a, I. Duaso^a, M. García^a, A. Larrañaga^a, A. Pérez^a, C. Solé^{c,d}, P. Huelin^c, R. Moreira^{c,d}, G. de Prada^c y P. Ginès^{b,c,d,e}

^aCAP La Marina, Institut Català de la Salut, Barcelona. ^bFacultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^cServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ^dIDIBAPS, Barcelona. ^eCIBERehd.

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA) es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica y su incidencia está aumentando paralelamente a la

epidemia de la diabetes y obesidad. Los centros de atención primaria son un lugar ideal para identificar de manera precoz a los pacientes con fibrosis por HGNA.

Objetivos: Evaluar si la identificación de fibrosis mediante elastografía hepática (transient elastography, TE) en pacientes con factores de riesgo para HGNA es una estrategia útil para la identificación precoz de pacientes con fibrosis significativa en centros de atención primaria.

Métodos: Se identificó de forma aleatoria pacientes con factores de riesgo para desarrollar HGNA, incluyendo diabetes, obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico, de entre todas las personas asignadas a un centro de atención primaria de Barcelona. También se evaluó un grupo de sujetos sin factores de riesgo como grupo control. Se estimó la fibrosis y esteatosis hepática por medio de la medición de la rigidez hepática (liver stiffness measurement, LSM) y el parámetro de atenuación controlada (CAP) respectivamente, mediante la realización de una elastografía hepática (TE, Fibroscan®) por una enfermera entrenada. Los puntos de corte utilizados para definir fibrosis significativa fueron de 7 y 6,2 KPa para las sondas M y XL respectivamente. Los pacientes con LSM elevado fueron derivados a una consulta de hepatología para su evaluación.

Resultados: De los 171 pacientes con factores de riesgo incluidos, 25 (14%) presentaron niveles elevados de LSM en comparación con sólo 1 (1%) del grupo control de 76 sujetos ($p = 0,001$). Los pacientes con LSM aumentado presentaron mayor esteatosis reflejada por valores de CAP significativamente más altos con respecto a los pacientes con LSM normal (310 ± 78 vs 253 ± 59 ; $p = 0,001$). De entre los pacientes con factores de riesgo, los que presentaron LSM aumentado tenían mayor frecuencia de diabetes y obesidad y valores más altos de glucosa, triglicéridos y alanina aminotransferasa en comparación con los pacientes con LSM normal. En cambio, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo o frecuencia de dislipemia o hipertensión arterial entre los pacientes con y sin LSM elevado. Casi un tercio de los pacientes (27%) con obesidad asociada a diabetes presentaron LSM elevado. En el análisis multivariado, los valores de CAP y glucosa fueron factores predictivos independientes de LSM aumentado. A seis pacientes con LSM elevado (23%) se les realizó una biopsia hepática y se confirmó la presencia de fibrosis en 3 de ellos (F1, F3 y F4, respectivamente), mientras que los 3 restantes presentaban esteatosis sin fibrosis.

Conclusiones: La realización de una elastografía hepática transitoria en pacientes con factores de riesgo de enfermedad por HGNA es una estrategia útil para la identificación precoz de pacientes con fibrosis hepática significativa en centros de atención primaria.

71. EFECTO DE LAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE CERIO (CeO2NPS) EN RATAS CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA POR DIETA DEFICIENTE EN METIONINA COLINA

S. Carvajal^a, D. Oró^a, G. Fernández-Varo^{a,b}, M. Perramón^a, L. Oller^a, G. Casals^a, B. González de la Presa^a, V. Puentes^c y W. Jiménez^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

^bDepartamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^cInstitut Català de Nanociència i Nanotecnologia (ICN2), Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Institut Català de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se caracteriza por la acumulación de triglicéridos en el hígado y puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA),

fibrosis, cirrosis y eventualmente carcinoma hepatocelular. El estrés oxidativo y la inflamación son esenciales en la progresión de la EHGNA a EHNA. En ese sentido, las nanopartículas de óxido de cerio (CeO2NPs) actúan como antioxidantes al secuestrar radicales libres y tienen capacidad antiinflamatoria. Recientemente hemos demostrado que las CeO2NPs reducen la esteatosis, la hipertensión portal y la inflamación en ratas con fibrosis hepática (Oró et al, J Hepatol.).

Objetivos: Determinar el efecto de las CeO2NPs sobre la esteatosis, el estrés oxidativo y la inflamación en un modelo experimental de EHNA en rata.

Métodos: Los efectos de las CeO2NPs fueron analizados en ratas sometidas a dieta deficiente en metionina colina (DDMC) durante 6 semanas, que recibieron CeO2NP (0,1 mg/kg, $n = 8$) o vehículo ($n = 7$) dos veces por semana durante la 3ª y 4ª semana de la dieta. Tras sacrificar a los animales se recogió hígado y suero. Se analizaron los parámetros bioquímicos de función hepática en suero, se cuantificó en hígado el contenido graso mediante tinción con hematoxilina-eosina y el infiltrado macrofágico mediante inmunohistoquímica con CD68 en cortes de hígado parafinado. A continuación se analizó la expresión en hígado de genes relacionados con el metabolismo de especies reactivas del oxígeno y los mecanismos de la esteatosis hepática no alcohólica mediante arrays.

Resultados: El análisis histológico de los hígados mostró una elevada acumulación de lípidos y la existencia de infiltrado inflamatorio en el tejido hepático en las ratas sometidas a DDMC. Asimismo se detectó un aumento de las transaminasas y una disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos en suero. Estos resultados propios del modelo experimental DDMC confirmaron el desarrollo de EHNA en estos animales. El tratamiento con CeO2NPs en las ratas DDMC redujo significativamente la esteatosis en comparación con las ratas que recibieron vehículo, tanto en el contenido lipídico ($48,91 \pm 3,61$ vs $42,67 \pm 5,75$; $p < 0,001$) como en el tamaño de las vesículas lipídicas ($0,022 \pm 0,002$ vs $0,020 \pm 0,003$, $p < 0,001$). Los hígados de las ratas DDMC mostraron alteraciones en la expresión de genes implicados en la respuesta a estrés oxidativo y el metabolismo en hígado graso, y el tratamiento con CeO2NPs atenuó de forma significativa el efecto provocado por la DDMC en la expresión de catalasa, Hba1, PPAR, y IL1 al comparar con vehículo.

Conclusiones: La administración de CeO2NPs a ratas con EHNA por DDMC atenúa la esteatosis hepática, disminuye la intensidad de la respuesta inflamatoria, y revierte parcialmente la expresión de genes clave en el metabolismo lipídico y la respuesta a estrés oxidativo. Estos resultados indican que las CeO2NPs muestran actividad terapéutica en el modelo experimental de EHNA.

72. ASPECTOS CLÍNICOS Y CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2

R. Aller^{a,b}, S. Gómez^a, C. Tafur^a, N. Mora^a, B. Antolín^a, D. Primo^b, G. Redondo^a, M.C. García^a, S. Lorenzo^a, J.M. González^a y D.A. de Luis^{a,b}

^aHospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ^bInstituto de Endocrinología y Nutrición.

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la manifestación hepática del síndrome metabólico. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) juega un papel importante en la patogénesis y evolución de la EHGNA y se incluye en la mayoría de los índices no invasivos predictivos para esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y fibrosis avanzada. El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar y comparar las características clínicas, de laboratorio y hallazgos histopatológicos entre los pacientes con EHGNA, con y sin DM2.

Métodos: En este estudio transversal prospectivo se evaluaron variables clínicas, bioquímicas e histológicas de 217 pacientes con EHNA diagnosticados mediante biopsia hepática (clasificados según el score de Kleiner) y tras excluir otras causas de hepatopatía. Analizamos y comparamos estas variables en pacientes con y sin DM2.

Resultados: De los 217 pacientes del estudio, 47,5% eran mujeres, edad $43,8 \pm 11,5$ años, 128 pacientes (58,9%) eran hipertensos, 36 (16,5%) tenían DM2 y 30 (13,8%) ambas comorbilidades, hipertensión y DM2. La media del índice de masa corporal fue de $36,1 \text{ kg/m}^2$. Un total de 114 pacientes (52,5%) tenían EHNA (definido como NAS score > 5) y 101 pacientes (48,4%) fibrosis. De los 114 pacientes con NAS score > 5 , un total de 78 pacientes (68,4%) tenían además fibrosis. Al analizar los pacientes con DM2 observamos que tienen mayor edad ($52,3 \pm 9,8$ vs $42,1 \pm 1,1$ años; $p < 0,001$), mayor HOMA-IR ($6,3 \pm 3,6$ vs $3,3 \pm 2,4$; $p < 0,001$), mayores niveles de GGt ($125,2 \text{ UI/L} \pm 102,3 \text{ UI/L}$ vs $82,5 \pm 70,6 \text{ UI/L}$; $p < 0,05$) y mayor valor del índice NFS ($-0,6$ vs $-1,8 \pm 0,1$; $p < 0,001$). Además, los pacientes con DM2 presentan más frecuentemente EHNA (72,2% vs 48,6%; $p < 0,05$), grados avanzados de esteatosis (80,6% vs 63%; $p < 0,05$), más frecuencia de fibrosis (75% vs 43,1%; $p < 0,05$). Los pacientes con fibrosis y NASH asociados ($n = 78$; 35,9%) también tiene con mayor frecuencia DM2 que cuando tienen NASH o fibrosis aislada (26,9% vs 10,8% respectivamente; $p < 0,05$).

Conclusiones: Los pacientes con DM2 presentan grados más avanzados de EHNA tanto en términos de EHNA como de fibrosis valoradas por biopsia hepática. Se debería prestar especial atención al estudio y seguimiento de la EHNA en pacientes con DM2.

73. CD36 MODULA LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA IRE1 α Y ATENÚA LA DESREGULACIÓN METABÓLICA HEPÁTICA INDUCIDA POR ESTRÉS DE RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

D. Sáenz de Urturi^a, L. Fernández-Ares^{a,b}, J.L. García-Rodríguez^a, D. Mestre^a, B. Gómez-Santos^a, M. Núñez-García^a, V. Gutiérrez de Juan^c, M.L. Martínez-Chantar^c, C. Martín^d, I. Aurrekoetxea^{a,b}, X. Buqué^{a,b} y P. Aspichueta^{a,b}

^aDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^bBioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

^cUnidad de Metabolómica, CIC bioGUNE, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Derio. ^dDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa.

Introducción: En pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico, la sobreexpresión hepática de CD36 se correlaciona positivamente con resistencia a insulina, el grado de esteatosis y el de inflamación. CD36 se ha definido como un transportador de ácidos grasos pero además está involucrada en la secreción hepática de triglicéridos y en procesos inflamatorios. Se ha observado que la activación de estrés de retículo endoplásmico (RE) está implicada en la progresión de la enfermedad hepática, es inductora de resistencia a insulina, inflamación y desregulación metabólica.

Objetivos: Investigar si CD36 desempeña un papel en la generación de estrés de RE en hígado, y en tal caso definir si está implicada en los cambios metabólicos asociados.

Métodos: Se utilizaron animales deficientes en CD36 (CD36-KO) y animales salvajes a los que se administró tunicamicina o vehículo. Para el análisis del efecto de la sobreexpresión de CD36 en hepatocitos se utilizaron adenovirus. Se midió la activación de estrés de RE y los niveles de proteínas implicadas en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas por western blotting. Se determinó la concentración lipídica hepática y se analizó la lipogénesis de novo y la oxidación de ácidos grasos por incorporación de sustratos radiactivos. Se cuantificó la expresión génica de proteínas implicadas en

inflamación por qPCR y se midió la secreción de triglicéridos (TG) y la actividad de distintas enzimas lisosomales por ensayos radiométricos.

Resultados: La sobreexpresión de CD36 en el hepatocito indujo la activación de la vía IRE1 α , aumentó los niveles de la chaperona GRP78 y del calcio intracelular. Provocó el incremento en la esterificación de ácidos grasos y de su secreción en TG, en la β -oxidación y en la fosforilación de AMPK, sin modificar la lipogénesis de novo. Estos cambios estaban asociados al descenso del contenido celular de ATP y del potencial de membrana mitocondrial. El tratamiento con PBA, para mitigar el estrés de RE, no revirtió el incremento en la β -oxidación y condujo a una mayor activación de AMPK. El tratamiento con tunicamicina indujo una menor activación de las vías de señalización de la proteína mal plegada en los animales CD36-KO que en sus controles. Los animales deficientes en CD36 tratados con tunicamicina mostraron un marcado descenso de IRE1 α hepática, y presentaban resistencia a la inflamación inducida por la tunicamicina. Sorprendentemente, los animales CD36-KO tratados con tunicamicina mostraron esteatosis macrovesicular y una mayor concentración de TG que sus controles. El análisis de la lipogénesis, la β -oxidación, la secreción de VLDL y las actividades lisosomales demostraron que el descenso en la secreción de VLDL, provocado como consecuencia de la menor actividad triglicérido hidrolasa lisosomal, estaba implicado en este fenotipo.

Conclusiones: CD36 es reguladora hepática de la homeostasis de RE y amortiguadora en la desregulación metabólica provocada por el estrés de RE en hígado.

74. LA ESTEATOSIS HEPÁTICA PRECOZ EN EL ENVEJECIMIENTO DE RATONES DEFICIENTES EN OSTEOPONTINA ESTÁ ASOCIADA AL INCREMENTO EN LOS NIVELES DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN E2F1

B. Gómez-Santos^a, M. Núñez-García^a, D. Mestre^{a,b}, D. Sáenz de Urturi^a, L. Fernández-Ares^{a,b}, V. Gutiérrez de Juan^c, M.L. Martínez-Chantar^c, I. Aurrekoetxea^{a,b}, X. Buqué^{a,b} y P. Aspichueta^{a,b}

^aDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^bBioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

^cUnidad de Metabolómica, CIC bioGUNE, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Derio.

Introducción: En el hígado el envejecimiento provoca un incremento en la acumulación de lípido como consecuencia de múltiples alteraciones del metabolismo lipídico, entre las que se encuentran una menor β -oxidación y/o un incremento de la síntesis de novo. La osteopontina (OPN) es una glicoproteína multifuncional que forma parte del fenotipo secretor asociado a senescencia, y cuya expresión esta incrementada en la enfermedad de hígado graso no alcohólico y hepatocarcinoma.

Objetivos: Investigar si OPN está implicada en la modulación del metabolismo lipídico hepático y plasmático durante el envejecimiento e identificar los mecanismos implicados.

Métodos: Se emplearon ratones deficientes en OPN (OPN-KO) y sus controles de 3, 10 y 20 meses de edad. Se analizó la concentración lipídica hepática, la lipogénesis de novo tras incorporación de [3H] acetato y parámetros lipídicos séricos. Además, se realizó western blotting e inmunohistoquímica de proteínas relacionadas con las alteraciones metabólicas observadas así como indicadores de senescencia.

Resultados: En ratones salvajes, los niveles séricos y hepáticos de OPN aumentaron de 3 a 10 meses y se mantuvieron estables hasta los 20 meses. En animales de 10 meses deficientes en OPN se produjo el aumento del índice hepático y de los niveles de p21 en

hígado con respecto a sus controles, este incremento no se observó a 3 ni a 20 meses. El contenido hepático de triglicéridos (TG), colesterol esterificado (CE) y distintos glicerofosfolípidos (PL) así como su síntesis de novo y los niveles de la acetil-CoA carboxilasa, enzima limitante del proceso, estaban incrementados en los animales deficientes en OPN de 10 meses respecto a los animales de 3 y a sus controles. Estos elevados niveles lipídicos hepáticos se mantuvieron estables hasta los 20 meses. Junto a este aumento en el contenido hepático en TG se produjo el aumento paralelo en el TG sérico. En los animales salvajes la concentración lipídica fue aumentando paulatinamente con la edad, llegando a igualar los valores de los animales deficientes en OPN a los 20 meses. Por último, se analizó la expresión del factor de transcripción E2F1, implicado en el control del ciclo celular y la lipogénesis de novo hepática, y se observó que al igual que ocurría con el perfil de incremento de la concentración lipídica con la edad, los niveles de E2F1 estaban incrementados en los animales OPN-KO de 10 meses respecto a sus controles y se mantenían elevados hasta los 20 meses, mientras que en los animales salvajes la expresión de este factor no se incrementaba hasta los 20 meses.

Conclusiones: La falta de osteopontina induce durante el envejecimiento una esteatosis precoz, ocasionada por el aumento de la lipogénesis de novo, y una dislipemia asociada. Los resultados sugieren que el incremento en los niveles de E2F1 está implicado en esta disregulación metabólica.

75. VALORES ELEVADOS DE ELASTOGRAFÍA E ÍNDICES INDIRECTOS DE FIBROSIS EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA) Y DIABETES MELLITUS

T. Broquetas^a, A. Raga^a, A. García-Rodríguez^a, M. García-Retortillo^a, M. Puigvehí^a, S. Coll^a, M.D. Giménez^a, J. Pedro-Botet^b, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Endocrinología, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona.

Introducción: El NAFLD fibrosis score (NFS) es un índice indirecto de evaluación de la fibrosis hepática validado en el hígado graso no alcohólico (HGNA). Valores de NFS < -1,455 tienen un valor predictivo negativo del 93% para descartar fibrosis avanzada (F3-4) y NFS > 0,676 un valor predictivo positivo del 90% para identificar F3-4. Sin embargo, un 25% de los pacientes, presenta valores intermedios (Angulo et al, Hepatology. 2007). Recientemente, en pacientes con HGNA, valores de elastografía de transición (ET) > 8,5 kPa han demostrado un VPP > 83% para identificar F2-4 (Petra et al, Hepatology. 2016).

Objetivos: Identificar de forma no invasiva (mediante NFS y ET) los pacientes con mayor riesgo de presentar fibrosis hepática moderada-avanzada en una cohorte de pacientes con sospecha de HGNA.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional de pacientes remitidos a nuestro centro para evaluación del HGNA. Se excluyeron los pacientes con consumo de alcohol (≥ 3 UBEs/día en hombres y ≥ 2 UBE/día en mujeres) y aquellos con serologías positivas para el VHB o VHC. Se recogieron datos clínicos, analíticos y antropométricos. Se definió síndrome metabólico (SM) según los criterios del Adult Panel III. Se determinó los valores de NFS y de ET con sonda M del Fibroscan[®].

Resultados: Desde enero de 2011 a octubre de 2016 se han incluido 244 pacientes con sospecha de HGNA. La edad (mediana) fue de 59 años y el IMC de 31 Kg/m². El 55% (n = 135) eran hombres, el 70,4% presentaban glucemia en ayunas elevada (> 100 mg/dl) (n = 75) o diabetes mellitus (DM) (n = 89) y el 63% (n = 149) SM. En 205 (84%) pacientes, se realizó una ET. El 34% (n = 70) de los pacientes presentó un valor de ET > 8,5 kPa. Las variables clínicas asociadas

de forma independiente (OR, IC95%, p) a una ET > 8,5 kPa fueron la DM (4,4; 2,03-9,5; p < 0,01), la edad (1,06; 1,02-1,09; p = 0,002), AST (1,02; 1,01-1,03; p = 0,01) y las plaquetas (0,99; 0,98-0,99; p = 0,01). Los pacientes con ET y DM (n = 69) en comparación con los no-DM (n = 136) presentaron una ET > 8,5 kPa en el 62% vs 20% (p < 0,001) y un NFS > 0,675 en el 40% vs 9,1% (p < 0,001). Se realizó determinación de ET y NFS en 172 pacientes (77%). En pacientes con ET > 8,5 kPa (n = 64) el NFS mostró valores compatibles con F3-4 (> 0,675) en el 33% de los casos. Sin embargo, en los pacientes con ET < 8,5 kPa (n = 108) el NFS tan solo mostró valores compatibles con F3-4 (> 0,675) en el 5,6%, existiendo una correlación significativa entre el NFS y la ET (Pearson = 0,51, p < 0,001).

Conclusiones: El uso de la ET y el NFS puede ser útil en la evaluación inicial de pacientes con HGNA, permitiendo identificar pacientes con fibrosis moderada-avanzada. Los pacientes diabéticos con HGNA, presentan valores más elevados de ET y NFS por lo que parecen un grupo en el que se debería priorizar terapias específicas.

Enfermedades colestásicas

76. RESPUESTA DURADERA DE LOS MARCADORES DE COLESTASIS A LO LARGO DE 18 MESES EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN DE SEGURIDAD, ABIERTO Y A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON ÁCIDO OBETICÓLICO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

V. Vargas^a, M. Trauner^b, F. Nevens^c, P. Andreone^d, S.I. Strasser^e, C.L. Bowlus^f, P. Invernizzi^g, J.P.H. Drenth^h, P.J. Pockrosⁱ, J. Regula^j, A. Floreani^k, S. Hohenester^l, V.A. Luketj^m, M.L. Shiffmanⁿ, K.J. van Erpecum^o, C. Vincent^p, B.E. Hansen^q, L. MacConnell^a, T. Marmon^a y D. Shapiro^a

^aHospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma, CIBEREHD, Barcelona. ^bFacultad de Medicina de Viena, Viena, Austria. ^cUZ Lovaina, Lovaina, Bélgica. ^dDepartamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Bolonia, Bolonia, Italia. ^eHospital Real Príncipe Alfredo, Sidney, NSW, Australia. ^fUniversidad de California-Davis, Sacramento, CA, EEUU. ^gDepartamento de Medicina y Cirugía, Universidad de Milán-Bicocca, Milán, Italia. ^hRadboudumc Nimega, Holanda. ⁱScripps Clinic, La Jolla, CA, EEUU. ^jCentro del Cáncer, Varsovia, Polonia. ^kUniversidad de Padua, Padua, Italia. ^lUniversidad LMU de Munich, Munich, Alemania. ^mMcGuire DVAMC and Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, EEUU. ⁿLiver Institute of Virginia, Newport News, VA, EEUU. ^oUMC Utrecht, Utrecht, Holanda. ^pCentre Hospitalier Universitaire de l'Université de Montréal-St. Luc, Montréal, QC, Canadá. ^qErasmus MC, Centro Médico Universitario de Rotterdam, Rotterdam, Holanda. ^rIntercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, EEUU.

Introducción: El ácido obeticólico (AOC) es un agonista potente y selectivo del receptor farnesoide X (FXR) desarrollado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP). En un estudio fase 3, doble ciego, controlado con placebo, en CBP (estudio POISE), se aleatorizaron 216 pacientes con respuesta inadecuada o efectos adversos al ursodiol a recibir AOC o placebo (93% siguieron recibiendo ursodiol); 198 pacientes terminaron la fase doble ciego (DC) de 12 meses y 193 (97%) fueron incluidos en una fase de extensión abierta (EA) de 18 meses.

Objetivos: El objetivo consistió en evaluar el efecto continuado del AOC sobre los marcadores de colestasis y su seguridad en fase EA.

Métodos: Criterios de inclusión en fase DC: diagnóstico de CBP, fosfatasa alcalina (FA) $\geq 1,67 \times$ límite superior de la normalidad

(LSN) y/o bilirrubina total > LSN a < 2x LSN, dosis estable de ursodiol o intolerancia a este. Durante la fase DC, se aleatorizó a los pacientes en los siguientes grupos: placebo (PBO), ajuste de la dosis de AOC de 5 a 10 mg (ajuste a los 6 meses según la respuesta y la tolerabilidad) o 10 mg de AOC. Durante la fase EA, todos los pacientes (grupo PBO, grupo 5-10 mg y grupo 10 mg) recibieron tratamiento con AOC, inicialmente con 5 mg, con la posibilidad de aumentar hasta 10 mg a los 3 meses. En total, 155 pacientes han completado 18 meses en la fase EA (PBO, n = 51; 5-10 mg de AOC, n = 50; 10 mg de AOC, n = 54).

Resultados: FA (UI/L) basal en fase DC: PBO: 310 ± 97 ; 5-10 mg de AOC: 315 ± 122 ; 10 mg de AOC: 308 ± 98 . Los dos grupos con OCA tuvieron descensos significativos de FA a los 12 meses en la fase DC (PBO: -12 ± 80 , p: ns; 5-10 mg AOC: -106 ± 87 , p < 0,0001; 10 mg AOC: -122 ± 75 , p < 0,0001). La respuesta se confirmó tras los 18 meses de la fase EA (PBO: -98 ± 70 , p < 0,0001; 5-10 mg de AOC: -111 ± 90 , p < 0,0001; 10 mg de AOC: -107 ± 91 , p < 0,0001). Con PBO, la bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$) se elevó en la fase DC ($1,5 \pm 4,3$, p < 0,05). Los grupos de 5-10 mg AOC y de 10 mg AOC no elevaron la bilirrubina en la fase DC (12 meses) ($-0,6 \pm 3,5$ y $-1,2 \pm 4,7$) ni en la fase EA (18 meses) ($-0,3 \pm 3,9$ y $-1,3 \pm 4,5$). En conjunto, el AOC resultó seguro y bien tolerado; el prurito fue su efecto adverso más frecuente. Los pacientes que habían tomado AOC en la fase DC experimentaron un descenso en la incidencia bruta de prurito durante la fase EA, desde 56-68% (fase DC - 12 meses) hasta 19-36% (fase EA - 18 meses). Los sujetos del grupo PBO que empezaron a tomar AOC en la fase EA tuvieron un aumento del prurito, en consonancia con el inicio del tratamiento con AOC. Los cambios iniciales de las lipoproteínas, observados mientras recibían AOC en la fase DC, se mantuvieron a lo largo de la fase EA.

Conclusiones: Las mejorías de la bioquímica hepática observadas con AOC en la fase DC se mantienen a lo largo de la fase EA. El prurito resultó el efecto adverso más frecuente, pero su incidencia parece disminuir cuando se prolonga el tratamiento.

77. NUEVOS ANTICUERPOS HK-1 Y KL-P EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. UTILIDAD PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

A. Reig^a, M. García^b, Z. Shums^c, J. Milo^c, S. Encabo^c, C. Bentow^c, M. Mahler^c, M.A. Romera^b, O. Viñas^b, G.L. Norman^c y A. Parés^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, Barcelona. ^bCentre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona. ^cINOVA Diagnostics, San Diego, EEUU.

Introducción y objetivos: Recientemente se ha observado la presencia de unos nuevos anticuerpos dirigidos frente a la hexoquinasa (HK1) y una proteína nuclear implicada en el metabolismo del colágeno (KL-p) que son muy sensibles y específicos en la colangitis biliar primaria (CBP), pero no hay información sobre la asociación de estos nuevos anticuerpos con la historia natural y pronóstico de la enfermedad. Por este motivo se ha evaluado si la presencia de estos anticuerpos podría estar relacionada con el curso de la enfermedad tal como se ha descrito con los Gp210 y Sp100.

Métodos: 85 pacientes (64 aleatorios y 21 AMA negativos). Se determinaron los AMA-M2, GP 210 y Sp100, así como los nuevos anticuerpos anti-HK1 y antiKL-p por ELISA (Inova diagnostics). Se evaluaron las características clínicas, bioquímicas e inmunológicas en el momento del diagnóstico y cuando se determinaron de los nuevos anticuerpos, así como el curso y pronóstico (fallecimiento o trasplante).

Resultados: Once pacientes (13%) fueron AMA-M2, Gp210 o Sp100 negativos y el 45% de estos pacientes fueron HK-1 o KL-p positivos (36 y 18%, respectivamente). Los 30 pacientes anti-HK1

positivos (35%) tenían una bilirrubina superior ($1,7 \pm 0,3$ vs $0,7 \pm 0,5$ mg/dL, p < 0,05) y un recuento de plaquetas menor (243 ± 15 vs $289 \pm 93 \times 10^9/\text{mm}^3$, p = 0,028) en el momento del diagnóstico que los pacientes sin antiHK-1. Asimismo, en el momento de evaluación la gGT (235 ± 52 vs 115 ± 22 UI/L, p = 0,014) y la IgM (448 ± 69 vs 250 ± 21 mg/dL, p = 0,001) fueron superiores en los pacientes HK-1 positivos. Por otra parte, desde el diagnóstico hasta la realización de los anti-HK-1 se observó una clara mejoría bioquímica y de los niveles de IgM en los pacientes sin HK-1, efecto mucho menos acusado en los pacientes HK-1 positivos. Catorce pacientes (16%) fueron antiKL-p positivos, más frecuentemente varones (29 vs 3%, p = 0,01). No se observaron otros cambios en estos pacientes. Ocho pacientes fallecieron (2) o fueron trasplantados (6). La probabilidad de fallecimiento o trasplante fue significativamente superior en los pacientes con positividad de los nuevos anticuerpos (p = 0,016), pero a expensas de la presencia de anti-HK1 (OR: 16,4, IC95%: 1,9-141,4; p = 0,001). La probabilidad de supervivencia libre de trasplante fue significativamente menor en los pacientes anti-HK-1 positivos (p = 0,03). Los anti-KL-p no se asociaron con la supervivencia libre de trasplante (p = ns).

Conclusiones: Los nuevos anticuerpos antiHK-1 y anti-KL-p son positivos en una proporción importante de pacientes con CBP, y pueden ser una ayuda en el diagnóstico de la enfermedad en los pacientes con negatividad de AMA y anticuerpos antinucleares específicos de la CBP. La presencia de antiHK1 se asocia a un peor curso y supervivencia libre de trasplante, por lo que podrían ser considerados como indicadores pronósticos de la enfermedad.

78. PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO

M. Magaz^a, M. Traperó-Marugán^a, H. Godoy^a, M. Miquel^b, M. Vergara^b, A. Royuela^a, E. Llop^a, C. Fernández-Carrillo^a, N. Fernández Puga^a, J.L. Martínez Porras^a, C. Perelló^a, M. Hernández^a, J.L. Calleja^a y L. Abreu^a

^aHospital Puerta de Hierro, Madrid. ^bHospital Parc Taulí, Sabadell.

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad de origen autoinmune, con etiopatogenia no bien conocida en la que se ven afectados los conductos biliares intrahepáticos. Se ha sugerido que este tipo de pacientes pueden presentar una disminución en la densidad mineral ósea respecto a la población general. Existe controversia en si el riesgo de fractura está aumentado en la CBP.

Objetivos: Determinar la prevalencia de osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con Colangitis biliar primaria (CBP) de dos hospitales en España y determinar sus factores de riesgo para las mismas en este tipo de pacientes.

Métodos: Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo de pacientes con CBP de dos hospitales terciarios de España atendidos entre 2013 y 2016 en los servicios de Gastroenterología y Reumatología. La densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría dual de rayos X (Hologic QDR 4500-Elite) dentro de los 36 meses desde el diagnóstico y se evaluó la presencia de fracturas. Fueron recogidos datos demográficos, clínicos, analíticos e histológicos. La osteoporosis fue definida como una Tscore entre -2,5 DE y -1 DE. La regresión logística fue empleada para determinar los factores de riesgo asociados. El índice de FRAX fue también calculado.

Resultados: De un total de 120 pacientes (el 89% eran mujeres) con una edad media de 63 ± 11 años. El 81% eran menopáusicas, 37% tenían dislipemia, ninguna consumía alcohol, el 95% eran pacientes en estadio funcional Child-Pugh clase A con una MELD score medio de 7,5. La prevalencia de enfermedad ósea fue del 46,7% del total de la cohorte (56/120). La densitometría ósea fue realizada en 58 pacientes. La osteopenia estaba presente en el 62% (36/58)

pacientes. Y la osteoporosis en el 34,5% (20/58) de los pacientes. Las fracturas secundarias a fragilidad osteoporótica aparecieron en 16/120 pacientes (13,3%), el 87,5% eran mujeres con una edad media de 68 ± 8 años. La localización de las fracturas fue: 9/16 columna (56%), 3/16 miembro superior (19%) y 4/16 miembro inferior (25%). La media de vitamina D sérica en el momento del diagnóstico fue 40 ± 20 nmol/L; lo que corresponde a un déficit moderado de vitamina D (≤ 50 nmol/L). Los niveles medios de PTHi fueron normales (57 ± 40 pg/mL). El índice medio de FRAX fue de $5,2 \pm 6$ y el índice FRAX-hip fue $2,2 \pm 3$. En el análisis de correlación la edad avanzada y la postmenopausia fueron asociados tanto a osteopenia como osteoporosis. Respecto al tratamiento habitual, el 47% tomaban calcio oral y el 37% además de calcio, vitamina D. Solo el 15% recibían bifosfonatos.

Conclusiones: Una alta prevalencia de osteopenia, osteoporosis, fracturas y déficit de vitamina D fueron encontrados en esta cohorte de pacientes con CBP. La edad avanzada y la postmenopausia fueron también asociados. Un screening rutinario de la densidad mineral ósea debe ser realizado en este tipo de pacientes.

Hepatitis víricas

79. RESCATE DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C QUE HAN FALLADO A TERAPIAS BASADAS EN ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. EXPERIENCIA EN VIDA REAL

A.B. Pérez^a, N. Chueca^a, J.A. Fernández-Caballero^a, M. García-Deltoro^b, A. Martínez-Sapiña^c, D. Navarro^d, D. Merino^e, M. Jiménez^f, J.M. Pascasio^g, A. Rivero^h, J.C. Aladosⁱ, F. Téllez^j, F.J. Vera^k, S. García-Bujalance^l, A. Collado^m, J. Salmerón^a, M. Delgado^f, M. Diago^b, M. Casado^m, T. Aldamiz-Echevarríaⁿ, J. Santos^a, J.A. Pineda^o, A. Poyato^h, J.L. Montero^h, P. Vicianá^a, S. Reus^p, C. Hidalgo^a, I. García-Arata^q, M. Masiá^r, M. Lara^s, M. Omar^t, E. Bernal^u, C. Delgado^v, J.J. Antón^w, C. Mínguez^x, J.M. Fernández-Martín^y, J. Primo^z, R. Hernández¹, J. Guilarte², A. Fernández³, C. Galera⁴, V. Navarro⁵, M. Chicano⁶, R. Alonsoⁿ, C. Guerrero⁷ y F. García^a

^aComplejo Hospitalario Universitario de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria, Ibs.Granada, Granada. ^bHospital General de Valencia, Valencia. ^cHospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^dComplejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. ^eComplejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva. ^fHospital Regional Carlos Haya, Málaga. ^gHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^hHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁱHospital de Jerez, Cádiz. ^jHospital de Puerto Real, Cádiz. ^kHospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. ^lHospital Universitario La Paz, Madrid. ^mHospital Universitario Torrecárdenas, Almería. ⁿHospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^oHospital Virgen de la Victoria, Málaga. ^pHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^qHospital General Universitario de Alicante, Alicante. ^rHospital de Fuenlabrada, Madrid. ^sHospital Universitario de Elche, Alicante. ^tHospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Tenerife. ^uComplejo Hospitalario de Jaén, Jaén. ^vHospital General Reina Sofía, Murcia. ^wHospital Alto Guadalquivir, Andújar. ^xCentro Penitenciario Albolote, Granada. ^yCentro Penitenciario Castellón-II, Castellón. ^zHospital de Poniente, El Ejido. ¹Hospital de Sagunto, Valencia. ²Hospital General de Torrevieja, Alicante. ³Hospital de Baza, Granada. ⁴Hospital de Melilla. ⁵Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ⁶Hospital Universitario del Vinalopó, Elche. ⁷Hospital de Montilla, Córdoba.

Objetivos: En el presente estudio hemos analizado las posibles opciones de rescate en los pacientes de la cohorte nacional multicéntrica HepCREsp, que han fallado a una primera línea de tratamiento con antivirales de acción directa frente a virus de la hepatitis C.

Métodos: Se han secuenciado (Sanger) las regiones NS3, NS5A y NS5B del virus y analizado las RAS obtenidas mediante el consenso de Lontok et al. (Hepatology, 2015) y las indicaciones de la ficha técnica en el caso de grazoprevir/elbasvir y sofosbuvir/velpatasvir. La secuenciación de NS5B ha sido utilizada también para el genotipado de las muestras.

Resultados: HepCREsp analiza 255 fracasos en 5439 tratados con AADs en pacientes de 40 hospitales, 83,9% varones, edad (mediana 53, IQR 48-58), CV (mediana 5,94 logs, IQR 5,49-6,46). La distribución de genotipos en origen fue: VHC-1 (9), VHC-1a (76), VHC-1b (71), VHC-2 (1), VHC-3 (23), VHC-3a (27), VHC-4 (36),

		RAS detectadas	RAS clínicamente relevantes	Opciones de retratamiento
SOF/SIM	51	34 (69,4%)	NS3: 26 (59,2%)	SOF/DCV o LED: 89,1% 3D/2D: 46,8% GRZ/EBV: 69,0% SOF/VEL: 97,7%
SOF/DCV	45	39 (86,7%)	NS5A: 37 (82,2%)	SOF/LED 24W RBV: 22,2% SOF/SIM: GT1 60,0% 3D: 23,1% GRZ/EBV: GT1 15,4% SOF/VEL: 51,1%
SOF/LED	105	74 (70,5%)	NS5A/B: 67 (63,8%)	SOF/SIM: GT1/GT4 90,7% SOF/DCV o LED 24W RBV: 41,9% 3D/2D: 22,2% GRZ/EBV: GT1/GT4 22,2% SOF/VEL: 95,2%
PTV/OMB/DSV	40	34 (85%)	NS3/NS5A/NS5B: 33 (82,5%)	SOF/SIM: 51,3% SOF/DCV o LED: 30,7% GRZ/EBV: 27,0% SOF/VEL: 92,3%

VHC-4b (1), VHC-4d (2), 2 casos con patrón mixto y genotipo desconocido en 7 casos. Cincuenta y un pacientes habían fallado a sofosbuvir-simeprevir, 45 a sofosbuvir-daclatasvir, 106 a sofosbuvir-ledipasvir, 40 a paritaprevir-ombitasvir \pm dasabuvir y 14 a otros regímenes. Se detectó la variante S282T, confirmada mediante secuenciación masiva, en 3 de 197 pacientes en tratamiento con sofosbuvir (1,5%). La frecuencia de las RAS detectadas así como las posibles opciones de retratamiento se muestran en la tabla. Se detectaron discrepancias respecto al genotipo de origen en 35 casos (13,7%), confirmándose la reinfección con una muestra previa a tratamiento en 4 enfermos (11,4%) así como un error del genotipado inicial en 6 casos (17,1%).

Conclusiones: Se ha observado una elevada prevalencia de RAS en pacientes que fallan a una primera línea de tratamiento con AADs, siendo los pacientes más difíciles de rescatar los infectados por genotipo 3 que han fallado a sofosbuvir-daclatasvir. Los estudios de resistencias pueden aportar datos de utilidad para dirigir el rescate.

80. MULTIRRESISTENCIA (NS3+NS5A) TRAS EL FRACASO DEL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD)

A. Avellón, M. Muñoz-Chimeno, M.C. García-Galera,
C. García Yáñez, H. Peña García, L. Martín Leal y J.M. Echevarría

*Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III).
Hospitales participantes (Servicios de Microbiología y
Gastroenterología): AS de Ferrol, Hospital Ntra. Sra. de
Candelaria, Hospital Universitario de Burgos, Complejo
Hospitalario de Navarra, Hospital de Albacete, Hospital de
La Coruña, Fundación Jiménez Díaz-Ute, Hospital Clínico San
Carlos, Hospital Comarcal de Inca, Hospital de Basurto, Hospital
de Cruces, Hospital de Donostia, Hospital de León, Hospital do
Meixoeiro, Hospital de El Bierzo, Hospital de Segovia, Hospital
San Jorge, Hospital General Universitario Gregorio Marañón,
Hospital Puerta de Hierro, Hospital Universitario Puerta del Mar,
Hospital San Pedro, Hospital Santa Bárbara, Hospital Severo
Ochoa, Hospital Txagorritxu, Hospital Sant Joan d'Alacant,
Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Son Espases,
Hospital Virgen de la Victoria, Hospital Virgen del Puerto,
L. Brsalud.*

El panorama que ofrecen los resultados de los nuevos AAD frente al VHC es optimista. Sin embargo algunos problemas pueden surgir a corto o medio plazo en relación a la emergencia de virus genéticamente resistentes a los AAD. Presentamos resultados preliminares de la emergencia de virus con resistencias múltiples. Se obtuvieron 249 secuencias (nPCR+Sanger) de las regiones NS3/NS5A/NS5B en casos de fracaso terapéutico a distintas combinaciones de AAD, de las cuales se tenían datos en el 85,5% de los casos. Las muestras correspondían a los siguientes genotipos (G): 1a = 77, 1b = 59, 1d = 1, 2 = 7, 3a = 69, 3b = 1, 4a = 3 y 4d = 32. Un total de 54/249 (21,7%) de los casos estudiados presentaron mutaciones simultáneas en las regiones NS3 y NS5A. Estas mutaciones fueron más frecuentes en el G1a (n = 32, 59,3%) seguidas del G1b (n = 20, 37,0%). Se observó también en G1d (n = 1) y G4d (n = 1). Entre los 42 casos en los que se conocía la exposición a AAD el 42,9% había fracasado al tratamiento con la combinación PRV/r+OBV+DBV (3D); 26,2% a SOF+LDV; 14,3% a SOF+SMV; 7,1% a SOF+DCV y el resto a otras. Las mutaciones encontradas se detallan en la figura. Más del 20% de los pacientes expuestos a AAD presentan resistencias genotípicas múltiples en NS3 y NS5A, más frecuentes en G1a y en pacientes expuestos a 3D y a SOF+LDV. Es necesario realizar seguimiento de estos casos para ver la evolución de las mutaciones y los resultados de los retratamientos.

[illegible]

81. PROPUESTA DE UN ALGORITMO QUE INCLUYE CUANTIFICACIÓN DE HBSAG Y HBCRAG PARA DISCRIMINAR ENTRE PORTADORES INACTIVOS Y PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA

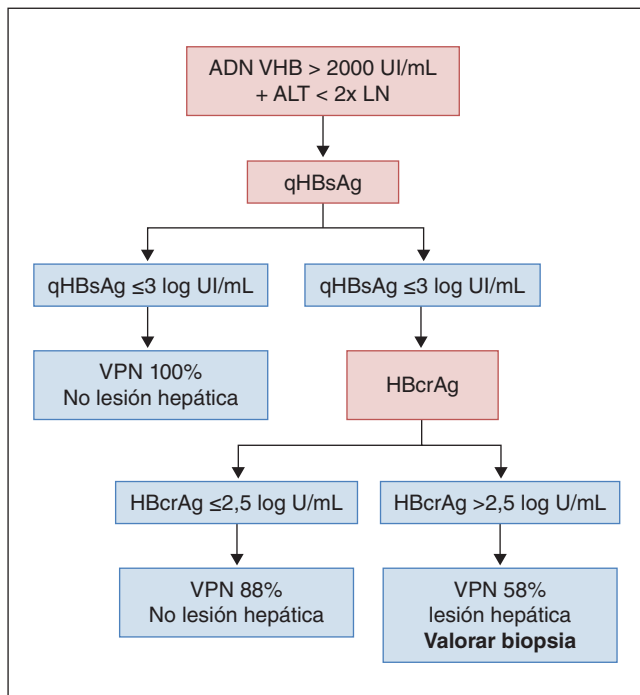
M. Riveiro-Barciela^{a,b}, A. Ruiz^c, D. Tabernero^{b,c}, M. Bes^{b,d},
M.T. Salcedo^e, S. Sauleda^{b,d}, L. Nieto^c, F. Rodríguez-Frías^{b,f},
R. Esteban^{a,b} y M. Buti^{a,b}

^aServicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCIBERehd. ^cUnidad de Hepatitis Viricas, Departamento de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^dLaboratorio de Seguridad transfusional, Banco de Sangre y Tejidos, Servei Català de la Salut. ^eServicio de Patología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^fUnidad de Hepatitis Viricas, Departamento de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: Uno de los retos en los pacientes con infección crónica por VHB HBeAg negativo es diferenciar entre portadores inactivos y hepatitis crónica activa (HCA) ya que el pronóstico y la indicación de tratamiento es diferente. El objetivo de estudio fue valorar la utilidad de biomarcadores (niveles de HBsAg y HBcAg, APRI, Forns y Fibroindex) y la elastografía para identificación de pacientes con evidencia histológica de lesión hepática.

Métodos: De una cohorte prospectiva con 202 pacientes con infección crónica por VHB HBeAg negativo, se seleccionaron 60 pacientes HBeAg negativo (55% varones, edad media 45 años, 70% caucásicos) con ADN VHB > 2.000 UI/mL pero ALT normal o < 2xULN. En todos los casos se realizó una biopsia hepática, elastografía, genotipo del VHB y biomarcadores. La HCA se definió fibrosis ≥ 3 y/o necroinflamación ≥ 3 (índice de ISHAK).

Resultados: De los 60 sujetos, 16 (27%) tenían HCA y 44 (73%) eran portadores inactivos. Los pacientes con HCA tenían niveles superiores de ALT (50 vs 26 UI/mL, $p = 0,005$), ADN VHB (4,3 vs 3,2



logUI/mL, $p = 0,04$) y HBcrAg ($3,8$ vs $2,3$ logU/mL, $p = 0,005$), y similares de HBsAg. Sin embargo, los 13 pacientes con qHBsAg ≤ 3 logUI/mL eran portadores inactivos del VHB, siendo el valor predictivo negativo para descartar HCA del 100%. De los pacientes con qHBsAg > 3 logUI/mL, el punto de corte de HBcrAg $\leq 2,5$ logU/mL presentó un valor predictivo negativo del 88% para identificar sujetos con HCA, siendo la exactitud global de este algoritmo del 83% y valor predictivo negativo del 93% (fig.). Los marcadores no invasivos de fibrosis (índices de Forns, FibroIndex y elastografía) no difirieron entre HCA y portadores inactivos, a excepción del índice de APRI ($0,44$ vs $0,6$, $p = 0,003$).

Conclusiones: la combinación en un algoritmo que incluye niveles de HBsAg y HBcrAg permite diferenciar a los portadores inactivos con ADN VHB > 2.000 UI/mL de los pacientes con HCA con un valor predictivo del 93%.

82. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS EN LA HEPATITIS C SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

R. Muñoz-Hernández^a, J. Ampuero Herrojo^{a,b,c}, R. Millán Domínguez^b, M.C. Rico^b, M. Romera^d, P. Cordero^b, J.M. Pascasio^b, C. Jimeno^e, A. Gil Gómez^{a,c}, A. Rojas^a, P. Moniche^f y M. Romero Gómez^{a,b,c}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Sevilla. ^bUnidad Intercentro de Enfermedades Digestivas, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla. ^cciberEHD. ^dServicio de Neurología; ^eUGC Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Valle, Sevilla. ^fServicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Introducción: La aparición de comorbilidades después de la erradicación de la infección por el virus de la hepatitis C constituye uno de los principales desafíos para la salud de estos pacientes. El carcinoma hepatocelular, la diabetes y la insuficiencia renal junto al riesgo cardiovascular deben ser cuidadosamente monitorizados.

Objetivos: Analizar el efecto del tratamiento con agentes anti-virales de acción directa (AADs) sobre la función endotelial y la arterioesclerosis subclínica en pacientes con virus C que obtuvieron respuesta viral sostenida (RVS).

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 76 pacientes con hepatitis C que alcanzaron RVS tras el tratamiento con AADs. El riesgo cardiovascular (RCV) se evaluó antes del inicio del tratamiento y a las 12 semanas de finalización del mismo mediante la valoración de: 1) perfil lipídico y marcadores solubles en plasma de adhesión (VCAM y E-selectin) y angiogénesis (VEGF). 2) disfunción endotelial (mediante flujimetría láser doppler para obtener el área de hiperemia reactiva post- isquemia). 3) arterioesclerosis subclínica [índice tobillo brazo (ITB)].

Resultados: La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 54 ± 10 , el 70% (53/76) eran varones, el IMC medio fue de $27,3 \pm 4,1$, el 50% (38/76) eran cirróticos y el 75% (58/76) genotipo 1. Un 5% (4/76) de los pacientes presentaban dislipidemia y un (23/76) 30% hipertensión. Tras el tratamiento observamos un descenso significativo en los niveles de VCAM ($2.342,1 \pm 1.255,9$ vs $1.652,9 \pm 1.077,6$ ($p < 0,001$) y E-selectina ($63,94 \pm 19,3$ vs $47,5 \pm 14,1$ ($p < 0,001$)) mientras que la concentración de VEGF se mantuvo estable. En cuanto al perfil lipídico, observamos un aumento del colesterol total ($157,5 \pm 32,7$ vs $179,5 \pm 41,9$ $p < 0,001$), aumento del colesterol LDL ($88,2 \pm 32,2$ vs $116,7 \pm 39,8$, $p < 0,001$) y aumento de la Apo B ($79,96 \pm 24,70$ vs $96,41 \pm 31,15$, $p < 0,001$), mientras que el índice aterogénico (LDL/HDL) se modificó de $2,06 \pm 1,02$ a $2,68 \pm 1,29$; $p = 0,02$, manteniéndose dentro de la normalidad. En el área de hiperemia medida por flujimetría láser doppler no encontramos diferencias entre las medidas basales y a las 12 semanas post-tratamiento (AH = $1.012,7 \pm 959,9$ vs $994,5 \pm 996,7$ UP, $p = 0,89$). En cambio, sí que observamos una mejoría en el porcentaje de pacientes que presentaban un ITB patológico (ITB $< 0,9$) en estado basal frente a la semana 12 postratamiento (ITB derecho = $42,9\%$ (30/70) vs $25,7\%$ (18/70), $p = 0,05$; ITB izquierdo = $47,8\%$ (33/69) vs $31,9$ (22/69), $p = 0,07$).

Conclusiones: El tratamiento con AAD en pacientes con hepatitis C induce una mejoría en la arterioesclerosis subclínica medida por el ITB y de la función endotelial observada por la disminución de marcadores de adhesión molecular y una restitución del perfil lipídico sin alcanzar riesgo aterogénico.

83. EFECTIVIDAD DEL USO DE RIBAVIRINA ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DIRECTOS EN PACIENTES MONOINFECTADOS CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 1A Y 4 NO CIRRÓTICOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

B. Ruiz-Antorán^a, D. Rincón^{b,c}, M. Hernández Conde^{c,d}, I. Fernández^e, J. García-Samaniego^{c,f}, F. Gea^g, J. Cabezas^{c,h}, B. Sacristánⁱ, F. Jorquera^{c,j}, J. Turnes^k, V. Aguilera^{c,l}, J. Llaneras^{c,m}, J.M. Pascasioⁿ, F. Sáez Royuelaⁿ, S. Lens^{c,o}, M.A. Serra^p, R.M. Morillas^q, X. Torras^r, R.J. Andrade^{c,s}, M. Fernández-Bermejo^t, J. Ampuero^{c,u}, E. Molina^v, L. Bonet^w, M. Diago^x, J.R. Salcines^y, J.M. Moreno^z, J. Crespo^{c,1} y J.L. Calleja^{c,2}

^aDepartment of Clinical Pharmacology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^bDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^cCIBERehd. ^dDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^eDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^fDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^gDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^hGastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. ⁱDepartment of Gastroenterology, Hospital San Pedro, Logroño. ^jDepartment of Gastroenterology, Complejo Asistencial

Genotipo 1a (n = 377)			RVS 12	OR; IC95%; p
LDV/SOF (n = 240)	Naïve (n = 116)	LDV/SOF (n = 101)	98% (99/101)	1,03 (0,99-1,04); 0,272
		LDV/SOF+RBV (n = 15)	100% (15/15)	
	Pretratados (n = 124)	LDV/SOF (n = 89)	97,6% (86/89)	1,02 (0,99-1,07); 0,582
		LDV/SOF+RBV (n = 35)	100% (35/35)	
OBV/PTV/rtv/DSV (n = 137)	Naïve (n = 64)/	Con RBV (n = 124)	98,4% (122/124)	0,98 (0,96-1,01); 0,645
	Pretratados (n = 73)	Sin RBV (n = 13)	100% (13/13)	
Genotipo 4 (n = 134)			RVS 12	OR; IC95%; p
LDV/SOF (n = 59)	Naïve (n = 31)	LDV/SOF (n = 25)	100% (25/25)	1 (0,99-1,01); p = ns
		LDV/SOF+RBV (n = 6)	100% (6/6)	
	Pretratados (n = 28)	LDV/SOF (n = 21)	20/21 (95,2%)	1,05 (0,95-1,15); 0,557
		LDV/SOF+RBV (n = 7)	100% (7/7)	
OBV/PTV (n = 75)	Naïve (n = 30)/	Con RBV (n = 66)	98,5% (65/66)	1,01 (0,98-1,04); 0,710
	Pretratados (n = 45)	Sin RBV (n = 9)	100% (9)	

Universitario León, IBIOMED, León. ^kDepartment of Gastroenterology, Hospital de Montecelo, Pontevedra. ^lDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ^mDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁿDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^oDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario de Toledo, Toledo. ^pLiver Unit, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona. ^qServicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. ^rDepartment of Gastroenterology, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona. ^sDepartment of Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^tDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^uDepartment of Gastroenterology, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^vDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario de Valme, Sevilla. ^wDepartment of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Santiago, Santiago de Compostela. ^xDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ^yDepartment of Gastroenterology, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. ^zDepartment of Gastroenterology, Hospital Comarcal Laredo, Laredo. ^{aa}Department of Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. ^{ab}Gastroenterology and Hepatology Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander. ^{ac}Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Introducción: Recientemente la Guías clínicas de la EASL han recomendado la asociación de ribavirina al tratamiento con sofosbuvir/ledipavir u ombitasvir/paritaprevir/Rtv+dasabuvir en pacientes pretratados genotipo 1a y 4 no cirróticos. El objetivo de este estudio es evaluar la idoneidad de esta recomendación en el contexto de práctica clínica real española.

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico, de pacientes tratados en práctica clínica. Los datos fueron recogidos a través del Registro Nacional HEPA-C (AEEH-CIBERehd). El estudio analizó todos los datos registrados de pacientes no cirróticos, naïve o con experiencia en tratamiento crónicamente infectados con el genotipo 1a y 4 y tratados con OBV/PTV, OBV/PTV/rtv/DSV o LDV/SOF en 41 centros españoles entre abril y octubre de 2016. La variable principal de efectividad fue la respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12).

Resultados: Se incluyeron 511 pacientes. En la cohorte genotipo 1a, se incluyeron 377 pacientes. 240 pacientes (64%) habían recibido tratamiento con LDV/SOF. De éstos 240, 116 naïve (48,8%) 15 de

éstos recibieron ribavirina (13%). 124 eran pacientes pretratados (51,6%) de estos 35 recibieron ribavirina (28%). La tasa de RVS12 fue del 98,3% en naïve y del 97,6% en pretratados (p = ns). No hubo diferencias significativas en los pacientes pretratados no cirróticos 1a con o sin RBV (tabla). En la cohorte genotipo 4, se incluyeron 134 pacientes. 75 (56%) habían recibido tratamiento con OBV/PTV, de estos 66 (88%) recibieron ribavirina. 59 pacientes (45,5%) recibieron tratamiento con LDV/SOF, 13 (22%) asociaron RBV. La RVS12 fue del 98,7% en el grupo OBV/PTV y del 98,3% en los tratados con LDV/SOF. No hubo diferencias significativas entre los pacientes genotipo 4 no cirróticos en tratamiento con o sin RBV (tabla).

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes genotipo 1a y 4 no cirróticos, la asociación de ribavirina al tratamiento antiviral directo con OBV/PTV/rtv/DSV, OBV/PTV o LDV/SOF no supone un incremento significativo de la RVS.

84. REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) DURANTE EL TRATAMIENTO FRENTE A LA HEPATITIS C EN PACIENTES TRATADOS CON REGÍMENES SIN INTERFERÓN

M.C. Londoño^{a,b,c}, S. Lens^{a,b,c}, Z. Mariño^{a,b,c}, S. Rodríguez-Tajes^a, L.P. Llovet^a, M. Bonacci^a, X. Ariza^a, T. Broquetas^d, A. Pla^a, C. Bartres^a, J.A. Carrión^d, S. Pérez del Pulgar^a y X. Forns^{a,b,c}

^aHospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ^bIDIBAPS, Barcelona.

^cCIBERehd. ^dHospital del Mar, Barcelona.

Introducción: La descripción de 5 casos de reactivación del VHB durante el tratamiento de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa (AAD) ha despertado el interés en estudiar la magnitud real de este fenómeno. Actualmente, sin embargo, la información al respecto es muy escasa.

Objetivos: Determinar la incidencia de reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC con AAD.

Métodos: Estudio prospectivo, observacional en el que se incluyeron pacientes con hepatitis crónica por el VHC que iniciaron tratamiento antiviral con AAD entre septiembre de 2015 y mayo de 2016. Antes de iniciar el tratamiento se determinó la presencia del antígeno de superficie (HBsAg) y de anticuerpos frente al core del VHB (anti-HBc). Si algunos de estos marcadores eran positivos, se cuantificó el ADN del VHB basal, a las 4 semanas del inicio del tratamiento antiviral, al final del tratamiento y a las 12 semanas después de la finalización del mismo. La reactivación virológica se definió como un aumento $\geq 1 \log_{10}$ en los niveles de ADN del VHB. La reactivación clínica se definió como un aumento de los niveles de ALT ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad (Hoofnagle, Hepatology. 2009).

Resultados: Se incluyeron 352 pacientes, 183 (56%) hombres, con una edad media de 61 años (20-84). La mayoría estaban infectados por el genotipo 1b del VHC (246, 70%). Nueve pacientes (3%) estaban en hemodiálisis, 2 (0,6%) coinfectados por el VIH en tratamiento con TAR (activo frente al VHB), 22 (6%) y 8 (2%) pacientes eran receptores de trasplante hepático y renal, respectivamente. La media de rigidez hepática medida por elastografía transitoria (ET) con el Fibroscan® era de 11 kPa (3-75) y 156 pacientes (44%) tenían cirrosis (ET \geq 14 kPa). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con 3D/2D (176, 50%) o sofosbuvir/ledipasvir (143, 41%). Diez (2,8%) y 64 (18%) pacientes eran HBsAg y anti-HBc positivos, respectivamente. Seis (60%) de los 10 HBsAg positivos presentaron reactivación virológica a la semana 4 de tratamiento. En 4 de los 6 pacientes los niveles de ADN del VHB disminuyeron \geq 1log10 a las 12 semanas después de finalizar el tratamiento antiviral y en los 2 pacientes restantes, el ADN fue indetectable al final del tratamiento, pero aumentó nuevamente 1log10 a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento antiviral. Solo uno de los pacientes anti-HBc positivos presentó reactivación virológica a las 4 semanas de tratamiento con negativización posterior del ADN VHB. Ningún paciente presentó reactivación clínica. En el momento de la reactivación del VHB, todos los pacientes tenían RNA del VHC indetectable.

Conclusiones: La reactivación virológica del VHB es frecuente en pacientes con HBsAg positivo. Por ello, es recomendable determinar el HBsAg en todos los pacientes coinfectados por el VHC candidatos a recibir tratamiento con AAD y monitorizar el ADN del VHB en aquellos con HBsAg positivo.

85. LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS C CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SE ASOCIA A UNA REDISTRIBUCIÓN DEL REPERTORIO TCR DE LINFOCITOS TH COOPERADORES CIRCULANTES

L. Paule^{a,b}, J. Martínez^{b,c}, M. Lario^d, J. Monserrat^a, A.M. Gómez-Lahoz^a, L. Téllez^{b,c}, F. Gea^{b,c}, L. Muñoz^{a,b}, M. Úbeda^{a,b}, C. Fernández-Carrillo^{b,e,f}, J.L. Calleja^{b,e,f}, M. Álvarez-Mon^{a,b,g} y A. Albillos^{a,b,c}

^aDepartamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

^cServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. ^dLaboratorio del Desarrollo del Sistema Linfohematopoyético Humano, Departamento de Biología Celular e Inmunología, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Madrid. ^eHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ^fUniversidad Autónoma de Madrid, Madrid. ^gServicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: La linfopenia de linfocitos T cooperadores (Th), especialmente de linfocitos novatos, es característica de la cirrosis. El tamaño y la diversidad del repertorio de linfocitos T (es decir, el número de las diferentes secuencias del receptor de los linfocitos T, TCR, circulantes) son cruciales para adaptar la respuesta inmune frente a patógenos y células tumorales. Las infecciones virales crónicas, como la hepatitis por virus C (VHC), afectan a la dinámica del TCR, estrechando el repertorio, lo que puede favorecer las mutaciones virales de escape. Se desconoce si la infección por VHC contribuye a la linfopenia de Th de la cirrosis y a causar variaciones en el repertorio TCR.

Objetivos: Estudiar en linfocitos Th CD4+ circulantes de pacientes con cirrosis por VHC 1) el estado de activación/diferenciación, y 2) la distribución del repertorio asociado al TCR, basamente y tras la curación de la infección con antivirales de acción directa.

Métodos: Estudio mediante citometría de flujo multiparamétrica de 24 familias de V β asociadas al TCR en diferentes estados de activación/diferenciación (novatas, memoria central, memoria efectora no terminada y terminada) de los linfocitos Th CD4+ de pacientes (n = 15) con cirrosis compensada por VHC y controles sanos (n = 23, pareados en edad y sexo). En 8 pacientes se repitió el estudio 6 meses después de finalizar el tratamiento con antivirales de acción directa.

Resultados: Basalmente, los pacientes presentaban una reducción significativa de las células Th CD4+ (controles vs pacientes, 1.129 ± 392 vs $377 \pm 223/\mu\text{l}$, $p < 0,001$), tanto por disminución de linfocitos Th novatos (683 ± 364 vs $174 \pm 157/\mu\text{l}$, $p < 0,01$) como Th efectores (138 ± 80 vs $60 \pm 59/\mu\text{l}$, $p < 0,05$). La curación de la infección no restaura las cifras de linfocitos Th CD4+ totales ($508 \pm 383/\mu\text{l}$) ni de novatos ($131 \pm 133/\mu\text{l}$), pero aumenta las de Th CD4+ efectores, tanto memoria efectora terminada (33 ± 30 vs $151 \pm 166/\mu\text{l}$, $p < 0,05$) como no terminada (87 ± 72 vs $161 \pm 104/\mu\text{l}$, $p < 0,05$). Basalmente, el repertorio TCR se encuentra alterado significativamente ($p < 0,05$) con expansión de unos clones (V β 2: $9,03 \pm 1,2$ vs $11,6 \pm 2,7$) y retracción de otros (V β 4: $2,24 \pm 0,36$ vs $1,52 \pm 0,5$; V β 8: $3,43 \pm 0,8$ vs $2,50 \pm 0,3$ y V β 12: $1,22 \pm 0,3$ vs $0,83 \pm 0,3$) de células Th CD4+ efectoras. La curación de la infección por VHC causa redistribución significativa ($p < 0,05$) del repertorio TCR, que afecta principalmente a Th CD4+ efectoras e incluye la expansión de novo del V β 23 ($0,37 \pm 0,08$ vs $0,70 \pm 0,2$) y del V β 11 ($0,73 \pm 0,08$ vs $0,92 \pm 0,1$), basamente retraído, y la disminución del V β 2 ($8,18 \pm 3,1$).

Conclusiones: En pacientes con cirrosis, la curación de la infección por VHC con antivirales de acción directa se asocia a un incremento en el estado de activación y a una redistribución del repertorio del TCR de los linfocitos Th CD4+ circulantes.

86. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN LA POBLACIÓN NACIDA ENTRE 1956 Y 1970 EN ESPAÑA

M. Buti^a, R. Domínguez-Hernández^b, M.A. Casado^b, E. Sabater^b y R. Esteban^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^bPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid.

Introducción y objetivos: Existe incertidumbre sobre el número de personas con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) no diagnosticadas en España. Para eliminar la infección, es necesario establecer estrategias de cribado que detecten a esta población. El objetivo de este estudio es analizar la relación coste-efectividad del cribado (mediante un único análisis de sangre) frente al no cribado en la población española nacida entre 1956 y 1970, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Métodos: Se desarrolló un modelo de análisis de decisión para establecer la población susceptible de cribado y un modelo de Markov para simular la progresión de la enfermedad desde el diagnóstico de la hepatitis C crónica (HCC). Los datos sobre población, prevalencia anti-VHC+ (2,8%), pacientes con hepatitis aguda o crónica, genotipo y grado de fibrosis fueron obtenidos de la evidencia disponible y validados por expertos. Para incluir la capacidad de detección de las pruebas de diagnóstico (ELISA, RIBA y PCR) se consideró la sensibilidad y especificidad. Se asumió que un 82% de los pacientes \geq F2 cribados y no cribados son tratados con antivirales de acción directa. Los datos sobre la eficacia (en función del genotipo y grado de fibrosis) de los tratamientos antivirales, probabilidades de transición, utilidades y costes anuales usados en la progresión de la enfermedad, fueron obtenidos de la literatura. Se estimaron los costes (€ 2016) y resultados en salud (años de vida ganados-AVG y años de vida ajustados por calidad-AVAC) a lo largo de toda la vida del paciente, aplicando un tasa de descuento del

3%. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico (ASD) considerando un 95% de pacientes \geq F2 tratados en la estrategia de cribado y no cribado.

Resultados: En los resultados preliminares, en la estrategia de cribado, se realizó el test a un total de 5.915.645 personas, de los cuales un 1,9% fue diagnóstica de HCC. El cribado en la población nacida entre 1956-1970, en comparación con no cribado, generó mejores resultados en salud por paciente (18,02 AVG y 15,89 AVAC frente 16,27 AVG y 13,74 AVAC), aunque con mayores costes (32.217 € frente 18.450 €), con una relación coste-efectividad incremental de 6.422 € por AVAC ganado con la estrategia de cribado versus no cribado. El cribado supuso la reducción de 13.875, 8.954, 1.827 y 14.855 casos de cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular, trasplantes hepáticos y muertes por causa hepática. Los resultados del ASD mostraron que un incremento en el porcentaje de pacientes tratados (del 82% al 95%), el cribado de esta población sigue siendo coste-efectivo (6.248 € por AVAC).

Conclusiones: Considerando un umbral de eficiencia de 30.000 € por AVAC, el cribado de la población española nacida entre 1956-1970 es una estrategia coste-efectiva frente al no cribado, mejorando la calidad de vida de los pacientes, reduciendo la comorbilidad y la mortalidad asociada a la HCC.

87. EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR DURANTE 8 SEMANAS EN VIDA REAL. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES NO RESPONDEDORES

A. Cachero^{a,b}, X. Xiol^{a,b}, C. López^c, J.M. Castellví^d, A. Amador^{a,b}, E. Dueñas^{a,b}, C. Quiñones^{a,b}, C. Núñez^a, N. Padullés^e, C. Baliellás^{a,b} y J. Castellote^{a,b}

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. ^bIDIBELL-Universitat de Barcelona, Barcelona. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Mataró, Mataró. ^eServicio de Farmacia, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona.

Introducción: El tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) durante 8 semanas puede considerarse en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C genotipo 1 no cirróticos, no tratados previamente y con carga viral basal inferior a 6 millones UI. Los criterios para elegir a los candidatos a un tratamiento de corta duración generan controversia en la literatura.

Objetivos: Evaluar la eficacia del tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir durante 8 semanas así como los factores asociados a la falta de respuesta al tratamiento.

Métodos: Se incluyeron los pacientes sucesivos que iniciaron tratamiento con SOF/LDV 8 semanas entre el 1 de abril de 2015 y el 15 de junio de 2016 en 4 centros nacionales. Se recogieron datos demográficos y clínico-analíticos basales y en las semanas 4, 8 y la semana 12 postratamiento. Se analizaron los datos por intención de tratar.

Resultados: Se incluyeron 88 pacientes de los cuales el 53% eran hombres con una edad media de 56 ± 12 años. La mayoría de los pacientes eran naïve al tratamiento (98,9%) y estaban infectados por el genotipo 1: genotipo 1a (49%, n = 43), 1b (48%, n = 42), 1a+b (2,3%, n = 2), 4 (1%, n = 1). Doce pacientes (13,6%) estaban coinfectados por el VIH y un paciente (1,1%) por el VHB. La distribución de la fibrosis basal fue F0-1 (24%), F2 (30,7%) y F3 (44%) con valor medio de elastografía $8,7 \pm 2,4$ kPa. Uno de los 88 pacientes perdió el seguimiento. De los 87 pacientes que completaron las 8 semanas de tratamiento, la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) fue del 94,3% (82), detectando recidiva en el 5,7% (n = 5) de los casos. Todos los pacientes que recidivaron estaban infectados por el genotipo 1a, detectando 5 recidivas en los 43 pacientes infectados por el genotipo 1a y ninguna en los 44 pacientes infectados por otros

genotipos (p = 0,03) OR 2,16 (IC95%: 1,71-2,72). Los pacientes que recidivaron presentaron niveles superiores de carga viral basal (3.069.941 UI/ml vs 1.484.559 UI/ml; p < 0,01). Todos los pacientes con recidiva al tratamiento fueron varones, a pesar que ello no alcanzó la significación estadística (p = 0,057). No se detectaron diferencias respecto al grado de fibrosis, la coinfección por VIH ni el polimorfismo IL28B entre los pacientes con RVS y los pacientes recidivantes. No se detectaron efectos adversos graves durante el tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir 8 semanas tiene una eficacia elevada en práctica clínica real. El genotipo 1a y la carga viral basal parecen ser factores predictivos de recidiva al tratamiento.

88. ALTA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO EN VIDA REAL CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 2. REGISTRO HEPA-C

E. Badia Aranda^a, Z. Mariño^b, S. Calvo^a, J.A. Carrión^c, I. Fernández^d, J. García-Samaniego^e, C. Baliellás^f, J.M. Pascasio^g, A. Albillos^h, C. Fernández Carrilloⁱ, A. Castro Iglesias^j, J.M. Moreno Planas^k, C. Pons Giner^l, J.J. Moreno Palomares^m, J. Llanerasⁿ, J. Arenasⁿ, M. Fernández-Bermejo^o, C. Fernández^p, R.M. García López^q, P. Bellot García^r, M. Romero^s y F. Sáez-Royuela^a

^aHospital Universitario de Burgos, Burgos. ^bHospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^cHospital del Mar, Barcelona. ^dHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^eHospital Carlos III, CIBERehd, Madrid. ^fHospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona. ^gHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^hHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁱHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, IDIPHIM, CIBERehd, Madrid. ^jHospital Universitario de A Coruña, A Coruña. ^kComplejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. ^lHospital General de Castellón, Castellón. ^mHospital General de Segovia, Segovia. ⁿHospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^oHospital Universitario de Donostia, San Sebastián. ^pHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^qHospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^rHospital de Cabueñes, Gijón. ^sHospital General Universitario de Alicante, Alicante. ^tHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis C genotipo 2 (G2) ha tenido históricamente la mayor tasa de respuesta virológica sostenida (RVS), en torno al 80% con interferón y ribavirina (RBV). El desarrollo de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) ha conducido a tasas globales de RVS > 90%. El tratamiento en vida real de la hepatitis C G2 con AAD ha sido muy poco estudiado en España y otros países occidentales, encontrándose altas tasas de RVS en los países asiáticos.

Objetivos: El objetivo principal fue evaluar en práctica clínica la eficacia y seguridad de los AAD en pacientes con hepatitis C crónica G2. El objetivo secundario fue conocer las características clínicas y las pautas de tratamiento utilizadas en pacientes infectados por este genotipo.

Métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo, observacional y ambispectivo de los pacientes con hepatitis C G2 mono infectados tratados con combinaciones de AAD según datos del registro nacional Hepa-C (AEEH/CIBERehd). Se excluyeron los pacientes sometidos a trasplante hepático. Se analizaron variables demográficas, clínicas, virológicas, tipo de tratamiento y efectos adversos.

Resultados: Se han registrado 102 pacientes G2 en tratamiento con AAD de los que han finalizado el seguimiento 73; se presentan datos preliminares. Características basales: 51% varones, edad media 60 años (15-86), IMC 27,3 (16,9-43,6) Kg/m², plaquetas 132 × 10³/mm³ (131-416), ALT 60 UI/mL (9-405), ARN VHC 5,9 log10 IU/mL

(3,5-7,7). La fibrosis media medida por elastografía de transición fue 11,2 KPa (3,7-54,3). Presentaban cirrosis 56%; 90% Child A, 10% Child B. Un 67% de los pacientes no había recibido tratamiento previamente. Las combinaciones de ADD utilizadas fueron sofosbuvir (SOF) + RBV en 67 (92%) y SOF + daclatasvir (DCV) sin RBV en 6 (8%). El tratamiento se prolongó a 24 semanas en el 78% de los pacientes tratados con SOF+RBV y en el 43% de los tratados con SOF+DCV. La tasa global de RVS fue 96%; 96% con SOF+RBV y 100% con SOF+DCV. De los 3 pacientes sin RVS, uno tenía cirrosis y ninguno había recibido tratamiento previo; presentaban un ARN VHC basal significativamente mayor y eran más jóvenes que los pacientes con RVS. En 31 (42%) se identificaron EA, el más frecuente fue la anemia (n = 16, 22%), 15 tratados con SOF+RBV y 1 con SOF+DCV. Requiritieron EPO 2 pacientes y 4 transfusión sanguínea (todos en el grupo de SOF+RBV). Dos pacientes presentaron descompensación de la cirrosis. No hubo que suspender el tratamiento ni se produjeron fallecimientos relacionados con el mismo.

Conclusiones: Las tasas de RVS de los pacientes con hepatitis C G2 son superiores al 95% con las dos combinaciones de AAD utilizadas y similares a los estudios en vida real realizados en los países asiáticos. El uso de RBV se asoció a un incremento de EA, principalmente anemia, que en ocasiones requirió uso de EPO o transfusión. Se ampliará la muestra y presentará datos de respuesta actualizados en el congreso de la AEEH.

89. ¿PUEDE SER ÚTIL MYRCLUDEX-B PARA BLOQUEAR LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA? PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO RS2296651 DEL RECEPTOR NTCP Y VARIABILIDAD DE LA REGIÓN PRES1 DEL GENOMA VIRAL

R. Casillas^{a,b}, M. Riveiro-Barciela^{c,d}, C. Fernández^a, D. Tabernero^{a,c}, J. Gregori^{b,c,e}, I. Belmonte^a, S. Sopena^{a,c}, C. Godoy^a, A. Ruiz^{a,c}, L. Nieto^a, J. Quer^{b,c}, R. Esteban^{c,d}, M. Buti^{c,d} y F. Rodríguez-Frías^{a,c}

^aUnidad de Patología Hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^bHepatitis Virales, Unidad de Malalties Hepàtiques, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^dUnidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^eRoche Diagnostics S.L., Sant Cugat del Vallès.

Introducción: Myrcludex-B es un lipopéptido análogo a la región preS1 de las proteínas de superficie del Virus de Hepatitis B (VHB), que compete con ésta por la interacción con su receptor específico (NTCP). La afinidad de NTCP por preS1 y Myrcludex-B podría verse alterada por ciertos polimorfismos (SNP) de este receptor, como rs2296651 (descrito sólo en población asiática) y la variabilidad de la región preS1.

Objetivos: Estudiar la prevalencia del SNP rs2296651 y la variabilidad del dominio de interacción con el NTCP de preS1, en una población de pacientes mayoritariamente caucásicos con y sin hepatitis crónica B (HCB).

Métodos: En 246 pacientes (95,53% caucásicos, 105 sin infección por VHB, 100 anti-HBc positivo/HBsAg negativo y 41 HCB) se ha determinado el SNP rs2296651 por PCR a tiempo real y curvas de fusión. En 18/41 HCB [ADN-VHB > 4 logUI/mL y diferentes genotipos (gt) virales (A-F y H)], se analizó la variabilidad del dominio entre los aminoácidos (aa) 13-59 (gt A-C, F y H), 2-48 (D) y 12-58 (E) de preS1 por secuenciación masiva.

Resultados: Ningún paciente presentó el SNP rs2296651. Se obtuvieron una mediana de 5.546 secuencias/muestra (1.903-13.126) de preS1. Globalmente el dominio de interacción con NTCP tiene un alto grado de conservación, mayor en los 23 primeros aa (especialmente del 9 al 21) que en los 20 últimos (fig.). La variabilidad de este dominio depende del gt: especialmente variable en un paciente de gt E, mientras que no hay cambios > 1% de la quasiespecies en los de gt C.

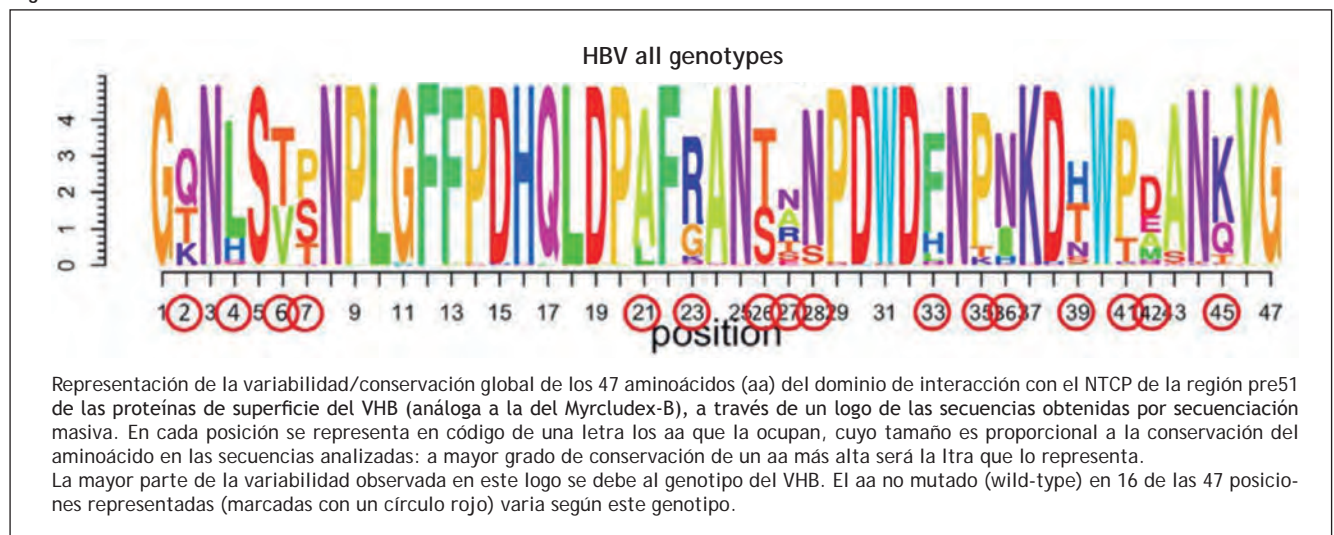
Conclusiones: La ausencia del SNP rs2296651 en pacientes caucásicos y el alto grado de conservación del dominio de interacción con el NTCP sugiere que éstos podrían ser sensibles al bloqueo de la infección por VHB por Myrcludex-B, independientemente de su genotipo viral.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (PI14/01416), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Fellowship Program, Gilead Sciences S.L. (GLD14-00296).

90. ESTUDIO HEP CAR: IMPACTO DEL TIPO DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR A CORTO PLAZO

J. Ampuero^{a,b,c,d}, R. Muñoz Hernández^{b,c,d}, R. Millán Domínguez^{a,b,c}, P. Cordero^a, M.C. Rico^{a,b,c}, M. Romera^e, C. Jimeno Maté^f, A. Giráldez^a y M. Romero-Gómez^{a,b,c,d}

Figura P-89



^aUnidad de Aparato Digestivo Intercentros, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla.

^bInstituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla. ^cCIBERehd.

^dUniversidad de Sevilla, Sevilla. ^eUGC Neurología; ^fUnidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Valme, Sevilla.

Objetivos: Evaluar el impacto del tipo de tratamiento antiviral sobre el riesgo cardiovascular, medido mediante evaluación de arteriosclerosis subclínica y disfunción endotelial, en hepatitis C.

Métodos: Estudio prospectivo, incluyendo 75 pacientes con hepatitis C tratados con antivirales de acción directa. Evaluación basal y a los 3 meses postratamiento de aterosclerosis subclínica, mediante índice tobillo-brazo (ITB < 0,9), y disfunción endotelial, mediante flujimetría doppler de la arteria braquial (área hipereamia < 890). Se obtuvo un perfil lipídico completo (incluyendo apolipoproteína A y B y lipoproteína A) y marcadores solubles en plasma (micropartículas endoteliales) y de adhesión (VCAM, VEGF, E-selectina). Los pacientes se clasificaron según tratamiento: a) basado en sofosbuvir (SOF) (más ledipasvir, daclatasvir o simeprevir); b) paritaprevir+ombitasvir (con o sin dasabuvir) (2D/3D); independientemente del uso concomitante de ribavirina.

Resultados: Tras el tratamiento la aterosclerosis subclínica mejoró significativamente (ITB < 0,9 48% (36/75) vs 32% (24/75)) pero no la disfunción endotelial (AH < 890 49,3% (36/73) vs 55,1% (38/69)). Los pacientes tratados con SOF tuvieron valores más elevados de elastometría ($19,3 \pm 13,5$ vs $13,1 \pm 7$ kPa; $p = 0,014$), GGT (122 ± 97 vs 56 ± 32 UI/mL; $p = 0,0001$), insulina (18 ± 10 vs 13 ± 5 UI/mL; $p = 0,008$) y HOMA ($4,6 \pm 2,6$ vs $3,3 \pm 1,4$; $p = 0,008$), que aquellos con 2D/3D, mientras que en el resto de variables fueron similares. Basalmente, no hubo diferencias en el ITB < 0,9 (SOF 50,9% (27/53) vs 2D/3D 40,9% (9/22); $p = 0,428$) y AH < 890 (SOF 55,8% (29/52) vs 2D/3D 33,3% (7/21); $p = 0,083$). En cambio, a los 3 meses post-tratamiento, SOF mejoró en comparación con 2D/3D la prevalencia de ITB < 0,9 (24,5% (13/53) vs 50% (11/22); $p = 0,031$) pero no AH < 890 (61,2% (30/49) vs 40% (8/20); $p = 0,108$). Entre ambos regímenes, no hubo diferencias en la variación de las variables a los 3 meses de finalizar el tratamiento, excepto la GGT (SOF -83 ± 86 vs 2D/3D -29 ± 36 UI/mL; $p = 0,0001$) y micropartículas endoteliales (SOF 25.918 ± 23.449 vs 2D/3D 9.992 ± 10.967 ; $p = 0,05$). Tras ajustar por edad, sexo, triglicéridos y semanas de tratamiento, SOF [OR 3,85 (IC95% 1,22-12,5); $p = 0,022$], bilirrubina [OR 0,22 (IC95% 0,06-0,90); $p = 0,035$] y IMC [OR 1,21 (IC95% 1,03-1,43); $p = 0,022$] fueron asociados independientemente a la mejora de la aterosclerosis subclínica. Por otro lado, el tratamiento prolongado a 16-24 semanas consiguió mejoría de la disfunción endotelial (AH < 890 18,2% (2/11)) en comparación con el tratamiento de 8-12 semanas (50,9% (29/57); $p = 0,046$), sin observar diferencias en la arteriosclerosis subclínica (ITB < 0,90 58,3% (7/12) vs 69,8% (44/63); $p = 0,433$).

Conclusiones: El tratamiento con antivirales de acción directa es eficaz en la reducción del riesgo de origen cardiovascular en pacientes con hepatitis C. Particularmente, el tratamiento basado en sofosbuvir parece obtener un gran impacto a los 3 meses postratamiento independientemente de otros factores de riesgo.

91. MUTACIONES EN LAS REGIONES CODIFICANTES PRES1/PRES2/S PRE-CORE/CORE RELACIONADAS CON EL RIESGO DE DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B EN "ZONA GRIS"

A.I. Gil García^{a,b}, I. Francisco Recuero^{a,c}, E. Villafranca^a, A. Madejón^{a,b}, M. Romero Portales^{a,b}, A. García-Sánchez^{a,b}, P. Castillo^{a,b}, J.C. Erdozain^{a,b}, A. Oliveira^{a,b}, R. Mena^d y J. García-Samaniego^{a,b,c}

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades

Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cInstituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid. ^dInstituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM).

Introducción: La decisión de tratamiento para los pacientes con hepatitis crónica B en la llamada "zona gris" (cifras de ADN-VHB entre 2.000 y 20.000 UI/ml, ALT discordantes y actividad necroinflamatoria leve-moderada) es difícil. En estos pacientes hay pocos datos sobre la incidencia de marcadores predictores de riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC).

Objetivos: Determinar si las regiones codificantes PreS1/PreS2/S y Pre-core/Core de cepas del VHB aisladas de pacientes con hepatitis crónica B (HCB) en "zona gris" presentan mutaciones predictoras de desarrollo de CHC.

Métodos: Estudio transversal retrospectivo en el que se han analizado por secuenciación poblacional las regiones codificantes PreS1/PreS2/S y Pre-core/Core de 34 pacientes con HCB en "zona gris" [edad (media \pm DE: $43,2 \pm 10,1$ años); [ADN-VHB (media \pm DE: 4.123 ± 1.328 IU/ml); sexo (hombre/mujer: 18/16] infectados con diferentes genotipos (8 HBV-A, 1 HBV-C, 13 HBV-D, 5 HBV-E, 3 HBV-F, 1 HBV-G y 3 desconocidos). Todos los pacientes eran HBeAg negativo y 30 (88%) presentaban niveles normales de ALT. Veintisiete (79%) tenían estadio de fibrosis F0-F1 y 7 (21%) F2. Se analizó la secuencia del VHB-ADN mediante PCR/secuenciación poblacional.

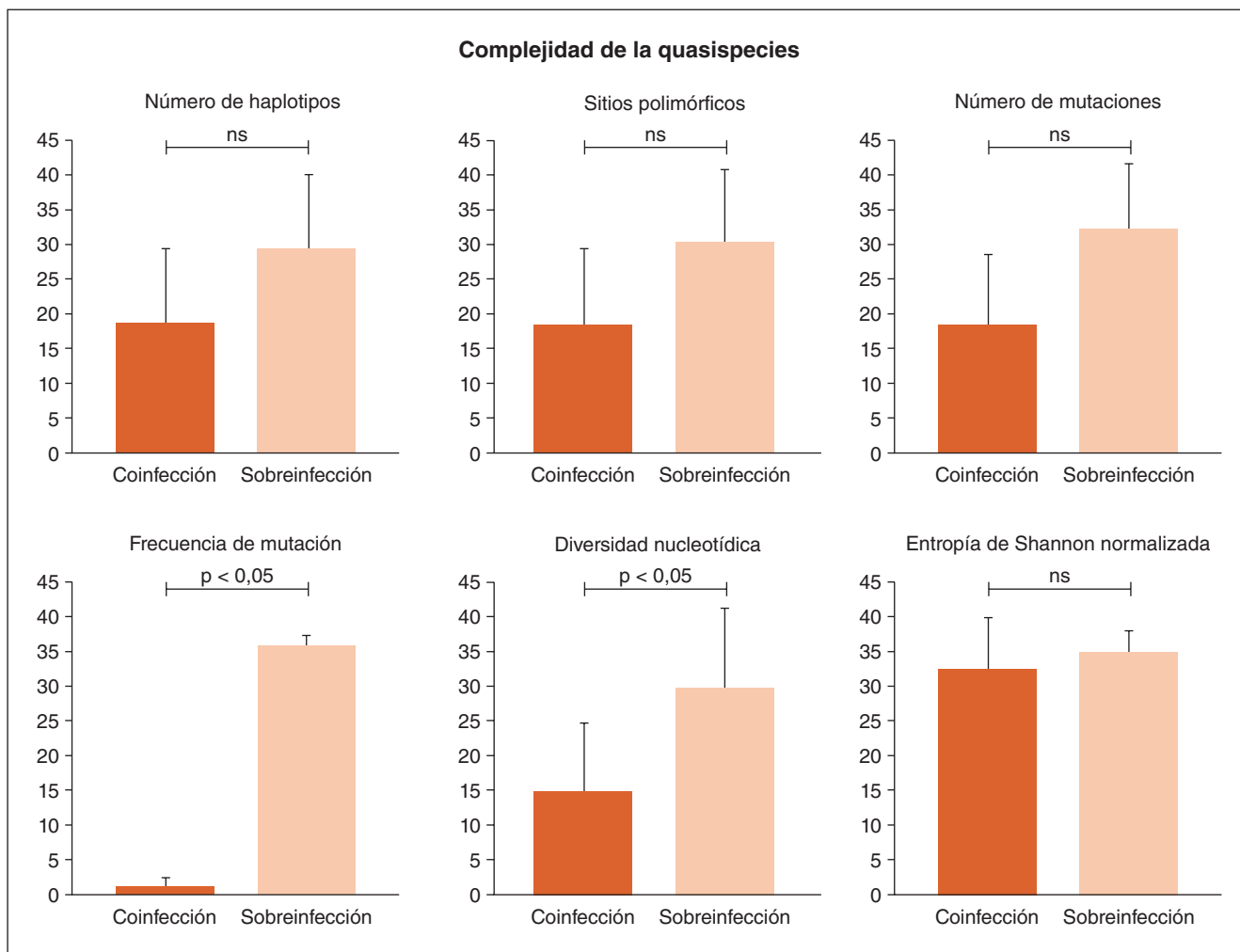
Resultados: Se obtuvieron resultados de secuencia en 28 pacientes: PreS1/PreS2/S en 27 (79%), Pre-core/Core en 23 (68%) y el promotor basal del core (BCP) en 9 (26%). En 16/28 (57%) pacientes se identificaron mutaciones en el ADN-VHB relacionadas con riesgo de desarrollo de CHC. Las más importantes fueron las delecciones en la región PreS2, identificadas en 7/27 (26%) pacientes, aunque con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes infectados con HBV-D (0/12) y aquellos infectados con HBV-E (4/5 (80%); $p = 0,0021$) o HBV-A (3/8 (37%); $p = 0,049$). En la región BCP se identificó la mutación T1753C in 2/9 (22%) y la A1762T/G1764A en 2/9 (22%) pacientes adicionales. Las mutaciones en la región Pre-core/Core fueron especialmente frecuentes en los pacientes infectados con HBV-D. En este grupo, la distribución de mutaciones fue: G1896A en 10/13 (77%), A1934T en 5/13 (38%), C2100A en 3/13 (23%), A2246C en 2/13 (15%), C2289A en 1/13 (8%) y la doble mutación A2339T/C2340G en 1/13 (8%). Dos pacientes presentaban la mutación G1816T, muy infrecuente y que potencialmente evita la síntesis de HBeAg. Un paciente con genotipo A presentó la mutación G1862T, asociada a reducción en los niveles de expresión de la proteína core y a riesgo de hepatitis fulminante en pacientes con genotipo B.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que un elevado porcentaje de pacientes con HCB en la llamada "zona gris" están infectados con cepas mayoritarias de VHB que presentan mutaciones asociadas a alto riesgo de desarrollo de CHC, incluyendo un 26% de pacientes con delecciones en PreS2. En base a estos resultados, el análisis genético del VHB en esta población de pacientes puede ser útil para establecer la indicación de tratamiento antiviral.

92. COMPARACIÓN DE LA QUASISPECIES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA (VHD) ENTRE COINFECCIONES VHB-VHD Y SOBREINFECCIONES DE VHD MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA. CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

C. Godoy^a, S. Sopena^{a,b}, J. Gregori^{b,c,d}, D. Tabernero^a, M. Homs^{a,b}, A. Ruiz^{a,b}, M. Riveiro^{b,e}, J. Quer^{b,d}, R. Esteban^{b,e}, F. Rodríguez-Frías^{a,b} y M. Buti^{b,e}

^aUnidad de Patología Hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cRoche Diagnostics SL, Sant Cugat



Comparación de la complejidad de quasispecies entre pacientes con coinfección VHB-VHD o sobreinfección de VHD. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$ (no significativo, ns).

del Vallès. ^aUnidad de Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona. ^bUnidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona.

Introducción: El virus de la hepatitis delta (VHD), un virus satélite del virus de la hepatitis B (VHB), causa una de las hepatitis virales más grave. El VHD puede ser adquirido al mismo tiempo que el VHB, coinfección VHB-VHD; o desarrollarse en portadores crónicos del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), sobreinfección de VHD. En un 90-95% de las coinfecciones, ambas infecciones virales se resuelven mientras que la mayoría de las sobreinfecciones crónicas.

Objetivos: Evaluar la complejidad de la quasispecies del VHD durante la fase aguda de la infección y relacionar estos hallazgos con la evolución clínica del paciente.

Métodos: Se seleccionaron 13 muestras de suero de 13 pacientes en fase aguda de la infección sin tratamiento antiviral; ocho de coinfecciones VHB-VHD con la infección por VHD curada y cinco de sobreinfecciones VHD crónicas. Todos los pacientes eran genotipo 1 del VHD. La región seleccionada se analizó mediante secuenciación masiva y cubre las posiciones nucleotídicas 910-1270 del genoma del VHD. La complejidad de la quasispecies fue evaluada mediante seis parámetros: número de haplotipos, sitios polimórficos, número de mutaciones, frecuencia de mutación, diversidad nucleotídica y entropía de Shannon normalizada.

Resultados: Un total de 36.732 secuencias se obtuvieron mediante secuenciación masiva. El análisis de la complejidad de la quasispecies mostró diferencias significativas en la frecuencia de mutación y en la diversidad nucleotídica, siendo mayor en las sobreinfecciones de VHD (fig.).

Conclusiones: En la infección de hepatitis D aguda, la complejidad de la quasispecies fue mayor en las sobreinfecciones de VHD que en las coinfecciones VHB-VHD. Esta elevada complejidad puede estar asociada a la progresión a cronicidad de la infección por VHD.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS PI14/1416), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

93. SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC Y FIBROSIS LEVE-MODERADA SEGÚN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

M. Puigvehí^a, S. Coll^a, A. Soriano^b, N. Cañete^a, T. Broquetas^a, M. García-Retortillo^a, M. García^c, J. Gimeno^c, R. Fernández^a, B. Cabrero^a, D. Giménez^a, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona. ^bUniversitat Pompeu Fabra-Universitat Autònoma de Barcelona (UPF-UAB), Facultat de Ciències

de la Salud i de la Vida, Grau de Medicina. Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona.

Introducción: El tratamiento actual de la hepatitis crónica por el VHC (HCC) se limita a pacientes con fibrosis más avanzada (F2-4). La respuesta viral sostenida (RVS) mejora la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, los estudios evaluando el beneficio en pacientes con fibrosis leve-moderada (F0-2) son muy limitados. El objetivo del estudio fue evaluar la supervivencia de los pacientes con HCC y F0-2 según la respuesta al tratamiento antiviral.

Métodos: Evaluación retrospectiva de una cohorte prospectiva de pacientes con HCC (n = 3.726). Se incluyeron pacientes mono-infectados por el VHC, con biopsia hepática basal (n = 1.235). Se excluyeron pacientes con F3-4 (n = 234). Se comparó la evolución (cirrosis, descompensación, hepatocarcinoma) entre los pacientes con RVS (respondedores, Rs) y los no tratados o sin respuesta (NTs/NRs). Se evaluó la supervivencia según el estadio de fibrosis (F0-2) y la respuesta al tratamiento antiviral.

Resultados: Desde enero de 1987 a octubre de 2014 se incluyeron 1.001 pacientes con HCC y F0-2. El 61% (n = 612) eran hombres y la mediana de edad fue de 42,2 años. El 58,4% estaban infectados por el genotipo 1 (G1). El 29% (n = 293) eran F0, el 54% (n = 540) F1 y el 16% (n = 168) F2. Se consiguió la RVS en 528 (52,7%) pacientes. La mediana de seguimiento fue de 9,4 años en Rs y de 9,7 en NTs/NRs (p = ns). Durante el seguimiento, 10 (1,9%) Rs y 105 (22,2%) NTs/NRs desarrollaron cirrosis (p < 0,001); ningún Rs y 33 (7%) NTs/NRs presentaron descompensación (p < 0,001); 1 (0,2%) Rs y 22 (4,7%) NTs/NRs desarrollaron hepatocarcinoma (p < 0,001). El porcentaje de fallecidos fue del 1,9% (n = 10) en Rs y del 15,6% (n = 74) en NTs/NRs (p < 0,001). El análisis multivariado (OR, IC 95%, p) mostró que la RVS (0,17; 0,072-0,39; p < 0,001) fue factor predictivo independiente de supervivencia y la edad (1,08; 1,05-1,11; p < 0,001) y el valor de AST (1,007; 1,003-1,01; p = 0,002) lo fueron de mortalidad. La supervivencia a los 10 años según la respuesta al tratamiento (RVS vs NR/NT) en pacientes F0 fue del 98% vs 93% (p = 0,014), en F1 del 97% vs 89% (p = 0,001) y en F2 del 100% vs 75% (log-rank < 0,001).

Conclusiones: Los pacientes con RVS presentan una mayor supervivencia a los 10 años no solamente en aquellos con fibrosis moderada (F2), sino también en los que tienen fibrosis leve (F1) o no tienen fibrosis (F0).

94. ESTUDIO DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FORMACIÓN DE ARTERIOSCLEROSIS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C

T. Revuelto Artigas^{a,b}, N. Zaragoza Velasco^{a,c}, G. Torres Vicente^c, L. López Barroso^c, M. Miralbes Lluellés^b, J. Buenestado García^{a,b}, A. Betriu Bars^{a,d} y J.M. Reñe Espinet^{a,c}

^aIRBLleida (Institut de Recerca Biomèdica de Lleida), Lleida.

^bServicio de Aparato digestivo, Hospital Universitari Santa Maria, Lleida. ^cServicio de Aparato digestivo; ^dUnidad de Detección y Tratamiento de Enfermedades Aterotrombóticas (UDETMA), Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Introducción: Recientes estudios asocian la infección por virus de hepatitis C (VHC) con presencia de arteriosclerosis, aunque se desconocen los factores predisponentes. La composición de la placa de ateroma predice su vulnerabilidad, relevante ahora que los nuevos antivirales varían el curso de esta infección. Nuestro objetivo es comparar la presencia y composición de las placas de ateroma de los pacientes VHC con una población sin infección; y conocer las características que influyen la arteriosclerosis en pacientes infectados.

Métodos: Estudio prospectivo de 134 pacientes VHC comparados con 402 sujetos sin infección. Se recogieron datos clínico-analíticos

y se realizó ecografía-doppler vascular, para evaluar el grosor de la íntima-media (GIM), la presencia de placa de ateroma y su composición (por escala de grises ecográfica: lípidos, fibrosis y calcio), para conocer si existen diferencias entre las placas de estas poblaciones.

Resultados: Las placas de ateroma se observaron en un 64% de los pacientes VHC y un 34% en la población sin infección (p < 0,001). Los únicos factores de riesgo estadísticamente significativos para el desarrollo de ateromatosis fueron la infección por VHC (OR = 2,6), la edad (OR = 1,1) y la historia de tabaquismo (OR = 3,9). Al analizar ambas poblaciones, no observamos diferencias significativas en el territorio vascular afectado ni en el tamaño de las placas, sólo en su composición (p < 0,001). Los pacientes VHC presentaban más placas lipídicas (42%) y menos fibrocalcificadas (15%). Sólo la puntuación SCORE (Systematic coronary risk Evaluation) y la presencia de VHC influían la composición de la placa. Al analizar los pacientes con VHC y ateromatosis, se observó que algunos genotipos presentaban más riesgo, independientemente del grado de fibrosis, (44% G2, 56% G1, 82% G4 y 100% G3). Solo la edad (OR = 1,1) el sexo masculino (OR = 2,2) y el genotipo (OR = 2,2) fueron factores independientes de arteriosclerosis en los pacientes infectados.

Conclusiones: Los pacientes con infección VHC presentan mayor riesgo de arteriosclerosis con placas de ateroma predominantemente lipídicas, pudiendo ser más vulnerables al tratamiento. El genotipo viral, el sexo y la edad del paciente son los únicos factores relacionados con presencia de ateromatosis en los pacientes infectados.

95. INCIDENCIA DE ALTERACIÓN PERSISTENTE DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA TRAS RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

A. Oliveira^a, M. Montes^b, L. Guerra Pastrían^c, P. Castillo^a, E. Valencia^b, M. Romero^{a,d}, V. Moreno^b, J. García-Samaniego^{a,d}, J.I. Bernardino^b, A. García^{a,d}, L. Martín-Carbonero^b, J.C. Erdozain^a, I. Pérez Valero^b y J. González García^b

^aAparato Digestivo; ^bMedicina Interna; ^cAnatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^dCIBERehd.

Introducción: Las asociaciones EASL, AEEH y AASLD recomiendan evaluar a los pacientes con alteración persistente de la bioquímica hepática (ApBqHp) tras curación (RVS) de la hepatitis C. No obstante, no existen estudios específicos de incidencia y etiología después de tratamiento con antivirales de acción directa (AAD).

Objetivos: Analizar la incidencia, etiología y factores asociados a ApBqHp tras RVS con AAD.

Métodos: Estudio prospectivo entre 04/2015-10/2016 de pacientes de Digestivo y Medicina Interna con ApBqHp (cualquier alteración en GOT, GPT y/o GGT en RVS12 y RVS24) tras tratamiento con AAD.

Resultados: 396 pacientes completaron seguimiento (66% hombres, 54,5 años, 40% cirróticos, 44% VIH+, 45% pretratados con pegIFN+RBV) (tabla). Se observó ApBqHp en 54 (13,6% [IC95: 10,6-17,3]; VIH- 12,3% vs VIH+ 14,9%, p = 0,557). Causas: hígado graso 29 (53%; 23 por criterios clínicos, 6 por biopsia [3 esteatosis, 3 NASH]; 19/29 VIH-, alcohol 11 (20,3%; todos VIH+), fármacos 9 (16,6%; 7/9 VIH+), hepatitis autoinmune 2 (3,7%; 2/2 con respuesta a corticoides), idiopática 2 (3,7%; hepatitis crónica activa en BH sin respuesta a corticoides), insuficiencia cardíaca 1 (1,8%). En el análisis multivariado de los 54 pacientes se asoció como factor ser mujer (OR 0,45; IC95: 0,2-0,99; p = 0,046) y la rigidez hepática (RH; Fibroscan®) (OR 1,04; IC95: 1,02-1,06; p = 0,000). Análisis multivariado VIH-: genotipo 3 (OR 4,17; IC95: 1,05-16,54; p = 0,042) y RH (OR 1,06; IC95: 1,03-1,09; p = 0,000). Análisis multivariado VIH+: tratamiento previo (OR 0,37; IC95: 0,15-0,94; p = 0,037), mujer (OR 0,22; IC95: 0,04-1,08; p = 0,063) y RH (OR 1,03; IC95: 1,01-1,06; p = 0,008).

Principales características de los pacientes

Característica (%)	Total (N = 396)	Sin ApBqHp (N = 342)	Con ApBqHp			p	
			Total (N = 54)	VIH- (N = 28)	VIH+ (N = 26)	Casos vs controles*	VIH- vs VIH+
Tipo alteración	NA	NA				NA	0,296
Citolisis			20,4	28,6	11,5		
Colestasis			40,7	35,7	46,2		
Mixta			38,9	35,7	42,3		
Hombres	65,7	63,5	81,3	67,9	92,3	0,015	0,041
Edad (mediana, años)	54,5	54,6	53,2	56,5	53,5	0,323	0,038
Cirrosis	39,9	36,5	64,4	67,9	65,4	< 0,001	1,000
Fibroscan® (mediana, kPa)	10,4	10,2	17,9	17,3	20	< 0,001	0,880
Genotipo 3	9,1	8,9	10,6	17,9	0	0,786	0,053
VIH+	44,2	42,8	54,2	45,8	54,2	0,163	0,18
Pretratados	44,7	45,1	41,7	57,1	26,9	0,757	0,031

*Casos: pacientes con alteración persistente de la bioquímica hepática. Controles: pacientes sin alteración de la bioquímica hepática.

Conclusiones: La alteración persistente de la bioquímica hepática tras RVS con AAD no es un hecho infrecuente (13,6%) siendo su causa más frecuente el hígado graso. El perfil etiológico es distinto entre VIH- y VIH+. Existe asociación con el sexo y la gravedad del daño hepático y, en pacientes VIH-, con la infección por genotipo 3.

96. DIFERENCIAS DEBIDO AL GENOTIPO DEL VHB EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE TAF (TENOFIVIR ALAFENAMIDA) Y TDF (TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO)

M. Buti Ferret^a, M. Omata^b, Y. Jun Kim^c, D. Samuel^d, J.F. Flaherty^e, K. Kim^e, A. Gaggari^e, M. Subramanian^f, E. Ceausu^g, U.S. Akarca^h, M.J. Tongⁱ y H. Lik-Yuen Chan^j

^aHepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^bYamanashi Prefectural Central Hospital, Yamanashi, Japón. ^cDepartment of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Corea. ^dHopital Paul Brousse, Villejuif, Francia. ^eGilead Sciences, Foster City, EEUU. ^fGilead Sciences, Foster City CA, EEUU. ^gDr. Victor Babes Hospital for Infectious Diseases, Bucharest, Rumanía. ^hGastroenterology, Ege University Medical Faculty Hospital, Izmir, Turquía. ⁱHuntington Medical Research Institutes, Los Angeles, CA, EEUU. ^jPrince of Wales Hospital, Hong Kong, Hong Kong.

Introducción: En dos estudios Fase 3 donde se evaluó la eficacia y seguridad de TAF, un profármaco de tenofovir, en pacientes con enfermedad crónica activa por VHB, TAF no mostró inferioridad frente a TDF en la supresión de la carga viral total en la semana 48. En este trabajo, mostramos los resultados obtenidos en supresión de carga viral y la evolución de los niveles de HBsAg a lo largo del tiempo según los distintos genotipos.

Métodos: En dos estudios Fase 3 de TAF, con idéntico diseño (Estudio 110 en HBeAg positivo y Estudio 108 en HBeAg negativo), los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente 2:1 a TAF o TDF, y en una duración de tratamiento de 96 semanas. Después de la Semana 96, los pacientes pasan a un ensayo abierto recibiendo TAF 48 semanas. Se realizó la cuantificación del HBsAg y del ADN-VHB durante las primeras 48 semanas de tratamiento. La normalización de los valores de ALT fue determinada según los criterios de normalidad del laboratorio central, así como los de la AASLD (≤ 30 U/L hombres, ≤ 19 U/L mujeres).

Resultados: Los pacientes reclutados en ambos estudios fueron 85 GT A, 248 GT B, 617 GT C, y 329 GT D. El 81% de los pacientes

GT A fueron varones versus el 57% en pacientes GT C. La cuantificación basal media de ADN-VHB fue mayor en los pacientes GT D HBeAg positivo y menor en los pacientes GT B HBeAg negativo, mientras que el HBsAg fue mayor en los pacientes GT A HBeAg positivo y menor en los pacientes GT B HBeAg negativo. En la semana 48 la supresión de la carga del ADN-VHB fue entre 91-100% en los pacientes HBeAg negativo en todos los GTs. Entre los pacientes positivos para el HBeAg, los pacientes GT D han tenido las tasas de supresión de carga viral más bajas en la semana 48 (44%), mientras que los GT A y C han tenido tasas de supresión de carga viral del 73% (tabla). La evaluación de los cambios en el ADN en las fases iniciales del tratamiento (semanas 12 y 24), demostraron también que el GT D tiene las tasas más bajas de supresión de la carga viral (19% en la semana 12 y 35% en la semana 24). La disminución del HBsAg para la semana 48 de 0,5 log10 o mayor fue observada con mayor frecuencia en los pacientes GT B. En particular, el GT C demostró cambios de HBsAg mínimos a pesar de un alto nivel de supresión de la carga viral. Adicionalmente, las tasas de normalización de ALT en la semana 48 de acuerdo a ambos criterios utilizados, resultaron ser más bajas en los pacientes GT D HBeAg positivo (30% y 52%, respectivamente). La pérdida de HBeAg fue mayor en los pacientes GT A, C y D (13%, 14%, y 12%, respectivamente) en comparación con los pacientes GT B (9%).

Conclusiones: Hay heterogeneidad significativa en la respuesta al tratamiento entre los distintos Genotipos del VHB. Los pacientes GT D HBeAg positivo tienen tasas más bajas de supresión virológica, descenso de los niveles de HBsAg, y normalización de las ALT.

97. IMPORTANCIA DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA DEL VHC EN LA UNIÓN HLA-AG VIRAL Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA INMUNE. BASES RACIONALES PARA LA OBTENCIÓN DE UNA VACUNA TERAPÉUTICA

S.M. Jiménez-Ruiz^a, R. Quiles^{a,b}, P. Muñoz de Rueda^{a,b}, E. Pavón^a, A. Carazo^a, J. Casado^a, A.B. Martín^a, A. Ruiz-Extremera^{a,b,c} y J. Salmerón^{a,b,c}

^aUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada. ^bCIBERehd. ^cUniversidad de Granada, Granada.

Introducción: Datos previos de nuestro grupo de investigación demuestran que pacientes con VHC genotipo 1 que expresan el alelo DQB1*0301 tienen una probabilidad de respuesta al tratamiento

antiviral combinado del 69%, mientras que el 31% restante no responden al mismo, probablemente debido a que, el epitopo inmunodominante (EI) del VHC frente al alelo DQB1*0301 se encuentra mutado, impidiendo su correcta unión a la molécula HLA inhibiendo la respuesta inmunológica CD4+.

Métodos: Se analizó por pirosecuenciación el EI (NS31253-1272) del VHC, de 37 pacientes (21 con respuesta virológica sostenida, RVS, y 16 no-RVS (6 recidivantes, y 10 no respondedores) determinando el número de quasiespecies/muestra, el número mutaciones/quasiespecies y el número de sitios polimórficos. También se realizaron cultivos in vitro en los que se determinó por citometría de flujo si el EI no mutado (péptido sintético salvaje; PS) es capaz de generar proliferación de las CD4+ en pacientes DQB1*0301+, mientras que un péptido sintético mutado (PM) no es capaz de generar dicha respuesta.

Resultados: En el estudio de pirosecuenciación, aplicando los controles de calidad, nos encontramos con 34 quasiespecies diferentes. Los pacientes con RVS tienen una media de menos quasiespecies (RVS: $2,19 \pm 0,2$; No-RVS: $4,75 \pm 1,1$; $p > 0,05$), menor número de mutaciones por quasiespecie (RVS: $0,48 \pm 0,1$; No-RVS: $1,24 \pm 0,3$; $p = 0,01$), y menor número de sitios polimórficos (RVS: $1,43 \pm 0,3$; No-RVS: $4,56 \pm 1$; $p = 0,02$) que los no-RVS. Estudiando las posiciones del EI más susceptibles de mutación y su posible relación con la respuesta, observamos tres posiciones únicamente mutadas en pacientes con no-RVS, aa 5 (L/P) y aa 7 (L/P) y 15 (L/S) (no-RVS = 4/16; RVS: 0/21; $p = 0,02$). En el estudio in vitro, observamos que en 4/7 pacientes (grupo 1) la proliferación CD4+ obtenida con el PS es mayor que la obtenida con el CN y con los PM (PS: $2,74 \pm 0,62$; CN: $0,92 \pm 0,3$; PM: $1,15 \pm 0,52$; $p = 0,039$). Sin embargo, en los 3/7 restantes (grupo 2) no observamos dicho patrón (PS: $4,37 \pm 2,35$; CN: $3,55 \pm 0,74$; PM: $4,06 \pm 2,32$; $p = 0,7$). Existen diferencias significativas al comparar las medias entre los CN de ambos grupos, de manera que el grupo 2 presenta una media de CN mayor que el grupo 1 ($3,55 \pm 0,7$ vs $0,92 \pm 0,3$; $p = 0,016$). Esto podría explicar que el grupo 2 al tener una proliferación tan alta basalmente, no es susceptible de aumentar la proliferación CD4+ con el estímulo del péptido.

Conclusiones: Los pacientes HLA-DQB1*0301+ que muestran una gran variabilidad genética en el EI (NS31253-1272) del VHC, presentan menor tasa de RVS debido a una menor proliferación CD4+ provocada por una incorrecta unión HLA-Ag viral. Así los EI son potenciales candidatos para el diseño de vacunas sintéticas.

98. PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL VHB Y VHC EN MUJERES ESPAÑOLAS EMBARAZADAS Y EN EDAD FÉRTIL

J.A. Muñoz Gámez^a, M.M. Díaz Alcázar^a, J. Salmerón Escobar^{a,b,c}, A. Fernández Alonso^d, M. Sánchez Forte^e, E. Martín^f, J.L. Gallo Vallejo^g, R.P. Arias Lorente^g, M. Cabrera Lafuente^h, C. Camarena^h, M.A. Salmerón Ruiz^h, C. Alonsoⁱ, C. Alba^j, F. Romero Narbona^j, R. Maese Heredia^k, L. Escudero Ruiz de Lacanal^k, I. Rueda Fernández^l, A. Dayaldasani Khialani^l, R. Quiles Pérez^{a,b}, P. Carretero^f, F. García García^m, F. García García^m, L. Cerrilloⁿ, M. Rodríguez Marescaⁿ y A. Ruiz Extremera^o

^aUnidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada. ^bCIBERehd. ^cUniversidad de Granada, Granada. ^dServicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Virgen del Mar, Almería. ^eUGC Neonatología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. ^fUnidad de Neonatología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada.

^gUnidad de Neonatología, Hospital Central de Asturias, Oviedo. ^hUnidad de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

ⁱUnidad de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^jUnidad de Neonatología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. ^kUnidad de Neonatología; ^lUGC de Laboratorios, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. ^mUGC Laboratorios,

Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada.

ⁿServicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^oUGC Laboratorios, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. ^pComplejo Hospitalario Universitario de Granada, Cíberehd.

Introducción: Las infecciones por el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) son prevalentes mundialmente, siendo la primera causa de hepatopatía en niños y adultos. La transmisión vertical del VHC es la fuente principal de infección en niños (> 90%). En España ha habido un aumento marcado de inmigración en los últimos años, pudiendo haber cambiado la prevalencia de VHB y VHC en las gestantes.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue: conocer la prevalencia de infección por VHB y VHC en mujeres españolas embarazadas y en edad fértil y estudiar su epidemiología.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo en 10 hospitales públicos españoles. 30.000 mujeres (18-42 años) seguidas en estos centros (enero-octubre de 2015), fueron incluidas en el estudio. La prevalencia de VHB (AgHBs+) y VHC (antiVHC+) se determinó en la cohorte general y en un subgrupo de mujeres embarazadas. El análisis epidemiológico se realizó mediante una encuesta (dos casos negativos por cada caso positivo detectado).

Resultados: La prevalencia total de VHB fue 0,66% (31.538 mujeres; prevalencia en mujeres en edad fértil 1,2% vs 0,42% en embarazadas, $p < 0,05$). La prevalencia total del VHC fue 0,72% (24.588 mujeres; prevalencia en edad fértil: 0,86% vs 0,25 en gestantes, $p < 0,05$). La prevalencia de co-infección fue: VHB/VHC: 0,02%, VHB/VIH: 0,03% y VHC/VIH: 0,02%. Para ambos virus, la prevalencia es más alta en el rango 25-45 años que en 15-24 años ($p < 0,05$). El VHB predomina en población caucásica (española 36%, Europa del este 16%), china (27%) y africana (15%), mientras que el VHC predomina en la población caucásica (española 64%, Europa del este 28%), latina (4%) y gitana (4%). En la mayoría de los casos la infección es de origen desconocido, aunque de manera significativa destaca en VHC transfusión sanguínea, uso de drogas parenterales, antecedente quirúrgico y pareja infectada. Mientras, el VHB destaca por los antecedentes familiares. Un 11% de las mujeres infectadas por VHB recibieron antivirales durante la gestación. Ningún hijo de madre afectada por VHB fue infectado, mientras que el VHC se transmitió al 10% de los hijos.

Conclusiones: Un importante porcentaje de mujeres infectadas por estos virus es población inmigrante. La diferencia en las prevalencias de ambos virus entre mujeres embarazadas y fértiles puede ser debida a que en estas últimas se realiza fundamentalmente en mujeres de alto riesgo. Las prevalencias más elevadas en el rango de edad de 25-45 años sugiere que fueron contagiadas antes de los controles sanitarios sobre las transfusiones sanguíneas, y en el caso del VHB, antes de la vacuna. La mejor solución para evitar el riesgo de transmisión vertical del VHC es el cribado de las mujeres en edad fértil, ofertando tratamiento antes de la gestación. Además, las tasas de transmisión vertical del VHC pueden justificar el tratamiento al final del embarazo con los nuevos antivirales clasificados como tipo B por la FDA, tal y como ocurre con el VHB y el VIH.

99. ¿INFLUYE EL ANTECEDENTE DE USO DE DROGAS POR VÍA PARENTERAL O ALCOHOLISMO EN LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA?

J.M. Moreno Planas^{a,b}, J.J. Sánchez Ruano^c, J.R. Larrubia Marfil^d, R. Patón Arenas^e, J. Morillas Ariño^f, M.M. Vicente Gutiérrez^a, G. Rodríguez Toboso^a, M. Solera Muñoz^g, S. Aulí^h, A. Lucendo Villarínⁱ, J.C. Fernández de Cañete Camacho^a, M. Montealegre Barrejón^j, P. Gancedo Bringas^k, E. Martínez Alfaro^l, P. Martínez Ródenas^m, I. Maraños Antónanzasⁿ, T. Artaza Varasa^c, E. Tebar Romero^j, E. Sanz de Villalobos^d, I. Calzada Delgado^a, M. Garrido Martínez^j y R. Pérez Flores^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. ^bUniversidad de Castilla-La Mancha. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Toledo, Toledo. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. ^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Cuenca, Cuenca. ^gServicio de Medicina Interna, Hospital de Villarrobledo, Villarrobledo. ^hServicio de Aparato Digestivo, Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan. ⁱServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Tomelloso, Tomelloso. ^jServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Villarrobledo, Villarrobledo. ^kServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Puertollano, Puertollano. ^lUnidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. ^mServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Almansa, Almansa. ⁿServicio de Medicina Interna, Hospital de Hellín, Hellín.

Introducción: Existen ciertas dudas en la clase médica acerca de la efectividad del tratamiento de la hepatitis C en determinados grupos de pacientes en los que podría existir una menor adherencia al tratamiento.

Objetivos: Evaluar la efectividad del tratamiento de la hepatitis C con AAD en pacientes con antecedente de consumo nocivo de alcohol o uso de drogas por vía parenteral y compararla con la obtenida en aquellos pacientes sin dichos factores de riesgo.

Métodos: Estudio multicéntrico prospectivo observacional longitudinal con participación de 11 hospitales de Castilla La Mancha. La eficacia se evaluó por medio de la RVS12 de forma global, y en pacientes con antecedente de UDVP, y consumo de alcohol superior a 40 y a 80 gramos diarios, respectivamente.

Resultados: Se incluyeron 803 pacientes, edad media 55 años (rango: 20-86 años). 480 (59,8%) varones. 665 pacientes (82,8%) genotipo 1, ocho (1%) genotipo 2, 69 (8,6%) genotipo 3, 55 (6,8%) genotipo 4 y uno (0,1%) genotipo 5; el resto combinaciones de distintos genotipos. 379 (47,2%) eran cirróticos. Etiología del VHC desconocida en 339 (45,2%), transfusional en 176 (23,5%) y UDVP en 147 (18,3%). 115/358 (32,1%) habían sido bebedores conocidos de más de 40 gramos diarios. 265 pacientes (33%) fueron tratados con 2D/3D, 206 (25,7%) con sofosbuvir y simeprevir, 168 (20,9%) con sofosbuvir y ledipasvir, 154 (19,2%) con sofosbuvir y daclatasvir, 9 (1,1%) con sofosbuvir y ribavirina, y uno (0,1%) con daclatasvir y simeprevir. 318 (39,6%) tomaron ribavirina. La RVS12 global por intención de tratar -IT- (considerando fracasos aquellos pacientes perdidos durante el seguimiento) fue de 95,6% (700/732), y por protocolo -PP- de 96,6% (700/725). Seis de los 7 pacientes perdidos habían sido UDVP (tasa abandono seguimiento: 4,1%), y cinco bebían más de 40 gramos de alcohol (tasa abandono: 4,3%). La RVS12 (IT) fue 93,4% en UDVP vs 95,7% en el resto (p: 0,276). La RVS (IT) en consumidores de más de 40 gramos de alcohol fue 87,9% vs 94,4% (p: 0,041); sin embargo, por protocolo fue 89,5% vs 94,8% (p: 0,134). La RVS12 (IT) en consumidores de más de 80 gramos fue de 90,9% vs 92,6% (p: 0,736).

Conclusiones: El antecedente de consumo de alcohol podría asociarse con una peor respuesta al tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa. La mayor parte de los pacientes tratados que se pierden en el seguimiento tienen antecedente de uso de drogas por vía parenteral o consumo nocivo de alcohol. Las campañas para aumentar la adherencia al tratamiento deberán prestar especial atención a estos subgrupos de pacientes.

100. UN NUEVO MODELO DE INFECCIÓN POR HDV EN RATÓN QUE REFLEJA ALGUNAS DE LAS CARACTERÍSTICAS MÁS IMPORTANTES DE LA INFECCIÓN EN HUMANOS E IDENTIFICA MAVS COMO PIEZA FUNDAMENTAL EN LA INDUCCIÓN DE IFN- β

C. Usai^{a,b}, L. Suárez Amarán^{a,b}, M. di Scala^{a,b}, C. Godoy^{c,d,e}, Y. Nif, M. Hommel^{a,b}, L. Palomo^{a,b}, V. Segura^{b,g}, C. Olagüe^{a,b}, A. Vales^{a,b}, E. Salido^h, J. Prieto^{a,b,c}, S. Urbanⁱ, F. Rodríguez-Frías^{c,d,e}, R. Aldabe^{a,b} y G. González-Aseguinolaza^{a,b}

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

^bInstituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona.

^cCentro de investigación biomédica en red:

enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd).

^dLiver Pathology Unit, Departamentos de Bioquímica y Microbiología;

^eVirology Unit, Departamento de Microbiología, Hospital Vall d'Hebron,

Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

^fDepartment of Infectious Diseases, Molecular Virology, University Hospital

Heidelberg, Heidelberg.

^gServicio de Bioinformática, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra,

Pamplona.

^hDepartamento de Patología, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), La Laguna.

El estudio del virus de la hepatitis delta (HDV) y el desarrollo de nuevos tratamientos está obstaculizado en gran medida por la falta de modelos animales pequeños. En nuestro laboratorio hemos desarrollado un modelo de infección por HDV en ratón que reproduce muchas de las características más importantes de la patología humana. Para ello construimos virus adenoasociados (AAV) recombinantes portadores de los genomas HBV y HDV competentes en replicación (AAV-HDV y AAV-HBV) y con alta capacidad de infectar hepatocitos de ratón in vivo. Tras la inyección de ambos virus en ratones se cuantificaron la carga viral, la expresión de los antígenos y los genomas a diferentes tiempos tras la inyección. Además se evaluó la patología hepática, la edición del genoma y la activación de la respuesta inmune innata. La infección con AAV-HDV dio inicio a la replicación de HDV en los hepatocitos de ratón. La edición del genoma fue confirmada por la presencia de los antígenos corto y largo de HDV y mediante secuenciación. Se detectó replicación viral durante 45 días, incluso cuando el vector AAV-HDV había prácticamente desaparecido. En presencia de HBV se detectaron partículas infectivas de HDV en suero. Además, como se observa en pacientes, la coinfección estaba asociada a la reducción de la expresión de antígenos de HBV y el desarrollo de daño hepático que incluye la sobre-expresión de genes involucrados en el desarrollo de patologías hepáticas. La replicación de HDV provocó la activación de una fuerte respuesta IFN de tipo I sostenida, que en ratones inmunodeficientes se encontraba significativamente atenuada y prácticamente ausente en ratones deficientes en MAVS. En conclusión, el modelo animal que describimos reproduce características importantes de la infección por HDV en humanos y proporciona una valiosa herramienta para la caracterización de la infección viral y para el desarrollo de nuevas terapias. Además se identificó MAVS como uno de los actores principales en la detección de HDV, y la inmunidad adaptativa como un elemento muy importante en la amplificación de la respuesta inmune innata.

101. NIVELES DE AFP ANTES Y DESPUÉS DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON AAD EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC

A. Castaño, C. Rodríguez-Escaja, M.A. de Jorge, E. Rubio, L. González-Diéguez, M. Varela, V. Cadahía, C.A. Navascués y M. Rodríguez

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

Introducción: La curación de la infección por VHC con IFN reduce los niveles de AFP y niveles elevados de la misma tras la RVS (> 6-10 ng/ml) incrementan el riesgo de desarrollar CHC.

Objetivos: Analizar los cambios que se producen en los niveles de AFP tras la RVS obtenida con AAD en pacientes con cirrosis hepática por VHC.

Métodos: Se analizaron 188 pacientes con cirrosis por VHC en los que se consiguió RVS con AAD. La mayoría de los pacientes fueron varones (66,5%), con una edad media de 57,7 ± 19,1 años. El GTO del VHC implicado con mayor frecuencia fue el 1b (48,9%). El 53,2% tenía varices esofágicas, el 20,2% había tenido un episodio previo de descompensación y el 16% estaba coinfectado con VIH. En todos los casos se analizaron y compararon los niveles de AFP al inicio del tratamiento (AFP-TTO) con los observados en el momento de la RVS (AFP-RVS). Se analizó la influencia de distintas variables demográficas, clínicas y analíticas sobre los niveles de AFP.

Resultados: Los niveles de AFP-TTO fueron de 16,0 ± 42,6 (0,9-530) y de AFP-RVS de 5,3 ± 4,7 (1,1-37,1) ng/ml ($p < 0,001$), con un descenso medio de 10,6 ± 42,3 ng/ml. Comparando AFP-TTO y AFP-RVS, la proporción de pacientes con AFP > 10 fue de 37,2% y 7,9%; entre 5-10 de 25% y 26% y < 5 de 37,8% y 65,9%, respectivamente ($p < 0,001$). Niveles de AFP-TTO > 10 ng/ml se correlacionaron con niveles superiores de ALT (113,7 ± 78,2 vs 70,6 ± 53,3; $p < 0,001$) y de AST (107,8 ± 56,3 vs 67,0 ± 46,4; $p < 0,001$), con la presencia de esteatosis en ECO (20% vs 13%; $p = 0,03$) y con la ausencia de episodios previos de descompensación (88,6% vs 74,6%; $p = 0,05$). No hubo relación con sexo ($p = 0,22$), edad ($p = 0,75$), GTO VHC ($p = 0,1$), niveles basales de plaquetas ($p = 0,79$) o albúmina ($p = 0,13$), presencia de varices ($p = 0,73$), coinfección VIH ($p = 0,09$) o diabetes ($p = 0,26$). Los niveles de AFP-RVS no se correlacionaron con ninguna de las variables analizadas. La AFP-RVS fue superior a la AFP-TTO en 27 pacientes (incremento de 3,1 ± 6,7 ng/ml), igual en 3 e inferior en 158 (descenso de 13,2 ± 45,7 ng/ml). Durante el seguimiento se diagnosticaron 4 CHC (entre 3 y 12 meses de la RVS), 3/15 (20%) con AFP-RVS > 10 y 1/173 (0,57%) con AFP-RVS ≤ 10 ng/ml ($p = 0,001$).

Conclusiones: La RVS obtenida con AAD reduce de forma significativa los niveles de AFP. Mientras que los niveles elevados de AFP al inicio del tratamiento se correlacionan con el grado de actividad necroinflamatoria y con la presencia de esteatosis hepática, esta relación se pierde en el momento de la RVS. Aunque es necesario un mayor seguimiento, unos niveles de AFP elevados (> 10 ng/ml) en el momento de la RVS pueden constituir un marcador de riesgo para el desarrollo de CHC, igual que ocurre tras el tratamiento con IFN. Dado que tras la RVS la mayoría de los pacientes presentan niveles normales de AFP, este marcador puede ganar importancia en el diagnóstico precoz de CHC en pacientes con cirrosis por VHC en la era de los AAD.

102. CAMBIO EN EL PERFIL LIPÍDICO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS VIRUS C TRATADOS CON LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

L. Monteserín Ron^a, R. Quiñones Castro^a, G. Molina Arriero^a, M. Guerra González^b, E. Fernández Morán^c, M. Jiménez Palacios^a, N. Reyes Campos^a, E. Gutiérrez^b, S. Vivas Alegre^a, B. Álvarez Cuenillas^a, P. Linares Torres^a y F. Jorquera Plaza^a

^aAparato Digestivo; ^bServicio de Farmacia; ^cServicio de Análisis Clínicos, Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Introducción: Las terapias de virus hepatitis C (VHC) basadas en interferón (IFN) modificaban el perfil lipídico en los pacientes con respuesta viral sostenida (RVS). Se observaba un incremento de la concentración sérica de colesterol y HDL debido a la propia erradicación del VHC, a efectos directos del IFN y a su actuación sobre receptores lipídicos hepáticos e intestinales. Actualmente se des-

conoce qué sucede en el perfil lipídico de los pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD).

Objetivos: Comparar las modificaciones del perfil lipídico y del riesgo aterogénico basales y tras alcanzar la RVS de los pacientes tratados con AAD.

Métodos: Se recogieron de manera retrospectiva los pacientes tratados con AAD desde enero de 2015 y que habían alcanzado RVS de la semana 12 en septiembre de 2016. Se analizaron los niveles séricos de colesterol total (COL), triglicéridos (TGL), HDL y LDL, así como diferentes variables antropométricas en el momento basal, final del tratamiento y semana 12 postratamiento. Se excluyeron aquellos pacientes tratados con hipolipemiantes.

Resultados: Se incluyeron 266 pacientes (60,9% varones), edad media: 57,4 ± 12,8 años. El 49,6% eran naïve. La distribución de genotipos fue: 1a (27,8%), 1b (49,2%), 2 (2,7%), 3 (10,5%), 4 (9,8%) y la fibrosis basal: F ≤ 1 (17,6%), F2 (32,4%), F3 (27,3%) y F4 (22,7%) con CAP medio de 246,6 ± 44,1 dB/min. La carga viral media fue de 3.314.279. El 59,0% tenían sobrepeso u obesidad previos. Los tratamientos empleados fueron: sofosbuvir/ledipasvir en 44,4%, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en 5,6%, OBV/PTV/RTV+dasabuvir en 37,6%, sofosbuvir+daclatasvir en 9,8%, sofosbuvir + ribavirina en 2,6%. Se alcanzó RVS en el 98%. Las concentraciones medias basales de COL, TGL, HDL y LDL fueron de 167,11, 103,92, 50,26 y 89,27 mg/dl respectivamente. Las concentraciones medias basales de COL y LDL en el genotipo 3 fueron inferiores comparadas con las de los restantes genotipos ($p < 0,005$). La concentración media sérica de COL final de tratamiento aumentó 17,81 mg/dl (IC95% 13,21-22,41) y 19,56 mg/dl (IC95% 15,59-23,53) en la semana 12-RVS comparado con los valores basales ($p < 0,0001$). El aumento medio de LDL fue de 15,39 mg/dl (IC95% 8,50-22,29) al final de tratamiento y de 18,00 mg/dl (IC95% 12,00-23,99) en semana 12-RVS ($p < 0,0001$). El índice aterogénico a la semana 12 postratamiento mostró un incremento medio de 0,38 ± 0,89 respecto al basal ($p < 0,005$). No se observaron cambios significativos en los TGL, HDL y peso. También se objetivó una reducción media de la fibrosis a la semana 12-RVS de 2,66 ± 4,02 kPa (IC95% 1,98-3,34) ($p < 0,0001$).

Conclusiones: Los cambios observados en el metabolismo lipídico podrían reflejar la respuesta fisiológica a la eliminación del VHC, si bien el aumento de COL, LDL y riesgo aterogénico podrían tener un potencial impacto sobre la aterosclerosis que requeriría para su confirmación la evaluación longitudinal en grandes cohortes.

103. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA: ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD EN PACIENTES MONOINFECTADOS Y COINFECTADOS VHC/VIH EN VIDA REAL

R. Juanbeltz Zurbano^{a,b}, R. San Miguel Elcano^c, S. Goñi Esarte^d, A. Martínez Echeverría^d, I. Elizalde Apestegui^d, M.P. Huarte Muniesa^d, J. Úriz Otano^d, M.G. Ruiz de Alda^e y J.M. Zozaya Urmeneta^d

^aCIBER de Epidemiología y Salud Pública. ^bIdiSNA. ^cFarmacia Hospitalaria; ^dUnidad de Hepatología; ^eSección de Infecciosas, Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Objetivos: Analizar la efectividad de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) en el tratamiento de la hepatitis C crónica en práctica clínica, tanto en pacientes mono infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) como coinfectados por VHC y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo del registro prospectivo de pacientes con infección crónica por VHC que inician tratamiento con AAD desde noviembre 2014, en un hospital terciario de referencia. Criterios de inclusión: i) finalización programada del tratamiento previa al 01 de julio de 2016, ii) iniciar régimen

con AAD libre de interferón. Se analizaron variables demográficas (sexo, edad), clínicas (coinfección por VIH, genotipo VHC, grado de fibrosis hepática, carga viral) y terapéuticas (experiencia previa de tratamiento frente al VHC, combinación y duración de los AAD empleados). Se consideró RVS si la carga viral era indetectable a las 12 semanas de finalizar el tratamiento. Se estudió la RVS según subgrupos: monoinfectados o coinfectados, naïve o pretratados, genotipo viral, grado de fibrosis hepática y régimen terapéutico recibido.

Resultados: Se incluyeron 365 pacientes, 65 de ellos coinfectados por VIH (17,8%). El 69,6% eran hombres y la edad media 52 años (DE = 9,1). El genotipo VHC más prevalente en monoinfectados fue 1b (43%), mientras que en coinfectados el 1a (41,5%) y 3 (32,3%), $p < 0,0001$. El 39% de los pacientes presentaba cirrosis y el 61% eran naïve. La cifra global de RVS fue del 95,9% (350/365) en una análisis por intención de tratar (IC95% 93,9-97,9%) y del 98% (350/357) en un análisis por protocolo. El estudio de subgrupos mostró cifras de RVS del 96% en monoinfectados (288/300) y 95,4% en coinfectados (62/65); 94,6% en pacientes naïve (211/223) y 97,9% en pretratados (139/142); 96,2% G1 (250/260); 66,7% G2 (2/3); 95,6% G3 (65/68) y 97,1% G4 (33/34). La RVS entre los monoinfectados cirróticos fue del 94,3% (IC95% 89,9-98,7) y 96,9% (IC95% 94,5-99,3) en los no cirróticos. En el caso de los coinfectados fue del 94,6% (IC95% 87,3-100) en cirróticos y del 96,4% en no cirróticos (IC95% 89,5-100). La RVS según la combinación de AAD fue: 100% SOF+SMV+/-RBV (46/46); 97,5% PTV/r/OBV+/-DSV+/-RBV (158/162); 96,3% SOF+DCV+/-RBV (77/80); 90,5% SOF/LDV+/-RBV (67/74) y 66,7% SOF+RBV (2/3).

Conclusiones: La experiencia en vida real con los nuevos AAD ha aportado unas cifras de RVS elevadas, incluso en poblaciones difíciles de tratar, situándose por encima del 95% tanto en pacientes monoinfectados como coinfectados VHC/VIH. La menor efectividad observada en el genotipo 2 deriva del bajo número de pacientes

incluidos en este subgrupo, en el que hubo un fracaso terapéutico.

Financiación: Proyecto EIPT-VHC financiado por el Plan Estratégico Nacional de la Hepatitis C, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

104. DETECCIÓN DE POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS PARA BLOQUEAR LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA X DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B HBEAG NEGATIVA

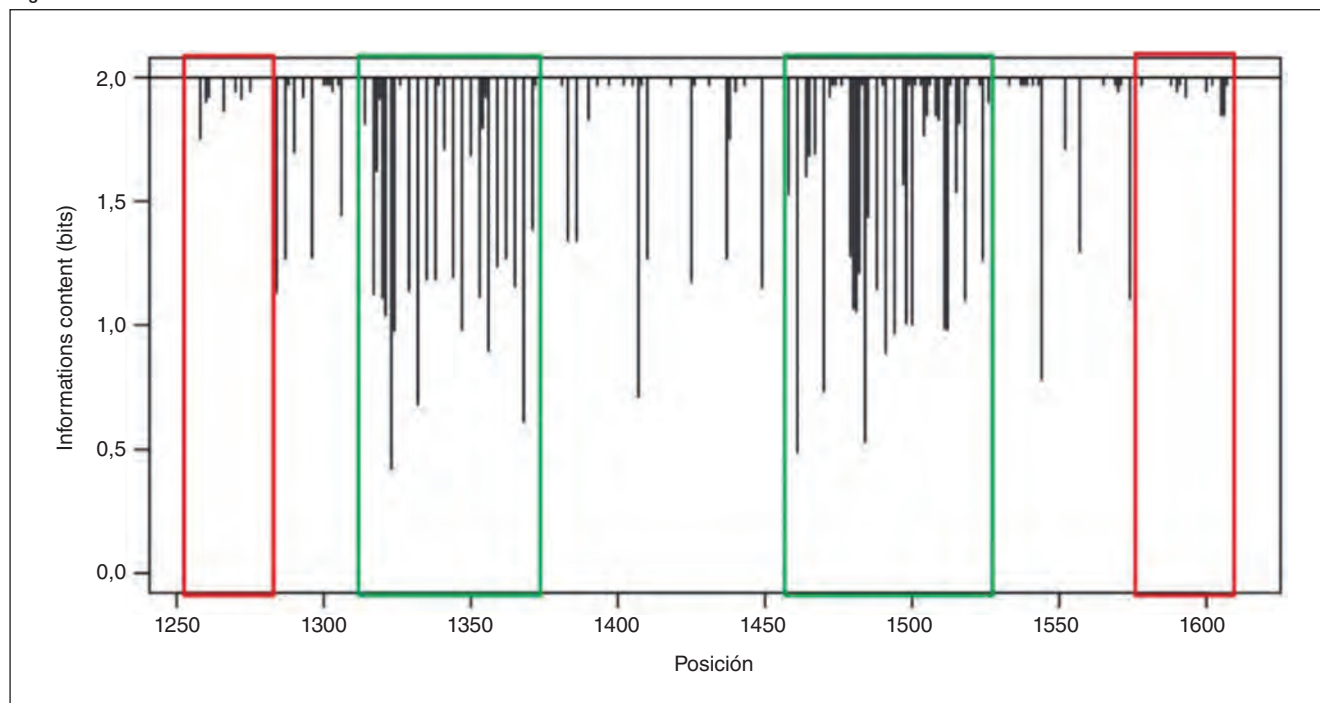
D. Tabernero^{a,b}, R. Casillas^{b,c}, M. Riveiro-Barciela^{a,d}, C. Fernández^b, J. Gregori^{a,c,e}, S. Sopena^{a,b}, C. Godoy^b, A. Ruiz^{a,b}, R.M. López^b, L. Nieto^b, J. Quer^{a,c}, R. Esteban^{a,d}, M. Buti^{a,d} y F. Rodríguez-Frías^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^bUnidad de Patología Hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^cHepatitis Virales. Unitat de Malalties Hepàtiques, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona. ^dUnidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^eRoche Diagnostics S.L., Sant Cugat del Vallès.

Introducción: El objetivo ideal del tratamiento contra la hepatitis crónica B (HCB) es la erradicación del virus de la hepatitis B (VHB), pero esto raramente se logra con los actuales tratamientos de primera línea. La multifuncionalidad de la proteína X del VHB (HBx) la convierte en una potencial diana terapéutica a bloquear en una terapia curativa de la infección por VHB.

Objetivos: Estudiar la variabilidad del extremo 5' de la región X, para detectar regiones hiperconservadas que puedan sugerirse como

Figura P-104



Representación de la variabilidad/conservación global del extremo 5' de la región X a partir del contenido de información (entre 0 y 2) de un alineamiento múltiple de las secuencias de nucleótidos (nt) obtenidas por secuenciación masiva. Cada posición del gráfico representa una posición nucleotídica entre los nt 1255-1611 del genoma del VHB, donde la longitud de cada barra es proporcional a la variabilidad de la posición en las secuencias analizadas: a mayor grado de variabilidad en una posición más larga será la barra (más próxima a 0).

Las regiones con mayor grado de conservación (aproximadamente entre los nt 1255-1285 y 1575-1611) se han enmarcado en rojo, mientras que las más variables (aproximadamente entre los nt 1310-1370 y 1457-1525) se han enmarcado en verde.

dianas para terapia génica dirigida. Resultados previos no publicados parecen descartar la región 3' como diana para este tipo de terapias.

Métodos: Se ha analizado la variabilidad de la región entre los nucleótidos (nt) 1.255-1.611 del genoma del VHB, en 9 pacientes con HCB HBeAg negativa, no tratados, ADN-VHB > 4 logUI/mL y con diferentes genotipos del VHB (A-F y H). Para ello se ha calculado el contenido de información (CI) de cada posición de nt en un alineamiento múltiple de todas las secuencias diferentes entre sí observadas en el conjunto de pacientes, obtenidas por secuenciación masiva.

Resultados: Se ha obtenido una mediana de 6.809 secuencias/paciente (4.102-9.279). No se han encontrado variantes con inserciones/deleciones en proporciones significativas. El cálculo del CI posición a posición de nt en el fragmento analizado muestra 2 regiones internas altamente variables (aproximadamente entre los nt 1.310-1.370 y 1.457-1.525) y otras dos altamente conservadas en sus extremos (aproximadamente entre 1.255-1.285 y 1.575-1.611), como se representa en la figura.

Conclusiones: La ausencia de inserciones y deleciones y la detección de regiones hiperconservadas a nivel pangénico en el extremo 5' del gen X, indican su potencial utilidad como diana para terapia génica dirigida contra la expresión de HBx en pacientes con HCB HBeAg negativa.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (PI15/00856), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

105. PREVALENCE OF NATURALLY OCCURRING HCV NS5A RESISTANCE-ASSOCIATED SUBSTITUTIONS BY HIGH-RESOLUTION SEQUENCING TECHNOLOGY IN TREATMENT NAIVE GENOTYPE 1 PATIENTS

Q. Chen^a, M. Buti Ferret^{b,c}, M.E. Soria Benito^a, J. Gregori i Font^{a,c,d}, C.B. Perales Viejo^{a,c,e}, F. Rodríguez-Frías^{c,f}, D. García-Cehic^{a,c}, M. Homs Riba^{c,f}, D. Taberner Caellas^{c,f}, L. Niento Aponte^f, R. Esteban Mur^{b,c}, J.I. Esteban Mur^{b,c} and J. Quer Sivila^{a,c}

^aViral Hepatitis, Liver Unit, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR)-Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona.

^bUniversitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^dRoche Diagnostics S.L., Sant Cugat del Vallès. ^eCentro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid. ^fLiver Pathology Unit, Departments of Biochemistry and Microbiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona.

Introduction: Since the development of direct acting antivirals (DAAs), sustained virologic response (SVR) rates in chronic Hepatitis C patients have increased dramatically with DAAs combination therapies. However, the presence of resistance-associated substitutions (RAS) with decreased susceptibility to DAAs within the viral quasispecies prior to therapy is considered as the main responsible of treatment failure and viral relapse. Currently, testing for RAS prior to first-line DAA therapy is only recommended by clinical guidelines, for GT 1a patients (-Q80K) in Simeprevir and Elbasvir-based treatment. In the present work we have analyzed the baseline prevalence of NS5A RAS among 1a and 1b treatment naïve patients in our geographic area by massive parallel sequencing using 454/GS-Junior platform.

Methods: A total of 50 samples from treatment naïve chronic HCV patients have been selected, 18 G1a and 32 G1b. A fragment of 437nts of NS5A region have been amplified and sequenced using 454/GS-Junior sequencing platform and compared to consensus sequences provided by Los Alamos Sequence Database. The cutoff of detection was 1%. The following RAS mutations have been consid-

ered in the present study: G1a (M28, L31, H58, E62, Y93) and G1b (L28, R30, L31, P58, Y93).

Results: Overall, RAS at NS5A regions have been detected in 50% of G1 patients (44% G1a and 53% G1b). 16.7% G1a and 28.1% G1b patients present RAS with frequency above 15%. The most prevalent RAS in G1a was M28V/T followed by H58R, L31M and Y93H. For subtype 1b the most prevalent substitution was Y93H followed by R30H/Q, L31M and P58S. The frequency of RAS ranged from 0.47% to 99.57% in G1a patients and from 0.44% to 100% in G1b. Interestingly, 11.1% of G1a and 28.1% of G1b patients have Y93H substitution at baseline, which has been associated with reduced susceptibility to Daclatasvir, Ledipasvir and Ombitasvir. In G1a samples Y93H is observed as a minority mutant while in G1b, 22% of the Y93H carriers showed the mutation in 100% of sequences.

Conclusions: High-resolution HCV-sequencing technology is a good tool to study RAS. This methodology reveals a high prevalence of RAS in NS5A region in Spain, however, the clinical significance of each variant is dependent of the frequency and the type of RAS, and in this sense, Y93H has shown higher level of DAA resistance than other substitutions. Besides, here we show that the prevalence of each RAS is subtype-dependent, and for instance Y93H is more prevalent in subtype 1b compared with 1a. However, it is still unknown which is the minimal frequency at which a minority RAS is clinically relevant.

106. LA ADICIÓN DE INTERFERÓN PEGILADO A LOS ANÁLOGOS DE NUCLEÓ(T)IDOS DISMINUYE LOS NIVELES DE HBSAG EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA VHB HBEAG NEGATIVO

T. Broquetas^a, M. García-Retortillo^a, J.J. Hernández^b, M. Puigvehí^a, N. Cañete^a, S. Coll^a, B. Cabrero^a, M.D. Giménez^a, F. Bory^a, R. Solà^a y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), UAB, Barcelona. ^bLaboratori de Referència de Catalunya (LRC), El Prat de Llobregat.

Introducción: Los pacientes con hepatitis crónica VHB HBeAg negativo en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (ANs) raramente alcanzan la pérdida del HBSAg (< 0,1% anual).

Objetivos: Evaluar si la adición de interferón pegilado (IFN-Peg) al tratamiento con ANs puede disminuir los niveles de HBSAg y aumentar la tasa de seroconversión.

Métodos: Estudio prospectivo no aleatorizado en pacientes con hepatitis crónica por VHB HBeAg negativo no cirróticos, en tratamiento con ANs en respuesta virológica. En un grupo se añadió IFN-Peg α -2a durante 48 semanas (tratamiento combinado, TC) y en el otro se mantuvo los ANs (tratamiento en monoterapia, TM). Se evaluaron las características basales, los niveles de HBSAg (basal y semanas 12, 24 y 48) y los efectos secundarios en ambas ramas de tratamiento.

Resultados: Desde agosto de 2014 a febrero de 2016 se incluyeron 95 pacientes, el 77% eran hombres, el 61% en tratamiento con tenofovir y el 33% con entecavir. Los pacientes del grupo TC (n = 36) en comparación con los del grupo TM (n = 59) eran más jóvenes (45 vs 53 años, p < 0,008) y con más proporción de fibrosis leve (F0-F1 100% vs 80%, p = 0,04). Los niveles de HBSAg basal (log₁₀ UI/ml) eran comparables en ambos grupos (3,23 en TC vs 2,98 en TM, p = 0,06). Treinta y dos pacientes han finalizado el tratamiento con IFN-peg (mediana de tiempo de 48 semanas). Los niveles de HBSAg (log₁₀ UI/ml) a la semana 12, 24 y 48, disminuyeron en el TC vs TM en -0,09 vs -0,04 (p = 0,03), -0,26 vs -0,06 (p < 0,001) y -0,55 vs -0,09 (p < 0,001). La pérdida del HBSAg durante el tratamiento se produjo en 2 de los 32 pacientes del TC (6,25%) y en 1 paciente del TM (1,7%) (p = ns). El IFN-Peg se tuvo que parar de forma prematu-

ra (media = 24 semanas) en 8 (22%) pacientes por elevación de transaminasas (n = 3), astenia (n = 3), poliartritis (n = 1) y neutropenia (n = 1).

Conclusiones: La adición de IFN-Peg a los ANs acelera el descenso del HBsAg en comparación con los ANs en monoterapia. Sin embargo, las contraindicaciones y los efectos secundarios del IFN-Peg limitan su uso. Se requiere un mayor número de pacientes o un mayor seguimiento para demostrar diferencias en la tasa de seroconversión.

107. IMPACTO DE LA INCORPORACIÓN AUTOMÁTICA DE RECOMENDACIONES EN LA NOTIFICACIÓN DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

D. Morales Arraez^a, A. Alonso^b, F. Díaz-Flores^b, J.A. García Dopico^b, A. de Vera^b, E. Quintero^a y M. Hernández-Guerra^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bLaboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Introducción: Actualmente, existe un tratamiento eficaz en más del 95% de los pacientes con los nuevos antivirales de acción directa, si bien menos del 10% recibe tratamiento. Una de las barreras se encuentra en el proceso diagnóstico y de derivación a consulta especializada. Así, muchos pacientes con serología positiva no disponen de RNA para confirmar el diagnóstico de infección activa según recomiendan las guías clínicas. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la incorporación a la práctica clínica de un mensaje de alerta automático con recomendaciones tras la detección de anti-VHC positivo.

Métodos: En octubre de 2014 se incorporó en el sistema informático OpenLab[®] del Laboratorio Central de nuestro hospital un mensaje a renglón del resultado positivo, recomendando solicitar RNA y derivar a un facultativo especialista. Se registraron retrospectivamente todas las solicitudes de serología de VHC de dos cohortes: Pre-alerta (10/2013-09/2014) y Post-alerta (10/2014-09/2015). Se identificaron los pacientes con serología positiva, registrando la procedencia del test (Hospitalario/Centro de Atención Primaria), variables bioquímicas, demográficas, hábitos tóxicos, entorno social y comorbilidad. Tras un período de seguimiento de 1 año en ambas cohortes, se evaluó el porcentaje de solicitud de RNA e impacto sobre otros parámetros. Se utilizó la variable de Poisson.

Resultados: En la cohorte Pre-alerta, se registraron un total de 18.322 serologías de 16.324 sujetos, resultando anti-VHC positivos 381 pacientes (2,33%). En la cohorte POST-alerta, se registraron un total de 18.976 serologías de 17.061 sujetos, resultando anti-VHC positivos 234 pacientes (1,37%). Se excluyeron los pacientes con RNA previo y los exitus durante el seguimiento, incluyendo finalmente en la cohorte PRE-alerta a 243 pacientes anti-VHC positivo (72% hombres, mediana 48 años, rango 2-86) y en la cohorte Post-alerta a 195 pacientes anti-VHC positivo (74% hombres, mediana 50 años, rango 11-92). Cuando se compararon ambas cohortes se objetivó que el porcentaje de anti-VHC positivo con RNA pasó del 53,9% al 64,1%, OR = 1,14 (IC95%: 1,03-+Inf; p = 0,027). Los sujetos de ambas cohortes no presentaron diferencias en cuanto a entorno social, hábitos tóxicos, enfermedad psiquiátrica, comorbilidad, sexo y niveles basales de transaminasas. En la cohorte Post-alerta vs Pre-alerta había una mayor prevalencia de serologías positivas de procedencia Hospitalaria (42,6% vs 32,9%, p = 0,047) y una mayor edad media de los pacientes (47,9 ± 13,6 vs 50,9 ± 14,6, p = 0,028).

Conclusiones: La incorporación de un sistema automático de alerta tras detección de anticuerpos positivos para VHC puede ser eficaz en nuestro medio disminuyendo la tasa de pacientes con serología positiva sin RNA. Ésta y otras medidas dirigidas a conocer el estado de infección activa pueden contribuir en la prevención, tratamiento y erradicación del VHC.

108. CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHB Y TRANSAMINASAS NORMALES

C. San Juan López, M.M. Casado Martín, M. González Sánchez, M.F. Anguita Montes, A. Gálvez Miras, S. Hallouch Toutouh, E. Práxedes González, A. Porcel Martín y J.L. Vega Sáenz

Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.

Introducción: En los pacientes con infección crónica por virus B (VHB) la existencia de transaminasas normales (TN) se asocia con estado de portador inactivo (PI) (Ag HBe -) o inmunotolerancia (IT) (Ag HBe +). En ellos la afectación hepática significativa es rara, aunque en la actualidad disponemos de escasos estudios que evalúen el grado de lesión hepática en estos pacientes.

Objetivos: Describir las características de los pacientes con infección crónica VHB con TN, así como evaluar la afectación hepática mediante la medición del grado de fibrosis hepática (FH) e identificar los posibles factores asociados a la existencia de fibrosis en estos pacientes.

Métodos: Incluimos los pacientes con infección VHB etiquetados de PI o IT (Ag HBs (+) con TN en al menos 3 determinaciones consecutivas el primer año, atendidos en nuestra consulta en los últimos 10 años y con seguimiento mayor de 1 año. Recogimos datos epidemiológicos (edad, sexo, raza, consumo de alcohol, IMC), virológicos (DNA viral) y niveles de transaminasas a lo largo del estudio. Evaluamos el grado de FH mediante elastografía transicional (ET). Una rigidez hepática (RH) > 7,2 kPa fue considerada como Fibrosis significativa (FS). La clasificación de los diferentes grados de FH se hizo como sigue: < 6,2 kPa: no FH, 6,2-9,4: zona gris, > 9,4 kPa: FH grave/cirrosis.

Resultados: Incluimos en el análisis 215 pacientes (208 PI y 7 IT), un 59% eran varones, con una edad media de 47 ± 12 años, un 70% eran de raza caucásica. Un 14% reconocía consumo moderado de alcohol. Un 62% tenían un IMC ≥ 25. Durante el seguimiento el 4% presentaba transaminasas alteradas (>1,5 VVN). Un 18% tenían un DNA viral > de 2.000 UI/ml. Disponemos de datos de FH en 160 pacientes (en 55 no pudimos realizar ET por pérdida en el seguimiento u obesidad). Un 17,5% tenía FS. La RH media fue de 6,3 ± 5,8 kPa. De los pacientes con datos de FH, un 23% tenía FH en zona gris y un 7,5% fibrosis grave/cirrosis. Un 5% tenía una RH > 13 kPa. No identificamos asociación entre la presencia de FS y la edad, raza, consumo de alcohol, o niveles de DNA. Las variables probablemente asociadas a la presencia de FS fueron: la alteración de las transaminasas durante el seguimiento (21% vs 3%, p = 0,002) y el IMC, ya que la gran mayoría de los pacientes con FS tenía un IMC > 25 (86% vs 56%, p = 0,002).

Conclusiones: En los pacientes con infección crónica VHB y TN la afectación hepática con FH significativa es relativamente frecuente y en ocasiones grave. La FH en estos pacientes no parece estar relacionada con los niveles de DNA y sí con la alteración de las transaminasas en el seguimiento y el IMC, de hecho, la mayoría de los de los pacientes con FH significativa, tienen sobrepeso u obesidad. Es por ello recomendable la medición de la FH con métodos no invasivos validados en los pacientes con VHB y transaminasas normales, sobre todo en aquellos con transaminasas elevadas en el seguimiento o con IMC > 25.

109. BAJA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VHE EN RECEPTORES DE ÓRGANO SÓLIDO O HEMATOPOYÉTICO

J. Llaneras^a, M. Riveiro-Barciela^{a,b}, F. Rodríguez-Frías^{b,c}, L. Nieto^c, M. Perelló^d, C. Berastegui^{e,f}, L. Castells^{a,b}, G. Ortíz^g, M. Buti^{a,b} y R. Esteban^{a,b}

^aLiver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de

Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cLiver Pathology Unit, Departments of Biochemistry and Microbiology (Virology Unit), Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^dNephrology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron/Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^eDepartment of Pulmonology and Lung Transplant Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^fCiber Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III. ^gGrupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH).

Objetivos: La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) puede ser causa de hepatitis aguda y crónica en pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) o hematopoyético (TPH). Sin embargo, los datos relativos a la prevalencia de la hepatitis E antes del trasplante son escasos. Se calcula que en nuestro medio un 11% de los donantes sanos ha tenido contacto con el VHE [Sauleda et al. Transfusion. 2015;55:972-9]. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia y los factores de riesgo de infección por hepatitis E en receptores de órganos sólidos o hematopoyéticos previo al trasplante.

Métodos: Estudio prospectivo, unicéntrico que incluyó pacientes que posteriormente recibieron un TOS o TPH durante el año 2014. La infección por hepatitis E se evaluó mediante determinación de ARN del VHE (Cobas VHE®, Roche Diagnostics, 95% límite de detección 15,9 UI/ml) y serología (IgG anti-VHE, ensayo Mikrogen). Después de firmar el consentimiento informado, los pacientes completaron una encuesta epidemiológica de posibles factores de riesgo para la infección por VHE.

Resultados: Se incluyeron un total de 199 pacientes: 155 TOS (60 pulmón, 62 hígado y 33 de riñón- todos ellos en hemodiálisis) y 44 TPH (todos tratados previamente con quimioterapia). Características basales: 128 (64,3%) hombres, edad media 55 años y 84,3% de raza caucásica. El 60% presentaba uno o más factores de riesgo cardiovascular. Analíticamente, la mediana de AST fue 20 UI/L (rango 5-49), ALT 19 UI/L (rango 4-58), bilirrubina 0,53 mg/dl (0,19-1,79) y albúmina 3,9 g/dl (2,3-5). Todos los pacientes tenían RNA del VHE indetectable y IgG anti-VHE fue positiva en siete pacientes (5,6%). Estos 7 sujetos eran hombres, con edad media de 52 años, 3 (43%) de raza no caucásica, 5 de ellos en lista de trasplante renal y los otros dos en lista de pulmón y a destacar que 5 de ellos (71%) eran residentes en áreas rurales. No se asoció con la exposición al VHE los antecedentes profesionales, el consumo de carne cruda o de caza, vivienda habitual en zonas rurales o viajes a países donde la infección es endémica.

Conclusiones: La prevalencia de infección por VHE en receptores de órgano sólido y hematopoyético es baja, siendo la IgG anti-VHE del 6%. A pesar de incluir pacientes con cierto grado de inmunodepresión (cirrosis, hemodiálisis, terapia con quimioterapia) no se observaron casos de infección activa, lo que sugiere que el riesgo de infección por VHE se debe asociar principalmente la propia inmunosupresión postrasplante.

110. PAPEL DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA T CONTRA LOS ANTÍGENOS DEL VHB EN EL AUMENTO DE ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN HEPATITIS CRÓNICA B

M. Riveiro-Barciela^{a,b}, F. Martínez-Valle^c, C. Marcos-Fosch^a, M. Bes^{b,d}, I. Sanz-Pérez^c, D. Tabernero^{b,e}, F. Rodríguez-Frías^{b,e}, S. Sauleda^{b,d}, R. Esteban^{a,b} y M. Buti^{a,b}

^aServicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCIBERehd. ^cUnidad de Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^dLaboratorio de Seguridad Transfusional, Banco de Sangre y Tejidos, Servei Català de la Salut. ^eUnidad de Hepatitis Víricas, Departamento de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: Los pacientes con hepatitis crónica B (HCB) con lesión hepática leve presenta un aumento del grosor media-intima (GMI) [Riveiro-Barciela et al. AEEH. 2016].

Objetivos: Valorar la asociación entre GMI y la respuesta inmune T contra diferentes antígenos del virus de la hepatitis B (VHB) en una serie más amplia de pacientes HCB, incluyendo sujetos con lesión hepática significativa.

Métodos: Estudio prospectivo con 173 pacientes sin tratamiento antiviral. El GMI fue estimado mediante Doppler carotídeo. La presencia de placas de ateroma o GMI $\geq 1,2$ mm se consideró diagnóstico de aterosclerosis subclínica (AS) [Sinn et al. Gastroenterology. 2016]. El riesgo cardiovascular (CV) se valorado mediante análisis de distintos factores asociados tanto del huésped (síndrome metabólico, edad, elastografía y controlled attenuation parameter-CAP) como de la infección por VHB. Los resultados de GMI fueron comparados con una cohorte española de sujetos sanos, estratificada por edad y sexo [Junyent et al. Med Clin (Barc). 2005]. La respuesta inmune específica T contra el VHB fue estudiada mediante ELISpot IFN γ contra 3 antígenos recombinantes (rHBsAg, rHBcAg, rHBeAg) en un subgrupo de 63 sujetos.

Resultados: 99 (57%) hombres, 67% caucásicos, edad media 46 ± 13 años, 20 (12%) con fibrosis hepática significativa (fibrosis ≥ 2 y/o necroinflamación ≥ 2 -índice de Ishak). 76 (44%) presentaban al menos un factor de riesgo CV y 11 (6%) cumplían criterios de síndrome metabólico. En comparación con sujetos sin infección por VHB se observó un aumento significativo del GMI en los pacientes con HCB (0,8 vs 0,65, $p < 0,001$), tanto en portadores inactivos como con lesión hepática. El GMI fue mayor en los sujetos con lesión hepática que en portadores inactivos (0,86 vs 0,81) diferencia que no alcanzó significación estadística. La presencia de AS fue similar entre pacientes con lesión hepática y portadores inactivos. Los niveles de ALT, ADN VHB o HBsAg no se correlacionaron con el GMI. Sin embargo, sí se observó correlación positiva entre el GMI y el número de parámetros que componen el síndrome metabólico ($r = 0,41$, $p < 0,001$), el diámetro abdominal ($r = 0,42$, $p < 0,001$), CAP ($r = 0,38$, $p < 0,001$), niveles de triglicéridos ($r = 0,21$, $p = 0,006$) y colesterol total ($r = 0,2$, $p = 0,008$). La respuesta inmune específica T contra rHBsAg, rHBcAg y rHBeAg fue $18,6 \pm 46,8$, 19 ± 24 y 18 ± 22 SFC/106 PMNC. Existió una correlación positiva entre respuesta contra el rHBcAg y mayor GMI ($r = 0,25$, $p = 0,046$). En los pacientes con AS los niveles de IFN γ contra rHBcAg fueron superiores a aquellos sin AS (25 vs 16 SFC/106 PMNC), diferencia que no alcanzó significación estadística, si siendo significativas las diferencias en los niveles de GGT y CAP.

Conclusiones: Los sujetos con HCB presentan un mayor GMI que los sujetos sanos. La presencia de AS se relacionó con factores asociados a esteatosis hepática (GGT, CAP, diámetro abdominal) aunque también con mayor respuesta T contra el rHBcAg.

111. CAMBIO PROGRESIVO EN LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO DEL VHC CON AAD: AUMENTO DE LOS NAÍVE Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON POCA FIBROSIS HEPÁTICA

A.M. Gila Medina^{a,b}, F. Nogueras^a, R. Quiles Pérez^{b,c}, D. Espinosa^a, A.B. Martín Álvarez^c, M.A. López^a, E. Ruiz Escolano^a, P. Muñoz de Rueda^{b,c} y J. Salmerón^{a,b,c,d}

^aUnidad de Hepatología, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada. ^bCIBERehd. ^cUnidad Científico-Técnica, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada. ^dDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada.

Introducción: A partir del año 2015, coincidiendo la puesta en marcha del Plan Estratégico para el VHC y la rápida aparición de

nuevos antivirales de acción directa (AAD), las guías de tratamiento han sido actualizadas. Sus indicaciones daban prioridad a los pacientes con un estadio de fibrosis avanzado, pero se ha observado que los pacientes tienen cada vez más acceso a los nuevos tratamientos, independientemente del estadio de fibrosis. El objetivo fue comparar en la práctica clínica real las características de los pacientes que recibieron AAD desde octubre de 2014 hasta octubre de 2016 en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo que analiza los datos de 456 pacientes con AAD. Para comparar las características de los pacientes y los cambios en la indicación del tratamiento, se han diferenciado cuatro semestres desde octubre 2014 hasta octubre 2016.

Resultados: Se han incluido un total de 456 pacientes con una edad media de $55,4 \pm 11$ años, 287 (62,9%) varones. 197 (44,1%) eran naïve y 250 (55,9%) previamente tratados. El 62,2% (275) presentaban fibrosis avanzada (F3-F4), 19,2% (85) fibrosis moderada (F2) y 18,6% (82) fibrosis leve (F0-F1). El 4,8% (22) eran pacientes trasplantados. La duración del tratamiento fue de 8 semanas en el 0,9% (4), 12 semanas en el 84% (383) y 24 semanas en el 13,4% (61). De los 456 pacientes, 413 han finalizado el tratamiento y la EOT fue del 98,1%. 357 alcanzaron las 12 semanas post-tratamiento, con una RVS12 del 93% y No-RVS12 del 7%. En los 4 semestres se observó un número similar de pacientes tratados, 20%, 34,6%, 27,6% y 17,8%; por tanto, no aumentó el número de prescripciones a lo largo del tiempo. Respecto a los naïve y retratados, había diferencias significativas en los 4 semestres (pacientes retratados: 74,7%, 60,1%, 40,8% y 49,3% respectivamente) ($p = 0,000$). Según el estadio de fibrosis, en los semestres 1 y 2 se trataron con más frecuencia los pacientes F3-F4 (85,5% y 70,5%), mientras que en el semestre 3 los F0-F1+F2 se tratan en un 50,8% y en el semestre 4 en un 58,2% ($p = 0,000$). Por último, las tasas de RVS12 fue similar en los cuatro semestres: 88,9%, 96,1%, 92,4% y 90%.

Conclusiones: Aunque no ha aumentado el número de tratamientos, en estos dos años de AAD se observa un cambio en su indicación, progresivamente se están incluyendo más pacientes naïve y con menos fibrosis hepática. Es prioritario el tratamiento de los infectados por el VHC con menos fibrosis hepática, en donde las 8 semanas de AAD tiene su mayor indicación con un coste menor.

112. APROXIMACIÓN A LA EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC): ANÁLISIS EN UNA COHORTE DE 7.602 PACIENTES DE TRAUMATOLOGÍA

M. Pipa Muñiz^a, M. Izquierdo Romero^a, E. Barreiro Alonso^a, M. Curieses Luengo^a, I. Pérez Valle^a, P. Varela Trastoy^a, A. Mancebo Mata^a, L. Franco^a, R. García López^a, E. Fernández Ruiz^a, L. Otero Guerra^b, C. de la Coba Ortiz^a, R. Tojo González^a, A.C. González Bernal^a, A. Álvarez Álvarez^a, J. Pérez Pariente^a, C. García Suárez^a y F.J. Román Llorente^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Microbiología, Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: En una etapa en la que la curación de la hepatitis C es posible con un alto porcentaje de éxito y escasos efectos secundarios, es esencial diagnosticar la infección oculta. Las estrategias de cribado poblacional mediante determinación de anticuerpos frente al VHC (Ac-antiVHC) en individuos con antecedentes de riesgo o en aquellos pertenecientes a grupos de edad concretos son las más aceptadas.

Objetivos: Determinar la prevalencia por grupo de edad y los mecanismos de transmisión del VHC así como la prevalencia de infección oculta.

Métodos: Análisis transversal de pacientes consecutivos con Ac-antiVHC solicitados en el preoperatorio de Traumatología. Se analizaron variables demográficas y relacionadas con la infección por

Edad (años)	Ac-VHC (+) (%) (IC95%)	Vía infección
< 20 (n = 165)	1 (0,6%) IC95% (0,015-3,3)	Desconocida (100%)
20-40 (n = 774)	6 (0,8%) IC95% (0,29-1,68)	Desconocida (60%) ADVP (40%)
40-50 (n = 826)	21 (2,5%) IC95% (1,58-3,86)	Desconocida (38,1%) ADVP (57,1%) Sexual (4,8%)
50-60 (n = 1.126)	38 (3,4%) IC95% (2,39-4,60)	Desconocida (51,3%) ADVP (35,1%) Transfusión (8,2%) Sexual (5,4%)
60-80 (n = 3.361)	33 (1%) IC95% (0,68-1,38)	Desconocida (78,1%) ADVP (9,4%) Transfusión (9,4%) Sexual (3,1%)
> 80 (n = 1.350)	19 (1,4%) IC95% (0,85-2,19)	Desconocida (77,8%) ADVP (5,6%) Transfusión (16,6%)

el VHC en el global y por rango de edad. Aquellos pacientes sin seguimiento fueron informados y evaluados para tratamiento.

Resultados: Entre junio-2008 y diciembre-2015 se determinaron Ac-anti-VHC en 7.602 pacientes de Traumatología con una prevalencia global de infección de 1,55% (IC95% 1,29-1,89). Las características de los grupos por tramos de edad son las siguientes (tabla): De los pacientes con Ac-antiVHC+: 37 de 118 pacientes (32,5%) desconocían la infección (por sexo: 62,2% mujeres; por edad: 21,6% entre 50-60). 7% presentaban coinfección por VIH. 18,5% negativizaron el ARN-VHC espontáneamente. 10,5% con antivirales directos y 16% previo a estos.

Conclusiones: En pacientes en preoperatorio de Traumatología la infección por VHC es más frecuente en hombres y en el rango de edad entre 40-60 años con una prevalencia del 3% (IC95% 2,31-3,88). El 32% de los pacientes con Ac-antiVHC+ desconocían la infección y el 70% la vía de contagio, por lo que no se habrían diagnosticado si esta intervención se realizara por grupos de riesgo. El cribado por edad se establece como eficaz, siendo en nuestro medio los nacidos entre 1956 y 1966 donde se objetiva mayor prevalencia (3,4%; IC95% 2,39-4,60).

113. CINÉTICA TEMPRANA DEL VHC Y DINÁMICA DE LAS SUSTITUCIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

E. Perpiñán^a, N. Caro-Pérez^a, J. Gregori^{b,c}, P. González^a, C. Bartres^a, M.E. Soria^b, C. Perales^b, S. Lens^a, Z. Mariño^a, G. Koutsoudakis^a, J. Quer^b, X. Forns^a y S. Pérez del Pulgar^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona. ^bServicio de Hepatología, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona. ^cRoche Diagnostics S.L., Barcelona, España.

Objetivos: La aparición de sustituciones asociadas a resistencia (RAS) puede comprometer la eficacia de los antivirales de acción directa (AAD). La mayoría de las RAS se detectan antes del tratamiento y/o en el momento del fallo virológico. Sin embargo, se sabe poco acerca de la selección de las RAS en puntos tempranos

durante el tratamiento. El objetivo de este estudio es analizar la potencial emergencia de las RAS inmediatamente después de iniciarse la terapia con AAD.

Métodos: Se han incluido en el estudio 71 pacientes, en su mayoría cirróticos, tratados con diferentes regímenes de AAD. Se han obtenido muestras de suero antes del tratamiento, durante el tratamiento (horas 4, 8 y 12; días 1-6; semanas 1-10), y después del tratamiento. La carga viral se ha determinado mediante qPCR y la RAS en las regiones NS3, NS5A y NS5B se han detectado mediante secuenciación masiva (454GS-Junior, Roche).

Resultados: De los 71 pacientes incluidos en el estudio, 63 (89%) alcanzaron una respuesta virológica sostenida, 7 (10%) sufrieron una recaída después de finalizar el tratamiento y 1 (1%) sufrió un fallo virológico intratratamiento. Los 8 pacientes no respondedores fueron tratados con PegIFN/SOF/RBV (n = 2, GT4a y GT1b), SOF/SMV/RBV (n = 4, 3 GT1b y 1 GT1a), DCV/SMV/RBV (n = 1, GT1b) y DCV/SOF (n = 1, GT3a). En general, se observó una rápida bajada de la carga viral en las primeras 48h después del inicio del tratamiento (mediana de la disminución 2,48 LogIU/mL, rango 0,34-4,32). Todos los pacientes no respondedores, excepto uno, mostraron RAS a nivel basal y/o después del tratamiento. A nivel basal, se detectó la RAS L159F junto con la sustitución C316N (NS5B), relacionada con una mejora del fitness viral, en 3/5 pacientes (GT1) tratados en combinación con sofosbuvir; y la RAS Y93H (NS5A), en el paciente (GT1b) tratado con DCV/SMV/RBV. Estas sustituciones persistieron durante el tratamiento con una alta frecuencia (> 99%), reapareciendo en el momento del fallo virológico. En algunos casos, las sustituciones S122G (NS3), V170A (NS3) y V321A (NS5B) fueron detectadas con menor frecuencia (0,35-26%) durante las primeras 72h, pero no seleccionadas posteriormente. Después del tratamiento, se observaron las RAS L31V (NS5A), Q80R (NS3), D168E/V (NS3) y la R155K (NS3) con elevada frecuencia (n = 4). Sin embargo, ninguna de estas sustituciones fue detectada a nivel basal o durante las primeras horas de la terapia.

Conclusiones: Durante el tratamiento con AAD, las RAS no parecen seleccionarse de forma precoz. Esto sugiere que la selección debe ocurrir más adelante, cuando el ARN viral es indetectable pero existe una mínima replicación del VHC en los hepatocitos. No obstante, nuestros resultados no permiten descartar que la selección de las RAS se produzca durante las primeras horas del tratamiento, cuando la carga viral es todavía detectable pero estas RAS están presentes en proporciones inferiores al límite de detección de la secuenciación masiva.

114. EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS POTENCIALES Y LA COMORBILIDAD EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EN TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

E. González-Colominas^a, M. de Antonio-Cuscó^a, M. Puigvehí^b, N. Cañete^b, T. Broquetas^b, M. García-Retortillo^b, R. Fernández^b, B. Cabrero^b, D. Giménez^b, E. Salas^a, R. Solà^b y J.A. Carrión^b

^aServicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona. ^bSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona.

Introducción: La incorporación de los antivirales de acción directa (AAD) del VHC ha permitido tratar pacientes con edad más avanzada y un mayor número de comorbilidades.

Objetivos: Evaluación basal y comparación de las características clínicas, el tratamiento antiviral (AAD) y el tratamiento concomitante entre pacientes mayores y menores de 65 años.

Métodos: Estudio prospectivo incluyendo los pacientes tratados con AAD (Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C 2016) con

o sin ribavirina entre enero 2015 y septiembre 2016 en un hospital de tercer nivel. Variables recogidas: demográficas, virológicas, fibrosis hepática, coinfección por el VIH, AAD recibido, medicación habitual, interacciones farmacológicas potenciales (IFPs) (según www.hepdruginteractions.org), manejo de las IFPs (sin cambios vs modificación/ajuste de dosis) y el índice de Comorbilidad de Charlson sin ajustar por la edad (ICCS). Se analizaron las diferencias en las variables recogidas entre los pacientes ≥ 65 años y < 65 años. Se comparó el grupo de pacientes que realizó tratamiento basado en sofosbuvir (SOF+) vs otros tratamientos (3D/2D).

Resultados: Se incluyeron 382 pacientes: 62% hombres y con una media de edad de 58,4 años (DE: 12,9). En 128 (33,5%) pacientes la edad era ≥ 65 años. Los pacientes ≥ 65 años presentaban en mayor proporción: género femenino (51,6 vs 31,1%; $p < 0,001$), cirrosis hepática (63,3 vs 42,1%; $p < 0,001$), infección por genotipo 1b (82,0 vs 32,0%; $p < 0,001$), ausencia de tratamiento antiviral previo (70,8 vs 49,4%; $p < 0,001$), comorbilidades (ICCS = 2,7 vs 2,1; $p = 0,001$), tratamiento concomitante (91,4% vs 77,2%; $p = 0,001$) y polimedicación con ≥ 5 fármacos (50,8 vs 28,7%, $p > 0,001$). En menor proporción: origen pakistaní (0 vs 10,6%; $p < 0,001$), infección por genotipo 3 (0 vs 23,3%; $p < 0,001$) e infección por el VIH (1,6 vs 30,6%; $p < 0,001$). Al analizar el subgrupo de pacientes con tratamientos concomitantes, los ≥ 65 años presentaban IFP en mayor proporción (83,8% vs 64,3%; $p < 0,001$). Estas diferencias se mantenían (76,7 vs 95,2%; $p = 0,004$) para la combinación 3D/2D (n = 106) pero no para los tratados con SOF+ (n = 207) (70,4 vs 60,8%; $p = 0,209$). Los pacientes ≥ 65 años recibían en mayor medida inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la ECA, betabloqueantes y antagonistas de los canales de Calcio ($p < 0,005$ para todos los casos). Al analizar los ≥ 65 años con tratamientos concomitantes (n = 117) los tratados con 3D/2D (n = 63) en comparación con SOF+ (n = 54) presentaban IFPs y modificaciones del tratamiento concomitante para evitar interacciones en mayor proporción (95,2 vs 70,4%; $p < 0,001$) y (47,6 vs 25,9%; $p = 0,016$), respectivamente.

Conclusiones: En la actualidad, un tercio de los pacientes candidatos a AAD son ≥ 65 años con comorbilidades y un elevado número de fármacos concomitantes. Por ello, se requiere una evaluación minuciosa de las interacciones farmacológicas potenciales y en especial con tratamientos no basados en sofosbuvir.

115. TRATAMIENTO EN VIDA REAL DE PACIENTES CON GENOTIPO 5 Y 6 DE VIRUS HEPATITIS C. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL REGISTRO HEPA-C

M. Hernández Conde^a, I. Fernández^b, C. Fernández Carrillo^a, A. Albillos^c, C. Pons^d, E. Badia Aranda^e, J. García-Samaniego^f, J.M. Moreno Planas^g y J.L. Calleja^a

^aHospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHIM, Madrid. ^bHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^cHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^dHospital General Universitario de Castellón, Castellón. ^eHospital Universitario de Burgos, Burgos. ^fHospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid. ^gComplejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: La prevalencia del virus de hepatitis C (VHC) en la población española se estima en torno al 1,5%. Los genotipos 5 y 6 son los menos frecuentes (1%) y se localizan fundamentalmente en áreas de Sudáfrica y Sudeste asiático, respectivamente. Existe poca representación en ensayos clínicos y estudios de vida real.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa (AAD) en una cohorte española con VHC genotipo 5 y 6 (G5 y G6) tratada en práctica clínica real y analizar las características clínicas y el tipo de tratamiento utilizado.

Métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo, observacional y ambispectivo que pretende analizar en vida real la RVS y los efec-

tos adversos (EA) de 17 pacientes (sin coinfección por VIH) con G5 (16/17) y G6 (1/17) tratados con combinaciones de AAD en los hospitales que incluyen sus datos en el registro nacional Hepa-C (AEEH/CIBERehd).

Resultados: El 52,9% eran mujeres, con una mediana de edad de 63 años. Todos los pacientes eran de raza caucásica, salvo el paciente con G6 que era asiático. Ocho pacientes (47%) tenían fibrosis avanzada (F3-F4), 7 de ellos con cirrosis hepática, y 9 (53%) tenían F2 o menos. De los 7 pacientes con cirrosis (41,2%), 6 estaban compensados y 1 sufría descompensación hidrópica (DH) al iniciar el tratamiento antiviral, con Child-Pugh B8. La mediana de MELD fue 9 (7-10). Trece pacientes (77%) eran naïve y 4 (23%) eran no respondedores a interferón. Los 16 pacientes con G5 recibieron ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas y el paciente con G6, recibió sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas. Los 7 pacientes cirróticos, incluyendo el paciente con G6, recibieron ribavirina (RBV). El 100% de los pacientes alcanzaron RVS12, incluyendo al paciente con G6 y los pacientes con cirrosis. En cuanto a seguridad, 2 pacientes (12%) sufrieron acontecimientos adversos graves (DH y anemia en ambos). La anemia se resolvió en un paciente suspendiendo la RBV y en el otro paciente disminuyendo la dosis de dicho fármaco. El paciente con DH previa, presentó además hemorragia digestiva por varices esofágicas y falleció en accidente de tráfico en la semana 6 postratamiento. No hubo interrupciones precoces ni abandonos de tratamiento.

Conclusiones: Este estudio demuestra la elevada eficacia y seguridad de los AAD para pacientes con hepatitis C G5 y G6 a pesar de constituir una población rara en nuestro entorno. Se ampliará el tamaño muestral y se completarán los datos durante el congreso de la AEEH.

116. ¿ESTÁ CAMBIANDO EL NÚMERO Y LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS NUEVOS PACIENTES CON HEPATITIS C?

A. Raga Gil, M.D. Giménez Romani, R. Fernández Rodríguez, T. Broquetas González, S. Coll Estrada, M. García Retortillo, M. Puigvehí Badosa, F. Bory, J.A. Carrión Rodríguez y R. Solà Lamoglia

Sección 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.

Introducción: La eficacia del tratamiento actual de la hepatitis C (HCC) ha conseguido la resolución de la infección en la mayoría de pacientes que no respondieron a tratamientos previos. Sin embargo, existen pocos datos cuantitativos y cualitativos de los nuevos pacientes.

Objetivos: Conocer el número y el perfil de los nuevos pacientes remitidos para estudio y tratamiento de la HCC en la última década.

Métodos: Pacientes sin tratamiento previo, consecutivos, remitidos para estudio de hepatitis crónica C (ARN VHC detectable), no co-infectados por VIH, con evaluación completa de las características demográficas y clínicas, genotipo del VHC y del estadio de fibrosis mediante biopsia hepática (BH), elastografía (ET) o características clínicas e índices serológicos.

Resultados: Se analizaron 1.308 pacientes incluidos prospectivamente de 2006 a 2015 en el registro electrónico de HCC de nuestra sección. En los periodos 2006-2010 y 2011-2015 se incluyeron 659 y 649 pacientes respectivamente. La evaluación del grado de fibrosis se realizó predominantemente por BH en el primer período (61,5%) y por ET en el segundo (61,6%; $p = 0,0001$). Los pacientes en el primer período eran más jóvenes ($46 \pm 0,6$ vs $50 \pm 0,6$; $p = 0,0001$) y presentaban unos niveles más elevados de ALT (88 ± 3 vs 73 ± 3 ; p

$= 0,01$) mientras que en el segundo período tenían con mayor frecuencia un estadio de fibrosis avanzada o cirrosis (F3: 3,6 y 7,4%; F4: 17,9 y 24,5% respectivamente, $p = 0,0002$). Por el contrario no se hallaron diferencias en relación al género, el porcentaje de inmigrantes (41,6 y 39,1), ni el genotipo del VHC (G1 en 49,9 y 53,6%). Al comparar las características y su evolución en ambos periodos, de los 528 pacientes inmigrantes con las de los 780 no inmigrantes destacó una muy superior prevalencia de genotipo 3 en este grupo (67,9 vs 14,3%; $p < 0,0001$). En ambos grupos se registró un empeoramiento del grado de fibrosis en el segundo período aunque afectando a un mayor número en los pacientes no inmigrantes (F3/F4 no inmigrantes: 29,1% y 38,5%; inmigrantes: 11 y 21,6%, respectivamente en ambos periodos; $p = 0,0001$).

Conclusiones: En la última década, no parece disminuir el número de nuevos pacientes con HCC no tratados en nuestra población y sigue aumentando la proporción de nuevos pacientes en fase avanzada de la enfermedad.

117. INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) POSTRATAMIENTO CON NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) EN PACIENTES CON VIRUS C (VHC). EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

C.V. Sánchez Jara, M.I. Monge Romero, I. Narváez Rodríguez, A. Guiberteau Sánchez, C. Corchado Berjano, N. Rodríguez Díez, B. Pérez Gallardo, L.M. Santos Martín, I. Estrada León y C. Jiménez Jaén

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz.

Introducción: Las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en enfermos con VHC, superan el 90% con los nuevos AAD. La erradicación de la infección por VHC intenta evitar el desarrollo de complicaciones, incluyendo el carcinoma hepatocelular (CHC), como resultado de la anulación de la inflamación crónica relacionada con la infección viral, que conduciría a la cirrosis y daño oncogénico. El impacto de la curación de la infección viral con cambios entre el estado inflamatorio y la respuesta inmune podría inducir la aparición de eventos impredecibles.

Objetivos: Se exponen los hallazgos obtenidos en la población de pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con AAD en nuestra consulta, en los cuales se ha detectado CHC posterior al tratamiento.

Métodos: Entre abril de 2014 y abril de 2016, 150 pacientes con VHC fueron tratados con los nuevos AAD en nuestra consulta. Todos los pacientes tenían un correcto despistaje de CHC antes del tratamiento, tanto clínica, como mediante técnicas de imagen: ecografía abdominal doppler, resonancia/TAC. Se realizó el diagnóstico de CHC según los criterios BCLC.

Resultados: De 150 pacientes tratados con los nuevos AAD, en 9 pacientes (6%) se detectó CHC, la edad media fue de 63,33 años, 5 (55,6%) eran hombres y 4 (44,4%) mujeres. 6 pacientes (66,7%) eran F4, 2 (22,2%) F3, todos ellos mantuvieron la misma fibrosis tras el tratamiento, y 1 paciente (11,1%) F2, pasó a ser F0-F1 tras el tratamiento. 8 pacientes (88,9%) con genotipo1b, y 1 paciente (11,1%) 3a. Tratamiento utilizado: sofosbuvir + simeprevir \pm ribavirina 3 pacientes (33,3%), sofosbuvir + ribavirina 1 paciente (11,1%), ledipasvir + sofosbuvir \pm ribavirina 4 pacientes (44,4%), ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir + ribavirina 1 paciente (11,1%). Los 6 pacientes F4 eran Child A tanto antes como después del tratamiento. Se objetivó un aumento de alfafetoproteína sólo en 3 pacientes (33,3%). La mediana de aparición de CHC tras el tratamiento fue de 5 meses (0-17 meses).

Conclusiones: La incidencia de CHC postratamiento VHC en nuestra población tratada fue del 6%, a pesar de haber obtenido RVS La mayoría de pacientes tenían una fibrosis avanzada (F3-F4)

pretratamiento, permaneciendo con la misma fibrosis tras el tratamiento, y solo en 1 paciente mejoró la fibrosis. Ningún paciente tenía CHC previo ni nódulos sospechosos habiendo llevado un adecuado despistaje antes del tratamiento. Creemos preceptivo mantener un despistaje protocolizado de CHC incluso tras RVS Cabe la posibilidad que en el desarrollo de CHC influyera que la mayoría de los pacientes ya presentaban una fibrosis avanzada en el momento de iniciar el tratamiento. Destaca el breve espacio de tiempo desde el fin de tratamiento hasta la aparición de CHC.

118. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y VIROLÓGICA DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHB EN ESTADO DE PORTADOR INACTIVO Y EN ZONA GRIS: ANÁLISIS COMPARATIVO UTILIZANDO LOS ACTUALES CRITERIOS DE LAS GUÍAS EASL Y AASLD

M.S. Bonacci, S. Lens, Z. Mariño, M.C. Lodoño, A. Mas, S. Pérez del Pulgar, J. Costa, J.M. Sánchez Tapias y X. Forns

Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: La diferenciación entre el portador inactivo (PI) y la hepatitis crónica B (HCB) puede ser difícil debido a que las fluctuaciones de ADN-VHB y ALT conducen a una "zona gris" [(ZG) DNA-VHB < 2.000 UI/mL y ALT 1-2xUNL] de pronóstico incierto. El escenario se complica más debido a las diferentes definiciones de PI de las actuales guías EASL y AASLD.

Objetivos: Evaluar la historia natural de los PI y ZG según definiciones EASL y AASLD.

Métodos: Se analizó la evolución de pacientes PI y ZG según guías EASL o AASLD visitados en nuestra Unidad entre 1985 y 2014. Se excluyeron pacientes previamente tratados, con cirrosis u otras enfermedades hepáticas.

Resultados: Se incluyeron 197 pacientes. Según el valor más alto de ALT durante el primer año de seguimiento (FU), los pacientes fueron separados en 4 grupos (tabla). Es importante destacar que 82 (60%) de PI de acuerdo EASL habrían sido clasificados como ZG por AASLD. Las características demográficas fueron comparables entre grupos. Tras una mediana de 95 (52-217) meses de FU, la evolución clínica y virológica no difirió entre grupos. La probabilidad a 10 años de al menos un pico de DNA-VHB > 2.000 UI/mL fue del 20% y > 20.000 UI/mL del 5%. Al final del FU, el DNA-VHB fue de 2.000 a 20.000 UI/mL en alrededor del 10%, pero sólo dos sujetos progresaron a HCB (tabla). Ningún paciente presentó carcinoma hepatocelular, ni fibrosis hepática significativa (Fibroscan® 4,9 kPa (4-5,7). La pérdida del HBsAg a 10 años fue del 20% y se correlacionó inversamente con el número de picos de DNA-VHB (HR = 0,25 [0,1-0,6] p < 0,05).

Conclusiones: Más allá del criterio utilizado para el diagnóstico, y pese que los picos de DNA-VHB son relativamente frecuentes, los PI y ZG tienen un excelente pronóstico y una tasa relativamente alta de pérdida del HBsAg. Una definición restrictiva de PI (guías AASLD) no añadiría un beneficio en cuanto al pronóstico y puede aumentar la necesidad de biopsias hepáticas, y más visitas de seguimiento.

119. MODIFICACIÓN DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) TRAS LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA CON AAD EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C (HCC) Y FIBROSIS AVANZADA O CIRROSIS

C. Rodríguez-Escaja, C.A. Navascués, L. González-Diéguez, B. Redondo-Antuña, M. Varela, V. Cadahía, E. Rubio y M. Rodríguez

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

Introducción: La ET ha mostrado utilidad en la predicción del riesgo de desarrollar complicaciones en pacientes con HCC. Recientemente se ha descrito que un valor < 7 kPa en el momento de RVS predice una evolución libre de complicaciones en pacientes curados con IFN (Lee et al. Gut and Liver. 2016).

Objetivos: Conocer los cambios en la ET coincidiendo con la RVS en pacientes curados con AAD y analizar los factores relacionados con los mismos.

Métodos: Se analizaron 221 pacientes (81 F3 y 140 F4) a los que se realizó una ET en los 6 meses previos al inicio del tratamiento (ET-TTO) y otra coincidiendo con la RVS (ET-RVS). El 67,9% varones, edad 57 ± 10 años, 76,9% infectados por GTO 1, 14% con coinfección VIH, 33% con varices, 11% con descompensación previa, 16% diabéticos y 16% con esteatosis.

Resultados: Los valores de ET-TTO y ET-RVS fueron de 21,0 ± 14,1 y de 16,0 ± 13,2 (p < 0,001), con un descenso medio de 4,9 ± 9,8 kPa. Los valores descendieron en 178 (80,5%), no se modificaron en 2 (0,9%) y aumentaron en 41 (18,5%). En 136 (61,5%) se observó un descenso > 20%. Comparando los pacientes con descenso > 20% con el resto, los primeros fueron más jóvenes (55,8 ± 9,8 vs 59,2 ± 10,3; p = 0,01), con valores basales más elevados de plaquetas (157 ± 63 vs 134 ± 61; p = 0,01) y albúmina (43,0 ± 4,6 vs 40,2 ± 5,8; p < 0,001), con menor frecuencia de varices (26% vs 43%; p = 0,009) y de descompensación previa (6% vs 19%; p = 0,01). No hubo diferencias en sexo, GTO, AST, ALT, IMC y ET-TTO, proporción de F3/F4, coinfectados VIH, diabetes ni esteatosis. Inicialmente 72 tenían ET-TTO > 21 kPa; de ellos en 29 (40%) la ET-RVS se redujo a ≤ 21 kPa y en 11 (15,2%) a < 13,6 kPa. De los 60 pacientes con ET-TTO entre 13,6 y 21, en 41 (68%) la ET-RVS era < 13,6 kPa. Las variables que

Tabla P-118

Clasificación al final del seguimiento, n (%)	Clasificación estado inicial			
	PI EASL	PI AASLD	ZG EASL	ZG AASLD
	ALT < 40 UI (n = 137)	ALT < 19 UI (M) ALT < 30 UI (H) (n = 55)	ALT 40 a 80 UI (n = 60)	ALT 19 a 38 UI (M) ALT 30 a 60 UI (H) (n = 142)
PI EASL	98 (71,5)	-	38 (63)	-
ZG EASL	16 (11,5)	-	8 (14)	-
PI AASLD	-	30 (55)	-	59 (41,6)
ZG AASLD	-	19 (34,5)	-	52 (36,6)
Pérdida del HBsAg	23 (17)	6 (11)	12 (20)	29 (20,4)
Hepatitis crónica B*	-	-	2 (3)	2 (1,4)

M: Mujeres; H: Hombres. *Necesidad de tratamiento antiviral.

se asociaron a ET-RVS < 13,6 fueron un valor de ET-TTO inferior ($19,6 \pm 8,8$ vs $33,3 \pm 15,1$; $p < 0,001$), junto con edad, plaquetas, albúmina, varices y descompensación previa. De los 88 pacientes con ET-TTO < 13,6, 25 (28,4%) tuvieron ET-RVS < 7. Globalmente el valor de ET-RVS fue < 7 kPa en 35 pacientes (15,8%). Las variables asociadas con ET-RVS < 7 kPa fueron menores niveles de AST ($p = 0,03$), mayor recuento de plaquetas ($p < 0,001$), albúmina más elevada ($p = 0,006$), ausencia de varices ($p = 0,004$) y de descompensación previa ($p = 0,023$); el IMC fue menor en pacientes con ET-RVS < 7 kPa ($25,7 \pm 3,7$ vs $27,3 \pm 4,7$; $p = 0,08$), aunque las diferencias no fueron significativas.

Conclusiones: La RVS obtenida con AAD conlleva un marcado descenso de la ET, especialmente en pacientes con enfermedad menos avanzada. Una proporción importante de pacientes con valores iniciales propios de HTP clínicamente significativa alcanzan valores que sugieren ausencia de la misma. Según los resultados de la ET hasta un tercio de los pacientes con F3 estarían libres de presentar complicaciones de la enfermedad. No obstante, se necesita un seguimiento prolongado para conocer con exactitud la traducción clínica de estos cambios.

120. EVOLUCIÓN DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB NO TRATADOS

M.A. de Jorge^a, L. González-Diéguez^a, C.A. Navascués^a, B. Redondo-Antuña^a, M. Rodríguez^b, S. Melón^c, M. Varela^a, V. Cadahía^a y M. Rodríguez^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Microbiología, Sección de Serología; ^cServicio de Microbiología, Sección de Virología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La elastografía de transición (ET), medida por FibroScan, ha mostrado capacidad para predecir la fibrosis histológica en pacientes con HCB, habiéndose propuesto un valor $\leq 6,5$ para excluir la existencia de fibrosis significativa (Papatheodoridis et al. JVH. 2014).

Objetivos: Conocer la evolución de la ET en pacientes con infección crónica por VHB antiHBe+, no candidatos a tratamiento.

Métodos: Se analizaron 123 pacientes antiHBe+, no tratados (ADN-VHB < 20.000 UI/ml y ALT < 2xLSN al inicio y durante el seguimiento) y sometidos a dos pruebas válidas de ET con un intervalo de 3 años. El 52,8% mujeres, con edad de 44 ± 11 años, la mayoría infectados por GTO A/D. Inicialmente, 28% con ADN-VHB < 2.000 UI/ml y HBsAg < 1.000 UI/ml. Durante el seguimiento, 49% mantuvieron ADN-VHB < 2.000 UI/ml y 80% ALT persistentemente normal (ALTPN). El 23% tenía esteatosis y el 4% diabetes. Se analizó la influencia de variables demográficas, clínicas y virológicas sobre la evolución de la ET.

Resultados: ET basal: $5,6 \pm 1,6$ kPa y ET a los 3 años: $5,8 \pm 1,8$ kPa ($p = 0,24$). En 63 hubo incremento ($1,3 \pm 1,1$ kPa), en 6 resultados idénticos y en 54 descenso ($1,1 \pm 0,9$ kPa). En 35 (28%) pacientes el incremento fue ≥ 1 kPa. Comparando pacientes que mejoraron ($n = 54$) con los que permanecieron estables o empeoraron ($n = 69$), no hubo diferencias en ninguna de las variables analizadas. Comparando pacientes con un incremento ≥ 1 kPa ($n = 35$) con aquellos con mejoría o sin cambios ($n = 60$), los primeros tuvieron niveles más elevados de AST ($27,8 \pm 8,9$ vs $22,7 \pm 6,9$; $p = 0,054$), sin diferencias en el resto de variables. Inicialmente el 73% tenía ET $\leq 6,5$ kPa, mientras que en la 2ª evaluación lo tenía el 76%. Comparando pacientes con ET $\leq 6,5$ y $> 6,5$ en la 2ª exploración, los primeros presentaban niveles superiores de HBsAg basal ($3,4 \pm 1,0$ vs $2,9 \pm 1,0$ log₁₀ UI/ml, $p = 0,03$), de ADN-VHB basal (2.795 ± 5.371 vs 836 ± 1.862 UI/ml; $p = 0,05$) y de niveles máximos de ADN-VHB durante el seguimiento (8.669 ± 13.467 vs 3.295 ± 5.902 ; $p = 0,03$),

mientras que aquellos con $> 6,5$ tenían niveles más elevados de AST ($29,9 \pm 9,1$ vs $23,8 \pm 9,1$; $p = 0,027$) y de IMC ($27,9 \pm 5,4$ vs $25,5 \pm 5,3$; $p = 0,038$). La diabetes fue más frecuente entre los de $> 6,5$ (10% vs 2,1%; $p = 0,09$), así como la esteatosis (36% vs 20%; $p = 0,08$). No hubo diferencias en sexo, edad, ALT basal, ALT máx, plaquetas, proporción de pacientes con ADN-VHB persistentemente < 2.000 UI/ml o con ALTPN.

Conclusiones: Los valores de ET en pacientes con infección crónica por VHB, antiHBe positivo y no candidatos a tratamiento antiviral sufren escasas variaciones durante un intervalo de 3 años. Los parámetros relacionados con la actividad del VHB no parecen tener influencia sobre el incremento de la ET. Sin embargo, parámetros como los valores de AST y el IMC están relacionados con valores superiores de ET, lo que sugiere que los aspectos metabólicos más que los virales pueden incidir en la progresión de la fibrosis en pacientes con estas características.

121. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO EN PRÁCTICA CLÍNICA CON SOFOSBUVIR MÁS DACLATASVIR EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C GENOTIPO 3

F. Sáez-Royuela^{a,b}, P. Linares^{b,c}, E. Badia^{a,b}, I. Martín^{b,d}, C. Almohalla^{b,e}, S. Calvo^f, I. García^{b,g}, M. Vázquez^{b,h}, B. Álvarez^{b,c}, M. de Benito^{b,e}, H. Ramos^{a,b}, V. Gozalo^a y F. Jorquera^{b,c}

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, Burgos. ^bAsociación Castellano y Leonesa de Hepatología (ACYLHE). ^cServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^fFundación Burgos por la Investigación de la Salud, Hospital Universitario de Burgos, Burgos. ^gServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia. ^hServicio de Aparato Digestivo, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero.

Introducción: Los pacientes con hepatitis crónica C genotipo 3 tienen un riesgo mayor de progresión de la hepatopatía y de desarrollo de carcinoma hepatocelular. Además, en comparación con otros genotipos, las combinaciones de agentes antivirales directos han demostrado una menor eficacia en los ensayos clínicos, fundamentalmente en los pacientes cirróticos, siendo escasos los datos en la práctica clínica.

Objetivos: El objetivo principal fue evaluar en la práctica clínica la eficacia y seguridad del tratamiento con sofosbuvir (SOF) más daclatasvir (DCV) en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 3.

Métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo, observacional y ambispectivo que pretende analizar en vida real la respuesta virológica sostenida (RVS) y los efectos adversos (EA) de los pacientes con hepatitis C mono infectados por G3 tratados con SOF + DCV en 7 hospitales de Castilla y León. Se excluyeron los pacientes sometidos a trasplante hepático. Se analizaron variables demográficas, clínicas, virológicas, tipo de tratamiento y efectos adversos.

Resultados: Se han registrado 120 pacientes con hepatitis C G3 tratados con SOF + DCV, de los que han finalizado seguimiento 103. Características basales: 74% hombres, edad media 52 años (29-82), IMC $26,3$ ($16,0$ - $51,9$) kg/m², hemoglobina 15 (11 - 18) g/dL, plaquetas 163×10^3 /mm³ (30 - 484), ALT 92 UI/mL (17 - 316), ARN VHC $6,6$ log₁₀ IU/mL ($3,7$ - $7,6$). La fibrosis media medida por elastografía de transición fue $16,9$ KPa ($3,7$ - 75): presentaban cirrosis el 54% (85% Child A, 15% Child B). Un 49% de los pacientes había recibido tratamiento previamente. En el 50% de los pacientes se asoció RBV y en el 38% la duración del tratamiento fue de 24 semanas (todos ellos con cirrosis). Alcanzaron la RVS 98/103 (95%) de los pacientes. La RVS fue del 98% en los casos sin cirrosis (100% asociando RBV y 97% sin ella [$p = ns$]) y del 93% en los pacientes con cirrosis (91% con RBV y 100% sin ella [$p = ns$]); 88% con duración del tratamiento 12 sema-

nas y 95% prolongando a 24 semanas [$p = \text{ns}$]. En 63 pacientes (53%) se identificaron EA, habitualmente leves. Hubo que disminuir la dosis de RBV en 13 casos y ninguno requirió EPO o transfusión sanguínea. Dos pacientes presentaron descompensación de su hepatopatía. En un caso hubo que suspender el tratamiento. No hubo fallecimientos.

Conclusiones: Las tasas de RVS en nuestra práctica clínica en pacientes con hepatitis C genotipo 3 tratados con la combinación SOF + DCV son mayores del 90% y superiores a las descritas en los ensayos clínicos. La mitad de los pacientes desarrollaron EA, habitualmente leves.

122. HISTORIA NATURAL DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR VHB PORTADORES INACTIVOS O EN "ZONA GRIS": DIFERENCIAS EN LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

A. Pardo Balteiro, C. Zugasti Gotchalk, S. Montoliu Llopis y J.C. Quer Boniquet

Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

Introducción: En la infección por virus B (VHB) HBeAg negativa sin criterios evidentes de tratamiento se distinguen dos situaciones: portador inactivo (PI) y zona gris (ZG). Conocer su historia natural es relevante a fin de optimizar su manejo y seguimiento.

Objetivos: Comparar la evolución y la aparición de indicación de tratamiento en pacientes PI y en ZG.

Métodos: 290 pacientes HBsAg positivos, HBeAg negativos, no coinfectados y sin criterios habituales de tratamiento (no cirróticos, ALT < 2 x LSN y DNA-VHB < 20.000 UI/mL) se clasificaron como PI (DNA-VHB < 2.000 UI/mL y ALT normal) o como ZG (sin criterios de tratamiento ni de PI) y fueron seguidos prospectivamente (media de 4,6 años; rango 2-8) con visitas, analíticas y elastografías (ET) semestrales o anuales. Se registraron tanto la aparición de eventos clínicamente relevantes como la transición entre PI y ZG o viceversa. Se indicó biopsia hepática (BH) ante la aparición de los criterios de tratamiento ya descritos y/o ET con sospecha de fibrosis significativa (> 9 kPa) en al menos dos determinaciones (bastando la ET como único criterio sólo en casos en ZG). Se indicó tratamiento ante el hallazgo de como mínimo actividad inflamatoria y/o fibrosis A2/F2 de Metavir.

Resultados: De 201 pacientes clasificados inicialmente como PI, 192 (96%) siguieron siendo PI durante el seguimiento. Si bien en 29 (16%) se obtuvieron determinaciones de ET > 9 kPa, sólo en los 5 (2,5%) que además habían transitado a ZG, se practicó BH que confirmó (1 F4; 2 F3) la indicación de tratamiento en 3 casos (1,5%). En 3 pacientes (1,5%) se registró pérdida de HBsAg, todos ellos con DNA-VHB indetectable y HBsAg < 1.000. No se observó transición a ZG en ningún PI con DNA-VHB indetectable y/o ALT estrictamente normal (< 30 en hombres y 19 en mujeres). Los 89 pacientes clasificados inicialmente como ZG difirieron significativamente de los PI en las siguientes características basales: mayor edad, mayor proporción de varones, índice HOMA > 3,2, consumo de alcohol y estadio de fibrosis (tanto por ET como por índices de APRI, FIB4 y FORNS) y en una menor proporción de HBsAg < 1.000. Durante el seguimiento, 47 (53%) siguieron en ZG, 31 (34%) transitaron a PI y se observó una proporción significativamente mayor de ET > 9 kPa (34%; $p = 0,002$) y de práctica de BH (21%; $p = 0,001$) que en los PI. En 12 de los 19 con BH (14%) se confirmó (6 F2, 2 F3, 4 F4) la indicación de tratamiento ($p = 0,003$ con respecto a PI). Sólo se observó pérdida de HBsAg en un caso (1%). En el análisis de regresión la única variable predictiva independiente para recibir tratamiento fue la elevación de la ALT (OR 2,9; IC95% 1,4-6,1).

Conclusiones: La gran mayoría de los PI (especialmente con DNA-VHB indetectable y ALT estrictamente normal) permanecen sin cambios significativos, mientras que los pacientes en ZG (especial-

mente con ALT elevadas) presentan una evolución mucho más variable requiriendo tratamiento una proporción significativa de ellos.

123. VARIABILIDAD GENÉTICA DE LA REGIÓN CODIFICANTE DE LA AURORA QUINASA B EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA CON Y SIN CIRROSIS

I. Francisco Recuero^{a,b}, A.I. Gil García^{a,c}, A. Madejón Seiz^{a,c}, A. Sánchez-Pacheco^d, M. Romero Portales^{a,c}, A. García-Sánchez^{a,c}, C. Perales^{e,f}, A. Oliveira^{a,c}, P. Castillo^{a,c}, J.C. Erdozain^{a,c}, E. Domingo Solans^{c,f} y J. García-Samaniego^{a,b,c}

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

^bInstituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^dDepartamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid. ^eServicio de Hepatología-Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron (VHIR-HUVH), Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona. ^fCentro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC-UAM), Madrid.

Introducción y objetivos: Estudios previos han demostrado que el virus de la hepatitis C (VHC) induce cambios epigenéticos a través de la interacción con Aurora quinasa B (AurKB), una enzima que regula la fosforilación del residuo Serina10 en la histona H3. Estos efectos epigenéticos se correlacionan con la inhibición de los genes asociados con la vía inflamatoria y modulan la infectividad del VHC. El objetivo del estudio fue analizar la variabilidad genética de AurKB y determinar su valor clínico potencial como marcador pronóstico de progresión de la fibrosis hepática.

Métodos: Se estudiaron 151 pacientes con hepatitis crónica C (HCC) agrupados según los perfiles de progresión de la enfermedad hepática: 121 no cirróticos (F0-F3) frente a 30 cirróticos (F4). Las características clínicas de los pacientes no cirróticos vs cirróticos fueron: [género (hombre/mujer): 60/61 vs 18/12; Edad (media ± DE): 55,11 ± 11,03 vs 57,03 ± 12,20; VHC genotipo: 1a: 25 (21%) vs 8 (27%), 1b: 52 (43%) vs 10 (33%), 3: 10 (8%) vs 5 Vs 2 (7%) e indeterminado: 23 (19%) vs 5 (17%)]. El ADN genómico de los pacientes se extrajo utilizando el kit de ARCIS Biotechnology y se analizó por secuenciación poblacional la frecuencia de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en las posiciones rs2241909, rs1059476 de AurKB.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes cirróticos y no cirróticos en la distribución alélica en las posiciones rs2241909 de AurKB. Por el contrario, sí se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en la distribución alélica en la posición rs1059476. La homocigosis del alelo C fue más frecuente en pacientes no cirróticos que en cirróticos, tanto en la población total analizada [94/121 (78%) vs 18/30 (60%); $p = 0,048$] como en los pacientes con genotipo 1b [42/52 (81%) vs 5/10 (50%); $p = 0,049$]. En contrapartida, la proporción de heterocigosis T/C fue significativamente menor en pacientes no cirróticos, tanto en la población total [23/121 (19%) vs 11/30 (37%); $p = 0,039$] como en los pacientes con genotipo 1 [14/78 (18%) vs 8/18 (44%); $p = 0,027$] y en los que tenían subtipo 1b [8/52 (15%) vs 5/10 (50%); $p = 0,025$]. En pacientes con genotipos 1a, 3 o 4 se observaron resultados similares, aunque el pequeño número de pacientes no permitió su inclusión en el análisis estadístico.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el alelo C en la posición rs1059476 de AurKB puede tener un efecto protector en la progresión de la fibrosis hepática de pacientes con hepatitis C y confirmar el importante papel de la modificación epigenética inducida por el VHC en la progresión de la enfermedad hepática. El análisis combinado de SNPs de diferentes genes implicados en el control del VHC de marcas epigenéticas podría tener valor clínico como marcador pronóstico de progresión de la fibrosis.

124. VALORACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR RENAL EN PACIENTES VHC TRAS ALCANZAR RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

N. Reyes Campos, R. Quiñones Castro, P. Linares Torres, G. Molina Arriero, L. Monteserín Ron, D. Viso Vidal, C. Villar Lucas, M. Jiménez Palacios, B. Álvarez Cuenillas y F. Jorquera Plaza

Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Introducción: La infección crónica por virus hepatitis C (VHC) se ha relacionado previamente con un deterioro de la función renal. Su curación podría suponer una mejora en la misma.

Objetivos: 1) Conocer la prevalencia de la alteración filtrado glomerular renal (FGR) < 90 ml/min medido por CKD-EPI y MDRD-4 según la clasificación de la KDIGO. 2) Analizar qué sucede con el FGR después de conseguir la RVS en la semana 12.

Métodos: Se analizaron de manera retrospectiva los pacientes tratados con AAD desde enero de 2015 y que habían alcanzado RVS de la semana 12 en septiembre de 2016. Se recogieron los niveles séricos de creatinina, urea, albúmina en el momento basal y en la semana 12 pos-tratamiento y se calculó el FGR según las dos fórmulas mencionadas.

Resultados: Se incluyeron 266 pacientes, el 60,9% varones, con una edad media de 57,4 años (rango: 24-88). La distribución de genotipos fue: 1a (27,8%), 1b (49,2%), 2 (2,7%), 3 (10,5%), 4 (9,8%) y el grado de fibrosis basal era: F ≤ 1 (17,6%), F2 (32,4%), F3 (27,3%) y F4 (22,7%) con CAP medio de $246,6 \pm 44,1$ dB/min. Presentaban una carga viral media de 3.314.279. El 49,6% eran naïve. Las pautas empleadas fueron: sofosbuvir + ribavirina en 2,6%, sofosbuvir + daclatasvir en 9,8%, sofosbuvir/ledipasvir en 44,4%, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en 5,6% y OBV/PTV/RTV + dasabuvir en 37,6%; acompañados de ribavirina en el 42,5% de las ocasiones. En el 98% de los sujetos se alcanzó la RVS, con una reducción media de la fibrosis a la semana 12-RVS de $2,66 \pm 4,02$ kPa (IC95% 1,98-3,34) ($p < 0,0001$). El valor medio del FGR basal fue de 86,34 ml/min MDRD-4 y 91,8 ml/min CKD-EPI. El 38,7% de los pacientes tenía un FGR basal-CKD-EPI < 90 ml/min, de los cuales el 81,1% estaban entre 60-89 ml/min y el 5,9% por debajo de 45 ml/min. Los valores medios de creatinina, urea y albúmina fueron 0,8 mg/dl, 37 y 4,4 mg/dl basales respectivamente y de 0,8 mg/dl, 39 y 4,5 mg/dl en la semana 12 (NS). De forma global hubo una mejoría del FGR basal medio medido por CKD-EPI que aumentó de 91,8 a 93,8 ml/min en la semana 12 pos-tratamiento ($p < 0,001$). Se realizó una subdivisión por edad en 2 grupos observando que el 24,8% eran < 50 años y el 75,2% ≥ 50 años, con un FGR-CKD basal de 104,1 ml/min y de 87,8 ml/min respectivamente. El grupo de ≥ 50 años a la semana 12-RVS mostró un incremento medio hasta 90,8 ml/min ($p < 0,0001$). El índice Kappa de concordancia entre ambas técnicas (MDRD y CKD) fue de 0,67 basal y 0,61 en la semana 12 postratamiento. No hubo diferencias significativas en cuanto al FGR en relación con el sexo, grado de fibrosis, genotipo, tratamiento empleado y utilización o no de ribavirina.

Conclusiones: Existe una gran proporción de pacientes con infección por VHC con alteración del FGR < 90 según la clasificación KDIGO, si bien la mayoría es de carácter leve. El tratamiento antiviral supone una discreta mejoría de forma global, que es más evidente en el subgrupo de pacientes > 50 años.

125. ELEVADAS TASAS DE CURACIÓN CON ELBASVIR Y GRAZOPREVR EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPO 1A Y VIREMIA BASAL > 800.000 UI/ML: ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE REGISTRO

A. Oliveira^a, M. Montes^b, A. López Navas^c, J. García-Samaniego^{a,d}, L. Martín Carbonero^b, J.R. Larrubia^e, P. Castillo^a, A. Madejón^{d,f}, M. Romero^{a,d}, A. García^{a,d}, J.C. Erdozain^a y J. González García^b

^aAparato Digestivo; ^bMedicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^cDepartamento de Medicamentos Uso Humano, AEMPS. ^dCIBERehd. ^eAparato Digestivo, Hospital de Guadalajara, Guadalajara. ^fIdiPAZ, Madrid.

Introducción: Elbasvir + grazoprevir (EBV+GZR) han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la hepatitis C crónica (genotipos 1 y 4). La Guía EASL 2016 no recomienda determinar resistencias basales y la pauta con EBV + GZR en G1a se basa en la viremia al inicio del tratamiento: EBV + GZR + ribavirina × 16 semanas si > 800.000 UI/mL y EBV+GZR × 12 semanas si < 800.000 UI/mL. **Objetivos:** Analizar las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes G1a y viremia basal > 800.000 UI/mL.

Métodos: Análisis agrupado para G1a de datos comunicados por Merck y EMA de estudios C-EDGE-TN, C-EDGE-COINFECTION, C-EDGE-TE, C-SURFER y C-WORTHY. Exclusión de fracasos no virológicos. Estudio de RVS según viremias basales en brazos EBV + GZR (sin ribavirina) × 12 semanas.

Resultados: 893 pacientes G1a (69% hombres, 92% < 65 años, 53% con viremia > 2.000.000 UI/mL, 23% VIH+). De ellos, 506 (21,5% con cirrosis compensada) tratados con EBV + GZR × 12 sem, naïve y pretratados (17,8%) con peginterferón + ribavirina. En no cirróticos, EBV + GZR × 12 sem logró RVS de 94,7% (376/397; IC90%: 92,5-96,4); ≤ 800.000 UI/mL 99,1% (116/117; IC90%: 96-100), > 800.000 UI/mL 92,9% (260/280; IC90%: 89,8-95,2). En pacientes con cirrosis compensada, EBV+GZR × 12 sem logró RVS de 95,4% (104/109; IC90%: 90,6-98,2); ≤ 800.000 UI/mL 100% (19/19; IC90%:85,4-100), > 800.000 UI/mL 94,4% (85/90; IC90%: 88,7-97,8). En la tabla se desglosa la RVS para los 506 pacientes según distintos puntos de corte en la viremia basal. La cirrosis no influyó en este cálculo: RVS 96,1% para viremia ≤ 10.000.000 UI/mL (100/104; IC90%: 94,3-97,6). Los pacientes con viremias entre 6 y 10 millones también presentaron elevadas RVS (35/37 [12 cirróticos]: 94,6%; IC90%: 84,9-98,1).

RVS12 con EBV + GZR × 12 semanas en pacientes G1a, cirróticos compensados y no cirróticos, según diversos puntos de corte de la viremia basal (naïve y pretratados)

	EBV + GZR × 12 semanas		
	N	%RVS	IC*
Viremia basal (UI/ml)			
≤ 800.000	136	99,3	96,6-100
> 800.000	370	93,2	90,7-95,3
≤ 2.000.000	266	95,9	93,3-97,7
> 2.000.000	240	93,8	90,5-96,1
≤ 6.000.000	433	95,2	93,1-96,7
> 6.000.000	73	93,2	86,1-97,3
≤ 10.000.000	470	95,1	93,1-96,6
> 10.000.000	36	91,7	79,9-97,7

*Intervalo de confianza 90% (Clopper-Pearson).

Conclusiones: EBV + GZR en pauta de 12 semanas sin ribavirina obtiene elevadas tasas de curación en pacientes con genotipo 1a y viremia basal 10.000.000 UI/mL, independientemente de la existencia de resistencias basales.

126. MEJORÍA DE LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL EN LOS PACIENTES CON HBC TRATADOS CON TAF EN COMPARACIÓN CON TDF

M. Buti Ferret^a, K. Agarwal^b, N. Furusyo^c, K.S. Byun^d, J. Hwang^e, J.F. Flaherty^f, K. Kim^f, A. Gaggari^f, M. Subramanian^f, M.S. Jablowski^g, A.A. Yakovlev^h y H.N. Trinhⁱ

^aHepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^bKings College Hospital NHS Trust, London, Reino Unido. ^cKyushu Medical Center, Fukuoka, Japón. ^dInternal Medicine, Korea University, Seoul, Corea. ^eKeimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Corea. ^fGilead Sciences, Foster City CA, EEUU. ^gInfectious and Liver Diseases, Oddział Obserwacyjno-Zakazny, Lodz, Polonia. ^hClinical Infectious Diseases Hospital n.a. S.P. Botkin, St. Petersburg, Federación Rusa. ⁱSilicon Valley Research Institute, San Jose, CA, EEUU.

Introducción: El tratamiento con TDF consigue una alta tasa de supresión viral sin haberse descrito resistencias; sin embargo, en algunos pacientes se ha asociado con un descenso del filtrado glomerular estimado (FGe) con el paso del tiempo. TAF, un nuevo fármaco del tenofovir (TFV), tiene mayor estabilidad en el plasma, con niveles sistémicos más bajos de TFV que con TDF. Los estudios fase 3 de TAF en HBC, demostraron una menor disminución del FGe comparado con TDF durante 48 semanas de tratamiento. En este trabajo identificamos los beneficios clínicos renales de TAF comparados con TDF.

Métodos: En dos estudios fase 3 de TAF (Estudio 110 en HBeAg+ y Estudio 108 en HBeAg-), los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente 2:1 con TAF o TDF, y en una duración de tratamiento de 96 semanas. Después de la semana 96, los pacientes recibieron TAF en una fase abierta durante 48 semanas. Entre los parámetros renales estudiados durante el periodo de estudio, se incluye el FGe, calculado por las ecuaciones de Cockcroft-Gault y CKD-EPI. El estadije de la enfermedad renal crónica (ERC) fue realizado de acuerdo a las directrices de NKF KDOQI (Fase 1: FGe \geq 90 ml/min, Fase 2: FGe 60-90 ml/min, Fase 3 FGe 30-59 ml/min). Se evaluaron los factores de riesgo para el deterioro de la función renal que incluyeron personas con edad avanzada (\geq 50 años) y comorbilidades (hipertensión, enfermedad cardiovascular o diabetes). El análisis multivariante fue realizado utilizando un análisis retrospectivo.

Resultados: Las características basales demográficas de los pacientes de ambos grupos (TAF y TDF) estaban equilibradas en cuanto a los factores de riesgo de deterioro de función renal. En la semana 48, los pacientes tratados con TAF tuvieron pequeños cambios en la creatinina (mediana de 0,01 mg/dl, TAF y 0,02 mg/dl, TDF; $p = 0,012$) y FGeCG (mediana de -1,2 ml/min, TAF y -5,4 ml/min, TDF; $p < 0,001$) durante el periodo de tratamiento. El número de pacientes con reducción del FGe $> 25\%$ era más numeroso en el grupo TDF versus TAF (14,5% vs 8,7%, $p = 0,002$). Basándonos en los estadios de ERC, en la semana 48 un porcentaje mayor de pacientes tratados con TDF mostraron un empeoramiento de su estadio de función renal (10,2% vs 6,5%; $p = 0,06$). Los pacientes con factores de riesgo de deterioro de la función renal tuvieron, de manera significativa, un empeoramiento de la función renal cuando fueron tratados con TDF versus TAF. Las variables definidas en el análisis multivariante como predictores independientes de empeoramiento del estadio de ERC, fueron niveles basales bajos de FGe, menor índice de masa corporal y edad > 50 años.

Conclusiones: En los pacientes con HBC, el tratamiento con TAF se asocia con un mejor perfil de seguridad renal versus TDF. Los beneficios de TAF pueden ser particularmente evidentes en los pacientes con alto riesgo de descenso del FGe.

127. VIRAL LOAD AT 15 DAYS AFTER LIVER TRANSPLANTATION AS A GOOD PREDICTOR OF FAST LIVER FIBROSIS PROGRESSION

M. Llorens Revull^a, J. Gregori i Font^{a,b,c}, C. Dopazo Taboada^d, F. Rodríguez Frías^{b,e,f}, D. García Cehic^{a,b}, M.E. Soria Benito^a, C. Perales Viejo^{a,b,g}, S. Bergamo Vázquez^e, G. Ruiz Salinas^e, Q. Chen^a, L. Ordeig Gaja^a, R. Esteban Mur^{a,b,f}, J.I. Esteban Mur^{a,b,f}, J. Quer Sivila^{a,b,f} and I. Bilbao Aguirre^{d,f}

^aViral Hepatitis, Liver Unit, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR)-Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cRoche Diagnostics S.L., Sant Cugat del Vallès. ^dHepatobiliopancreatic Surgery and Transplant Unit; ^eLiver Pathology Unit, Departments of Biochemistry and Microbiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^fUniversitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ^gCentro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Campus de Cantoblanco, Madrid.

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) acts within the patients as a complex and dynamic quasispecies composed by viral variants that are replicating, competing and cooperating at the same time. The recurrence of HCV infection after a liver transplantation (LTx) is about 100% and 20-40% of them develop cirrhosis in a 5 year period. To avoid the fast progression to cirrhosis, antiviral therapy using direct acting antiviral (DAA) is required as fast as possible. However, the immunosuppressant state at which they are subjected to avoid liver rejection, and the clinical instability after LTx, makes difficult starting a DAA therapy the first weeks after LTx without any unforeseen complication. The aim of this study was to evaluate the changes on the quasispecies complexity after LTx and to find a predictive index of fibrosis evolution at one year post-LTx in order to objectively choose the best moment to start the antiviral therapy.

Methods: The basal and 15th day post-LTx samples of 10 patients were processed in the 454/GS-Junior sequencing platform and the viral load of each of them was measured. Sequences were filtered using own made software. Samples were compared by phylogenetic analysis, and the variability of each one was analyzed using several complexity measures (Gregori et al. Virology. 2016). Biostatistics analyses were performed including single test, principal component analysis and the predictive capacity of each complexity measures was determined by adjusted R2 value. Finally the association between viral load and fibrosis degree at one year Post-LTx was carried out by ANOVA analysis.

Results: Phylogenetic analysis resulted in three different patterns of reinfection showing that viral bottleneck is not a generalized effect after reinfection of the donor liver. Moreover, homogenization of the viral population after reinfection of the new liver is not universal and several degrees of viral heterogeneity were observed. All the complexity measures displayed low adjusted R2 values which mean low predictive capacity of liver damage evolution at one year post-LTx. Viral loads (VL) values of all pre-LTx samples were high and uniform while VL values of post-LTx samples were highly variable. The VL increased significantly between basal and 15th day post LTx samples in patients with advanced stage of fibrosis measured one year after LTx.

Conclusions: Analyses of the mutant spectrum composition from samples before and after LTx showed that homogenization of the viral population after LTx is not a generalized phenomenon. None of the studied complexity measures have shown a predictive capacity of fibrosis progression. A clear association between an increase of viral load at 15th day post-LTx in comparison with the basal sample and advanced liver disease state (F3-F4) at one year post-LTx suggest that the difference between VLs before and after LTx could be an adequate predictive index of fast liver fibrosis progression.

128. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AADs) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON INFECCIÓN POR VHC

M. Serrano Fuentes^a, R. Granados Monzón^a, M. Moreno Santana^a, C. Batista González^b, P. Martín Falcón^b y J.M. Martín Suárez^a

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. ^bFacultad de Medicina, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción: Tradicionalmente el tratamiento antiviral basado en Interferón tenía un uso limitado en > 65 años. El desarrollo de los AADs ha permitido ampliar el número de pacientes que optan a tratamiento pues los AADs han demostrado ser seguros y eficaces en diversas poblaciones especiales.

Objetivos: Valorar eficacia y seguridad de los AADs en el tratamiento de pacientes ≥ 65 años con infección por VHC en práctica clínica real.

Métodos: Estudio observacional prospectivo. Se incluyeron pacientes naïves o pretratados que recibieron tratamiento con pautas libres de Interferón. Se recogieron variables demográficas, virológicas y biológicas basalmente y durante el seguimiento. El grado de fibrosis se obtuvo por biopsia o Fibroscan. Se consideró cirrosis > 12,5 KPa, F3 entre 9,5 y 12,5, F2 entre 7,5 y 9,4 y < F2 aquellos con < 7,5 KPa. La variable principal de eficacia fue la respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12), entendida como ausencia de RNA viral 12 semanas tras finalizar el tratamiento. Los efectos adversos (EA) fueron monitorizados en cada visita considerándose graves si requerían ingreso y/o interrupción del tratamiento.

Resultados: Recibieron tratamiento 224 pacientes (tabla), de los que 52 tenían ≥ 65 años. De ellos 40 completaron el tratamiento y las 12 semanas de seguimiento. La RVS en ≥ 65 años fue del 100% y en < 65 del 97,5% sin ser la diferencia significativa (p = 0,39). Los EA más frecuentes fueron insomnio, astenia, cefalea y anemia. No se objetivaron diferencias entre ambos grupos en los EA excepto en el caso de la cefalea, más frecuente de manera significativa en < 65 años (16,3% vs 2,7%, p = 0,03). No hubo EA graves ni abandonos por EA en ninguno de los grupos.

Características basales			
Características n (%)	< 65 (n = 172)	≥ 65 (n = 52)	Valor p
Edad media (rango)	51,34 (28-64)	70,31(65-85)	-
Varones	120 (69,8%)	18 (34,6%)	p = 0,000
Pretratados	108 (63%)	30 (57%)	p = 0,508
Genotipo			
1a	59 (34,3%)	6 (11,5%)	p = 0,000
1b	68 (39,5%)	43 (82,7%)	
1a/1b	6 (3,5%)	0	
3	24 (14%)	2 (3,8%)	
4	15 (8,7%)	1 (1,9%)	
Grado de fibrosis			
F0-F1	25 (14,5%)	5 (9,6%)	p = 0,68
F2	38 (22,1%)	14 (26,9%)	
F3	43 (25%)	15 (28,8%)	
F4	66 (38,4%)	18 (34,6%)	
FibroScan® basal	11,4 Kpa	10,4 Kpa	p = 0,546

Conclusiones: El tratamiento de la infección por VHC con AADs en pacientes mayores de 65 años ha demostrado ser seguro y eficaz en nuestra cohorte en vida real.

129. EVOLUCIÓN DE LA TROMBOPENIA EN 297 PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C CON FIBROSIS AVANZADA TRAS EL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS

F. Sáez-Royuela^{a,b}, P. Linares^{b,c}, S. Calvo^d, I. Martín^{b,e}, C. Almohalla^{b,f}, F. Jorquera^{b,c,g,h}, H. Ramos^{a,b}, M. de Benito^{b,f}, B. Bernad^{a,b}, B. Álvarez^{b,c} y E. Badia^{a,b}

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, Burgos. ^bAsociación Castellano y Leonesa de Hepatología (ACyLHE). ^cComplejo Asistencial Universitario de León, León. ^dFundación Burgos por la Investigación de la Salud, Hospital Universitario de Burgos, Burgos. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. ^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^gCIBERehd. ^hIBIOMED, León.

Introducción: La trombopenia (TP) es un hallazgo frecuente en los pacientes con hepatitis crónica C y fibrosis avanzada. Existe poca información sobre la evolución del recuento planetario (RP) y la TP tras la erradicación de la infección por el VHC con agentes antivirales directos (AAD).

Objetivos: Conocer los cambios del RP y de la TP (RP < 150 x 10⁹/L) tras el tratamiento de la infección por VHC y su relación con la respuesta virológica sostenida (RVS).

Métodos: Estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, de pacientes con infección VHC y fibrosis avanzada (F3 y F4) tratados con AAD en práctica clínica en 4 hospitales de Castilla y León. El régimen de tratamiento corrió a cargo de cada médico. Se analizaron la evolución del RP (basal y a las 24 semanas tras fin de tratamiento), la desaparición de la TP a las 24 semanas del fin del tratamiento y la relación de ambas variables con la RVS (ARN-VHC indetectable a las 12 semanas después de terminar el tratamiento).

Resultados: Se incluyeron 297 pacientes. Características basales: 68% hombres, edad mediana 55 (30-87) años, IMC 27 ± 4 kg/m², hemoglobina 14,7 ± 1,9 mg/dL, ALT 86 ± 60 UI/mL, HCV RNA 6,5 ± 6,8 log₁₀ IU/mL, IL28B (%): CT, 50; CC, 20; TT, 11. Genotipo (%): G1, 79 (1a, 30 1b, 70); G2, 2; G3, 10; G4, 9. 66% habían recibido tratamiento previamente; IFN y RBV (67%) o triple terapia con IP. Las combinaciones más utilizadas de AAD fueron: SOF + SMV, 45%; SOF + LDV, 22% y 3D/2D, 16%. La fibrosis media determinada por elastografía de transición fue 21 ± 14 kPa; 70 (24%) F3 y 227 (76%) F4/cirrosis (Child-Pugh A, 86%). 283 (95%) pacientes alcanzaron la RVS; entre los pacientes F3 la RVS fue del 100%. La mediana (rango) del RP basal del global de los pacientes fue de 137 x 10⁹/L (29-356) y el RP a las 24 semanas del fin de tratamiento de 149 x 10⁹/L (31-400) (p = 0,000). En los casos con RVS los valores fueron respectivamente 140 x 10⁹/L (29-356) y 153 x 10⁹/L (32; 400) (p = 0,000) y en los pacientes sin RVS 102 x 10⁹/L (43-203) y 105 x 10⁹/L (56; 208) (p = 0,367). El aumento del RP se correlacionó directamente con el ARN-VHC (rho = 0,138; p = 0,017), hemoglobina (rho = 0,151; p = 0,009) y ALT (rho = 0,258; p = 0,000) basales e inversamente con la fibrosis basal (rho = -0,160; p = 0,008). Tenían TP 169 (57%) pacientes: pasaron a no tenerla 33 de ellos (20%). Sin embargo, desarrollaron TP 13 (10%) de los 128 pacientes sin TP basal. En 32/126 (20%) pacientes con TP y RVS esta se recuperó, frente a 1/11 (9%) en los casos sin RVS (p = 0,694).

Conclusiones: En la práctica clínica, en los pacientes con hepatitis crónica C con fibrosis hepática avanzada, el RP aumenta a las 24 semanas de finalizar el tratamiento con AAD y alcanzar la RVS. Sin embargo, no se encuentran diferencias significativas entre las tasas de pacientes con TP en los pacientes con y sin RVS.

130. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA VIRUS DE LA HEPATITIS C GENOTIPO 4 EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

E. Dueñas^a, S. Montoliu^b, C. López Núñez^c, J. Villaverde^d, A. Cachero^a, P. Márquez^a, N. Padullés^e, A. Amador^a, A. Martín Cardona^a, C. Baliellás^a, M. Barenys^d, J.C. Quer^b y J. Castellote^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Hospitalet de Llobregat. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital de Viladecans, Viladecans. ^eServicio de Farmacia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Hospitalet de Llobregat.

Objetivos: EL genotipo 4 de la hepatitis C es poco prevalente en nuestro medio y por eso los datos en clínica práctica real son escasos. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en la población mono y coinfectada por genotipo 4.

Métodos: Se realizó un estudio multicéntrico observacional que incluyó todos los pacientes tratados con AAD entre enero de 2015 y julio de 2016 de 4 centros hospitalarios catalanes: Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta y Hospital de Viladecans. Se han recogido variables demográficas, clínicas, analíticas y microbiológicas, así como la adherencia y los efectos adversos observados durante el tratamiento.

Resultados: Se han incluido 105 pacientes que iniciaron tratamiento según las indicaciones y recomendaciones de las guías clínicas del momento. La edad media fue de 53 años, el 77% hombres. El 30% eran coinfectados VHC/VIH. El 48% de los pacientes eran cirróticos, 5 descompensados con ascitis. El 43% de los pacientes eran naïve y el 57% habían fracasado a tratamientos previos basados en interferón ± ribavirina. El polimorfismo de IL28 CC sólo estaba presente en 12/71 disponibles. Las combinaciones OBV/PTV/rtv + RBV (37%), SOF + LDV ± RBV (34%) y SOF + SMP ± RBV (18%) y los regímenes de 12 semanas de duración (81%) fueron los tratamientos más utilizados. El 62% de los pacientes recibió RBV. La RVS por intención de tratar fue del 95% (100/105 pacientes): F0-3 100%, F4 90%, monoinfectados 97%, coinfectados 90%, asociados o no a RBV del 95% en ambos casos. Entre los 5 fracasos al tratamiento (todos cirróticos y naïve), se observó un caso de reinfección por un genotipo diferente en paciente VIH y un posible fallo en la determinación del genotipo en otro paciente, por lo que la tasa global por protocolo de RVS fue del 97% (102/105) y del 94% en los cirróticos. Dos pacientes con fracaso durante el tratamiento recibieron OBV/PTV/rtv + RBV y el tercero, en hemodiálisis, fue tratado con SMP + DCV. En 2/3 casos se detectaron fallos en la adherencia al tratamiento, uno por intolerancia a RBV. En 48/105 pacientes se observaron efectos adversos de carácter leve, siendo los más frecuentes la astenia (13/48) y la anemia (7/48) pudiendo completar el tratamiento antiviral.

Conclusiones: El tratamiento de los pacientes genotipo 4 con AAD es seguro y eficaz en pacientes mono y coinfectados, con tasas de RVS por intención de tratar del 95%. La tasa de RVS es inferior en pacientes cirróticos y coinfectados. La adherencia puede ser un factor importante para conseguir tasas excelentes de RVS.

131. NUEVAS COMBINACIONES DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C. PREVALENCIA DE SUSTITUCIONES ASOCIADAS A MENOR TASA DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

A.B. Pérez^a, N. Chueca^a, J.A. Fernández-Caballero^a, M. Álvarez^a, J.A. Pineda^b, A. Rivero^c, J. Salmerón^a, J. Santos^d, A. Collado^e, M. Omar^f, E. Fernández^g, E. Bernal^h, C. Hidalgo^a y F. García^a

^aComplejo Hospitalario Universitario de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria, Ibs.GRANADA, Granada. ^bHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^cHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^dHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^eHospital Universitario Torrecárdenas, Almería. ^fComplejo Hospitalario de Jaén, Jaén. ^gHospital de Poniente, El Ejido. ^hHospital General Reina Sofía, Murcia.

Introducción y objetivos: Grazoprevir/elbasvir y sofosbuvir/velpatasvir han sido recientemente aprobados para el tratamiento de la hepatitis C. Determinados genotipos son especialmente difíciles de tratar, sobretodo en estadios avanzados de la enfermedad. En España, existen pocos datos sobre la prevalencia de sustituciones asociadas a resistencia (RAS) basales, que puedan tener implicación en la tasa de éxito terapéutico; en el presente estudio describimos la prevalencia de estas variantes en pacientes no tratados con genotipo 1a o 3.

Métodos: Estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron pacientes no tratados con AADs libres de interferón infectados por genotipo 1a, susceptibles de ser tratados con grazoprevir/elbasvir o por genotipo 3, susceptibles de ser tratados con la combinación sofosbuvir/velpatasvir. Se realizó secuenciación Sanger en la región NS5a (codones 1-95) del virus según genotipo y se analizaron las sustituciones de resistencia descritas en la ficha técnica de estos nuevos fármacos.

Resultados: Se han incluido 85 pacientes con genotipo 1a, 90,2% varones, con 50 años de mediana (IQR 46-54) y un log10 medio de carga viral de 6,34 (IQR 5,86-6,61). Con genotipo 3a se estudiaron 26 enfermos, mayoritariamente varones (96%), con una mediana de 54 años (IQR 49-60) y una mediana de log10 de carga de 6,08 (IQR 5,51-6,67). De los casos con genotipo 1a, se detectaron sustituciones asociadas a menor tasa de RVS a grazoprevir/elbasvir en NS5a en 6 pacientes (7,0%). La distribución estas sustituciones fue: Q30D (n = 1), Q30H (n = 3), Q30R (n = 1) y L31M (n = 1). De los casos con genotipo 3a, se ha detectado la sustitución Y93H, asociada a menor tasa de RVS a sofosbuvir-velpatasvir en pacientes cirróticos, en un caso (3,8%).

Conclusiones: La prevalencia de mutaciones asociadas a menor tasa de RVS previas al tratamiento con grazoprevir/elbasvir en NS5a del genotipo 1a es considerable, por lo que puede resultar útil el estudio de las mismas antes de iniciar el tratamiento. Por otro lado, en genotipo 3a se detecta Y93H, en una baja proporción de pacientes, aunque cabe tener en cuenta el tamaño muestral como limitación del estudio.

132. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE SEROLOGÍA DE HEPATITIS C EN UN ÁREA DE SALUD CON POBLACIÓN RURAL

M. Fernández-Bermejo^a, R. Íñiguez Ovando^b, P. Mata Romero^a, H.C. Ferreira Nossa^a, B. Gómez Alonso^b, J.M. Mateos Rodríguez^a, M. Hernández Alonso^a y P. Robledo Andrés^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres.

Introducción: En España la prevalencia de infectados por hepatitis C se estima entre 1,6 a 2,6% de la población. La variabilidad territorial es amplia y no existen estudios actuales en población no urbana.

Objetivos: Conocer la prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis C en el área de salud de Cáceres, con una distribución similar de población rural y urbana.

Métodos: Estudio retrospectivo de las serologías anti-VHC solicitadas en el Área de Salud de Cáceres (196.400 habitantes, 51,18% población rural) desde enero de 2015 a junio de 2016. Se realizó estudio de serología de VHC mediante inmunoanálisis quimiolumincente de micropartículas anti-HCV. Se revisaron datos clínicos de los pacientes con serología positiva.

Resultados: Se han realizado 11.285 determinaciones serológicas, de las que se descartaron 1.367 que estaban repetidas en dicho periodo. Se incluyen 9.918 serologías realizadas en pacientes con edad media de $45,30 \pm 17,74$ años (1-94 años), de las que 58,32% son mujeres. Se detectó anti-VHC positivo en 231 pacientes, con una prevalencia inicial estimada de 2,33%. El análisis detallado de estos 231 pacientes demostró que 146 pacientes tenían determinaciones positivas en periodos previos, quedando 86 pacientes con detección positiva para VHC, con una prevalencia de 0,87%. En los pacientes con serología anti-VHC positiva la edad media fue de $52,86 \pm 14,21$ años, de los que un 73,26% son varones. Cuando se restringe el estudio a las serologías del grupo de edad comprendido entre 40 a 75 años, se comprueba que se han realizado 3.596 serologías anti-VHC. La serología fue positiva en 54 pacientes, lo que determina una prevalencia en este grupo de edad del 1,50%. En los pacientes anti-VHC positivos de este rango de edad el 83,33% eran varones.

Conclusiones: La prevalencia de anticuerpos contra el VHC en el Área de Salud de Cáceres es del 0,87%, menor que las estimaciones de otras áreas de salud de España. El grupo de edad comprendido entre 40 a 75 años tiene una prevalencia del 1,50%. Deben realizarse estudios similares en otras áreas de salud para conocer el número real de pacientes infectados por VHC en el territorio nacional.

133. NO SE DETECTAN RESISTENCIAS A TENOFOVIR ALAFENAMIDA (TAF) A LO LARGO DE LAS 48 SEMANAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA

M. Buti Ferret^a, H. Lik-Yuen Chan^b, S. Fung^c, A.L. Cathcart^d, Y. Liu^d, K.S. Ku^d, J.F. Flaherty^d, M.D. Miller^d, A. Gaggar^d, K.M. Kitrinis^d e Y.S. Lim^e

^aHepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^bThe Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China. ^cDepartment of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canadá. ^dGilead Sciences, Foster City CA, EEUU. ^eAsan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Corea.

Objetivos: En este trabajo presentamos el análisis de resistencia a la semana 48 de 2 estudios fase 3 (GS-US-320-0108 y GS-US-320-0110) que evalúan TAF frente a TDF para el tratamiento de la HBC en adultos HBeAg+ y HBeAg-, con tratamiento previo o no.

Métodos: Los pacientes fueron seleccionados de manera aleatoria en relación 2:1 y estratificados por ADN VHB y al tratamiento recibido TAF o TDF. Se utilizó la técnica INNO-LiPA Multi-DR v2/3 para evaluar las sustituciones de resistencia basales en la región pol/RT VHB. Se realizó la secuenciación poblacional de pol/RT de VHB para pacientes con ≥ 24 semanas de tratamiento que experimentaron rebote virológico (RV) en la semana 48 o discontinuaron con viremia (ADN VHB ≥ 69 UI/ml). El RV fue definido como ADN VHB ≥ 69 UI/ml después de haber alcanzado un nivel < 69 UI/ml o un aumento de $\geq 1\log_{10}$ desde el nadir. Se realizó una secuenciación profunda para pacientes con RV con ADN VHB ≥ 159 UI/ml. Se realizó un análisis fenotípico mediante cultivo de VHB recombinante en células HepG2 en los pacientes con RV que eran adherentes al fármaco.

Resultados: 1.298 pacientes fueron seleccionados aleatoriamente y tratados (TAF: n = 866; TDF: n = 432). A nivel basal, la mayoría de los pacientes albergaban pol/RT de tipo salvaje (89,2%). De los pacientes con sustituciones de resistencia (10,8%), un mayor porcentaje tenía experiencia a tratamiento previo (21,6%) en comparación a los pacientes sin tratamiento previo (7,6%). Una vez alcanzadas las 48 semanas de tratamiento, hubo un porcentaje pequeño y similar de pacientes cualificados para un análisis de resistencia (TAF, 2,8% y TDF, 3,2%). En el grupo que recibió TAF se estudiaron 24 pacientes: 15 no tuvieron cambios frente a la basal, 4 no pudieron ser secuenciados y 5 tuvieron sustituciones de sitios polimórficos. En el grupo que recibió TDF se estudiaron 14 pacientes: 6 no

mostraron cambios frente a la basal, 4 no pudieron ser secuenciados, 2 tuvieron sustituciones de sitios polimórficos, y 2 tenían sustituciones en zonas conservadas (rtQ67Q/H, rtQ288Q/stop). El RV fue a menudo asociado con falta de adherencia al fármaco a estudio (TAF, 44%; TDF, 62%). De los 16 pacientes cualificados para secuenciación profunda; se detectaron 2 sustituciones polimórficas en cada uno de los 2 pacientes (rtN123D, TAF n = 1, TDF n = 1; rtH124D, TAF n = 2) y se detectó una sustitución asociada a la resistencia a adefovir en 1 paciente (rtN236T, TDF n = 1). El nivel de detección de rtN236T fue del 14.7% en la semana 48; sin embargo, no se observó esta sustitución rtN236T en la basal, ni en las visitas anteriores/siguientes a la semana 48 y el paciente suprimió el ADN con un tratamiento continuado. No se han asociado sustituciones (secuenciación profunda) con los casos de RV sostenido, y 4 de 4 pacientes que permanecieron en el estudio alcanzaron niveles de ADN < 69 UI/ml con tratamiento continuado.

Conclusiones: No se han detectado resistencias frente a TAF a lo largo de 48 semanas de tratamiento.

134. LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA TRAS TRATAMIENTO ANTIVIRAL LIBRE DE INTERFERÓN SE ASOCIA A MEJORÍA TEMPRANA DEL VALOR DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA (FIBROSCAN®) EN LOS PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA/CIRROSIS POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

Y. Sánchez Torrijos^a, V. Aguilera Jaldo^a, A. Núñez Ortiz^a, A. Giraldez Gallego^{a,b}, J.M. Sousa Martín^{a,b}, M.T. Ferrer Ríos^{a,b}, J. Ampuero Herrojo^{a,b,c}, J. Pérez Martínez^a, M. Cuaresma Duque^{a,b}, R. Ruiz Pérez^{a,b} y J.M. Pascasio Acevedo^{a,b,c}

^aUGC Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^bIBIS, Sevilla. ^cCIBERehd.

Introducción: Se ha descrito una mejoría del valor de elastografía de transición hepática (ETH) medida por Fibroscan® en los pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) que obtienen respuesta virológica sostenida (RVS) tras tratamiento antiviral. En la mayoría de los casos la mejoría se ha referido varios años después de finalizar el tratamiento. Sin embargo, existe poca información acerca de si estos cambios se observan ya desde los primeros meses postratamiento.

Objetivos: Valorar la evolución del valor de ETH en los pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis por VHC con RVS tras tratamiento antiviral libre de IFN.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico de la cohorte de pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis (F3-F4) por VHC con RVS tras tratamiento con diferentes combinaciones de antivirales libres de IFN y en los cuales se había realizado Fibroscan® antes y después del tratamiento. Se tomaron los siguientes valores de Fibroscan®: F3 (9,6-13,5 kPa); F4 ($> 13,5$ kPa).

Resultados: Se analizaron 134 pacientes (F3: 30; F4: 104), 56% hombres, de 58 ± 11 (30-82) años, 87% genotipo 1. El 19% de los pacientes cirróticos (Child-Pugh A/B: 92%/8%) tenían historia de descompensación y el 48% varices esofágicas. El tiempo (mediana, P25-P75) entre la finalización del tratamiento y la realización del Fibroscan® postratamiento fue de 25 semanas (22,3-30,1). El valor mediano de EH mejoró significativamente tras el tratamiento tanto en los pacientes F3 [basal: 10,8 kPa (10,1-12) vs postratamiento: 7,1 kPa (6,1-8); $p < 0,001$], como en los F4 [basal: 25,3 kPa (17,8-34,2) vs postratamiento: 17 kPa (11,8-26,2 kPa); $p < 0,001$]. La reducción en el valor de ETH se obtuvo en el 97% de los F3 y en el 86% de los F4. Esta mejora se traducía en una regresión en al menos 1 estadio de fibrosis (estimada por Fibroscan®), observada con más frecuencia en los pacientes F3 (90% y en el 60% 2 estadios) que en los F4 (27% y en el 15% dos estadios) ($p < 0,0001$).

Conclusiones: La RVS obtenida tras terapia libre de IFN en pacientes con F3-F4 por VHC conlleva una mejoría temprana de la

ETH tras el tratamiento en la gran mayoría de los pacientes, que se traduce en una regresión en al menos 1 estadio de fibrosis (estimada por Fibroscan®) en el 90% de los F3 y en el 27% de los F4. Será de interés ver si esta mejoría en la ETH puede tener implicaciones en el seguimiento evolutivo de estos pacientes en cuanto al riesgo de descompensación y de desarrollo de hepatocarcinoma.

Miscelánea

135. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL HEPATOBLASTOMA

M. Simón-Coma^{a,b}, N. Akers^{c,d}, D. Sia^{d,e}, L. Nonell^f, M. Mallo^g, O. Kuchuk^d, M. Gambato^d, S. Cairo^h, M.A. Buendiaⁱ, L. Royo^a, M. Vázquez^a, J. Carrillo^a, K. Pedersen^a, M. Sala^{a,b,j}, M.R. Sarrias^{b,k}, B. Lasic^{c,d}, J.M. Llovet^{d,l,m} y C. Armengol^{a,b}

^aChildhood Liver Oncology Group (c-LOG), Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona.

^bCIBERehd, ^cIcahn Institute for Genomics and Multiscale Biology, EEUU.

^dMount Sinai Liver Cancer Program, Divisions of Liver Diseases, Department of Medicine, Department of Pathology, Recanati Miller Transplantation Institute, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ^eLiver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona-Clínic Liver Cancer, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^fMicroarray Analysis Service, Institute of Medical Research (IMIM), Barcelona. ^gAffymetrix Microarrays Platform and MDS Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJC), ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^hXenTech, Evry. ⁱCentre Hepatobiliaire Paul Brousse, Villejuif, Francia. ^jGastroenterology Department, University Hospital Germans Trias i Pujol (HGTIP), Badalona. ^kInnate Immunity Response Group, Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona. ^lLiver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona-Clínic Liver Cancer, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^mInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

Introducción: El hepatoblastoma (HB) es el principal tumor de hígado en niños. El tratamiento curativo es posible combinando quimioterapia y cirugía. No obstante, un 20% de los pacientes no sobrevive. A nivel molecular, el HB se caracteriza por la activación de la vía β -catenina y con un perfil de expresión específico según su pronóstico (C1/C2).

Objetivos: Profundizar en la clasificación molecular del HB mediante un estudio integrativo utilizando técnicas de alta resolución.

Métodos: Se analizaron un total de 77 muestras de 31 pacientes (edad media, 2,5 años; 15 C2; rango alfafetoproteína sérica 341-2.186.461 ng/mL; seguimiento medio, 26,2 meses) mediante arrays transcriptómico y genómico (HTA 2.0 y CytoScan HD, Affymetrix) y secuenciación de RNA (RNA-seq, Illumina). Los datos se analizaron con Chromosome Analysis Suite, Transcriptome Analysis Console y Voom (DOI:10.1186/gb-2014-15-2-r29). Los resultados se validaron por RT, PCR y secuenciación en una serie independiente de 21 pacientes.

Resultados: A partir de los datos RNAseq identificamos mutaciones en NFE2L2 (3/32, 18%) y EPHB4 (2/32, 6%) en tumores de la subclase C2 y 4 genes de fusión (TERF2, AUH, DNAJC15-TPT1 y TMEM163-SLC25A16) con una baja incidencia (1/32, 3%). El array genómico reveló ganancias de 1q (50%), 2 (45%), 8 (40%), 20 (50%),

pérdidas de 1p (20%) y 4 (25%) y pérdida de heterocigosidad en 11p15 (42%). En base a las alteraciones cromosómicas, se definió una clasificación genómica del HB que incluye 3 subclases: "Estable" pocas alteraciones cromosómicas; "Clásica", ganancias cromosómicas; e "Inestable" ganancias y grandes pérdidas. Esta clasificación se correlaciona con mutaciones en CTNNB1 ($p < 0,05$) y supervivencia libre de enfermedad (log rank $p = 0,0047$). El análisis supervisado de los datos de expresión génica mostró 2.113 genes diferentemente expresados entre tumor y no tumor ($FC > \pm 2$, $p < 0,0001$), 50 de los cuales se encontraban altamente sobreexpresados (FC: 2-231) y localizados en una región de 300Kb. Un 65% de los tumores con esta sobreexpresión pertenecían a la subclase agresiva C2. El análisis supervisado comparando los tumores en función de la sobreexpresión de esta región mostró un enriquecimiento de marcadores de células progenitoras (AFP, EPCAM, LGR5) y la desregulación de vías de señalización específicas. La combinación de la clasificación genómica con la sobreexpresión génica de la región de 300 Kb presentó un fuerte impacto pronóstico (log rank $p = 0,0009$).

Conclusiones: La integración de datos transcriptómicos y genómicos ha permitido identificar nuevas alteraciones moleculares y proponer una nueva clasificación molecular del hepatoblastoma.

136. ANALYSIS OF CASES WITH DRESS SYNDROME IN THE SPANISH AND LATIN-AMERICAN DILI REGISTRIES

I. Medina-Cáliz^a, M. Robles-Díaz^a, M. Almarza^a, C. Stephens^a, M. Slim^a, J. Sanabria-Cabrera^a, A. González-Jiménez^a, R. Sanjuán-Jiménez^a, A. Ortega-Alonso^a, M. García-Cortés^a, B. García-Muñoz^a, M.C. Fernández^b, G. Peláez^b, P. Ginès^c, M. Romero-Gómez^d, J.M. Navarro^e, G. Soriano^f, E.M. Román^f, H. Hallal^g, A. Aldea-Perona^h, F. Bessoneⁱ, N. Hernández^j, M. Arrese^k, E. Carrera^l, M.I. Lucena^a and R.J. Andrade^a

^aUGC Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^bHospital Torrecárdenas, Almería. ^cHospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ^dHospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla. ^eAgencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella. ^fHospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ^gHospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia. ^hHospital Universitario de Canarias, Tenerife. ⁱHospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina. ^jHospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. ^kPontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ^lHospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

Objectives: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a severe idiosyncratic drug reaction. DRESS is characterized by presence of rash, fever, eosinophilia and/or lymphopenia, and liver injury. We aimed to evaluate clinical phenotype and outcome associated with DRESS.

Methods: Demographics, clinical presentation and outcome were compared between DILI cases without hypersensitivity features (non-DRESS DILI) and DRESS cases included in the Spanish ($n = 34/878$) and Latin-American ($n = 15/205$) DILI registries.

Results: Forty-nine patients with DRESS syndrome were identified compared to 620 non-DRESS DILI cases, with a slightly higher proportion of women in the latter group (53% vs 47%). Mean age at onset was similar in both groups, 53 years. Duration of treatment and time to onset were shorter in DRESS (42 vs 107 and 36 vs 95 days, respectively) although the differences were not statistically significant. All DRESS cases presented rash (two with severe toxicodermia), 17 (37%) lymphopenia and 36 (75%) eosinophilia. Jaundice was present in 73% of DRESS patients and 64% of non-DRESS DILI patients. Positive autoantibodies were detected in 24% of non-DRESS DILI vs 9% of DRESS patients ($p = 0.037$). Hospitalization was

higher for DRESS cases (77% vs 51%, $p = 0.001$). Type of liver injury differed between the groups, with cholestatic-mixed damage predominating in DRESS (61%), and hepatocellular damage (66%) in non-DRESS DILI, ($p = 0.001$). Severity also differed, with 15% severe and no fatal cases in DRESS and 7% severe and 5% fatal cases in non-DRESS DILI ($p = 0.047$). DRESS cases who resolved required longer time (339 vs 227 days). The most frequent causative drugs in the DRESS were amoxicillin-clavulanate (7 cases), carbamazepine (5) and allopurinol (4).

Conclusions: Compared to non-DRESS DILI, DRESS cases presented a predominance of cholestatic-mixed pattern, greater severity without mortality, and a longer time to resolution. Unexpectedly, amoxicillin-clavulanate stands out as a leading cause of DRESS syndrome in the Spanish Registry.

Funding: AEMPS, FEDER (P115-01440.AC-0073-2013). CIBERehd-ISCIII.

137. REMISIÓN COMPLETA EN NIÑOS TRATADOS POR HEPATITIS AUTOINMUNE Y COLANGITIS ESCLEROSANTE

G. Muñoz Bartolo, L. Hierro Llanillo, E. Frauca Remacha, A. de la Vega Bueno, C. Camarena Grande, M.D. Lledín Barbancho, C. Díaz Fernández y P. Jara Vega

Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Infantil La Paz, Madrid.

Introducción: La remisión bioquímica en hepatitis autoinmune se ha definido como la obtención de valores "normales" de transaminasas e IgG, sin embargo, no existe un criterio homogéneo de "normalidad". Las publicaciones actuales adoptan como criterio de remisión, los valores de transaminasas rigurosamente normales obtenidos en la población sana, y no el valor clásicamente aceptado como "normal" previamente (< 2 veces el límite alto de la normalidad). Las tasas de remisión alcanzadas varían según el valor de ALT utilizado. La normalidad estricta durante más de 2 años, con histología leve, es una condición obligatoria para considerar la retirada del tratamiento y la tasa de recaída es menor aplicando el criterio de normalidad "estricta" de ALT.

Objetivos: 1) Registro de datos bioquímicos al final del seguimiento de población infantil con diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI), colangitis esclerosante primaria (CEP) y síndrome de superposición (overlap) 2) Definir la tasa de remisión completa, según diferentes criterios de remisión aplicados. Pacientes. 92 niños (1983-2012) con HAI/CEP, 15 precisaron trasplante hepático y 76 (83%) recibieron tratamiento inmunosupresor. En 70/76 pudo analizarse la bioquímica al final del seguimiento: 58 HAI (23 tipo 1, 21 tipo 2, 14 seronegativas) y 12 CEP.

Métodos: Registro de valores de ALT e IgG al final del seguimiento (mediana 9 años) y cálculo de tasa de remisión aplicando dos criterios diferentes: 1) Remisión "I": ALT < 45 UI/l (límite alto de ALT normal en nuestro hospital) + IgG < 1.400 mg/dl; 2) Remisión "II": ALT < 25 en niños o < 22 UI/l en niñas (valor P95 de ALT en niños sanos con peso normal) + IgG < 1.400 mg/dl.

Resultados: Tasa de remisión global (CEP + HAI): Remisión "I": 67%. Remisión "II": 51%. 1. CEP (n 12). No recibían tratamiento inmunosupresor 4/12. Remisión "I" en 4 (33%) y remisión "II" en 4 (33%). 2. HAI (n 58). Mantenían tratamiento inmunosupresor 57/58 (98%): esteroide + azatioprina (68%), esteroide + mofetilmicofenolato (12%) o monoterapia con esteroide, AZA o MMF (19%). Remisión tipo "I" en 74%, remisión tipo "II" en 55%. a) HAI tipo 1 (n23): 69% alcanzó remisión tipo "I" y 48% tipo "II". b) HAI tipo 2 (n 21): remisión tipo "I" en 71% y tipo "II" en 52%. c) HAI seronegativa (n 14): remisión tipo "I" en 86% y tipo "II" en 71%.

Conclusiones: La tasa de remisión alcanzada en 70 niños con HAI/CEP varió según el valor de ALT utilizado en la definición de remisión. Aplicando el valor normal del laboratorio (< 45 UI/l), el 74% de HAI y el 33% de CEP obtuvo remisión; usando el valor de normalidad de ALT

para población sana (< 25 UI/l en niños o < 22 UI/l en niñas), la tasa de remisión en HAI fue menor (55%). La mayor tasa de remisión con criterios estrictos se alcanzó en HAI seronegativa (71%). Sería deseable la unificación de criterios de remisión en niños con el fin de comparar la respuesta al tratamiento y plantear de forma segura la retirada de medicación en pacientes seleccionados.

138. C-JUN N-TERMINAL KINASE (JNK) ES INDISPENSABLE EN LA INTOXICACIÓN INDUCIDA POR IBUPROFENO EN RATONES Y HUMANOS

M.E. Zoubek^a, M.M. Woitok^a, S. Sydor^b, L.P. Bechmann^b, M.I. Lucena^{c,d}, R.J. Andrade^{c,d}, A. Bast^e, G.H. Koek^f, C. Trautwein^g y F.J. Cubero^g

^aDepartment of Internal Medicine III, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Alemania. ^bDepartment of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Duisburg- Essen, Essen, Alemania. ^cIBIMA, Hospital Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga. ^dCIBERehd. ^eDepartment of Toxicology, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Maastricht, Holanda. ^fDepartment of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Holanda. ^gDepartment of Immunology, Complutense University School of Medicine, Madrid.

Introducción y objetivos: El ibuprofeno (IBU) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de uso frecuente, disponible incluso sin receta médica. Aunque generalmente es bien tolerado puede, sin embargo, causar lesión hepática grave. De hecho, la gravedad de la hepatotoxicidad por ibuprofeno varía desde elevaciones asintomáticas de las transaminasas hepáticas a fallo hepático fulminante (ALF). Por lo tanto, en el presente estudio, analizamos el mecanismo molecular por el cual IBU induce ALF que, en la actualidad, permanece inexplorado.

Métodos: La activación de vías de señalización celular esenciales fue investigada en biopsias de pacientes con IBU-ALF. En paralelo, estudiamos la citotoxicidad de IBU mediante el cálculo de la dosis letal media (LD50) en células Hepa 1-6, para aplicarla a cultivos de hepatocitos primarios aislados de ratones silvestres. A continuación, trasladamos nuestros resultados in vitro a un modelo murino de intoxicación por IBU. Inyectamos a ratones silvestres machos de entre 6-8 semanas de edad -previamente sometidos a un periodo de ayuno de 12h- 600 mg/kg i.p. durante 8 h. Adicionalmente, utilizamos animales con delección constitutiva de Jnk1 y Jnk2.

Resultados: La activación de JNK fue observada en el citoplasma de hepatocitos en muestras humanas de hígado de intoxicación por IBU en comparación a tejido sano. La LD50 calculada fue de 5 mM, 8h post-IBU. Los hepatocitos murinos primarios cultivados con IBU mostraron aumento de muerte celular (TUNEL), producción de especies reactivas de oxígeno (H2-DCFDA) y disfunción mitocondrial (Mitoxox), y disminución en la capacidad de proliferación compensatoria (Ki-67). La administración de IBU produjo un mayor nivel de lesión hepática que la observada en ratones de control tratados con vehículo. Específicamente, los niveles de transaminasas hepáticas y el análisis microscópico e histológico del hígado cambiaron de manera drástica. Los ratones con deficiencia global de JNK presentaron una disfunción hepática más severa que los animales silvestres. A continuación, investigamos vías moleculares asociadas con la sobredosis de IBU en ratones. De manera interesante, observamos incremento en la activación de PKC α , AKT y JNK, y la disminución de los niveles de proteína p38, 8h post-IBU.

Conclusiones: Mientras que la fosforilación de JNK fue característica de la hepatotoxicidad por IBU en muestras humanas, la activación de la vía PKC α /AKT/JNK junto con la atenuación de la cascada de señalización de p38 caracterizaron el daño mediado por IBU en ratones. La deficiencia global de JNK exacerba el daño he-

pático derivado del IBU. En resumen, estos resultados contribuyen a una mejor comprensión de la hepatotoxicidad inducida por IBU y abren nuevas vías para el tratamiento de pacientes con IBU-ALF.

139. POSIBLE PAPEL DE LOS BIOMARCADORES DE AUTOINMUNIDAD EN EL DIAGNÓSTICO Y FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA (HTPI)

E. Cerda Reyes^a, E.A. González-Navarro^b, G. Silva-Junior^a, S. Seijo^a, F. Turón^a, A. Baiges^a, V. Hernández-Gea^a, J. Bosch^a, M. Juan^b y J.C. García-Pagán^a

^aBarcelona Hepatic Hemodynamic Lab, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBERehd, Universitat de Barcelona, Barcelona.

^bServicio de Inmunología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona.

Introducción y objetivos: La HTPI es una enfermedad rara que consiste en la presencia de hipertensión portal intrahepática en ausencia de cirrosis u otra causa específica de enfermedad hepática. Los mecanismos fisiopatológicos que provocan HTPI son aún desconocidos, aunque se ha demostrado la existencia de una asociación con enfermedades autoinmunes (EA) en aproximadamente un tercio de pacientes. Este estudio evalúa el potencial papel de la autoinmunidad en la fisiopatología y en el diagnóstico de la HTPI.

Métodos: Se recogieron prospectivamente muestras séricas de 39 pacientes con HTPI (4 subgrupos de pacientes: asociado a EA, n = 4; asociado a VIH, n = 12; asociado a alteración protrombótica/hematológica, n = 7; idiopática, n = 16) y se compararon con las muestras séricas de 39 pacientes con cirrosis hepática (CH), emparejados en función del género, signos de hipertensión portal y función hepática. Se determinaron los siguientes autoanticuerpos con las siguientes técnicas: inmunofluorescencia ANA, AMA, aCP, anti-ML, AMA-LKM y F-actin; ELISA Sm, U1RNP, Ro, La, Scl70, M2, IgA-TG, aTPO, RF, lupus-AC, IgG/IgM anti-cardiolipina; Dot-blot anti-LKM1, anti-LC1, anti-SLA; CytoELISA (ELISA usando células de estirpe endotelial EA.hy926) anticuerpos anti células endoteliales (AECA).

Resultados: Los anticuerpos Anti-TPO (antiperoxidasa) y AECA fueron significativamente más frecuentes en pacientes con HTPI que en pacientes con CH (41% vs 10,3%, p = 0,002 y 25,6% vs 2,6% p = 0,003 respectivamente) y estaban presentes en todos los subgrupos de HTPI. El resto de autoanticuerpos o no se detectaron o estaban presentes de forma equivalente en pacientes con HTPI o CH. La selectividad de AECA se confirmó por IH, mostrando reactividad contra células endoteliales de hígado histológicamente sano y se identificó por Western Blot que AECA reaccionaban contra una proteína con peso molecular de 68-72 kDa. La presencia de anti-TPO y/o AECA tuvo una especificidad/sensibilidad de 87,2%/64,1%, y un cociente de probabilidad positivo/negativo de 5/0,41 respectivamente para el diagnóstico de HTPI. Sin embargo su presencia no tuvo valor pronóstico ya que tanto los pacientes con estos anticuerpos (n = 25) como los que no tenían el anticuerpo (n = 14) tuvieron la misma evolución clínica durante el seguimiento.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que estos biomarcadores inmunes podrían contribuir en la fisiopatología de la HTPI y ser útiles en el diagnóstico de la HTPI pero no en su pronóstico.

140. CONCENTRACIÓN HEPÁTICA DE HIERRO EN PACIENTES REMITIDOS POR HIPERFERRITINEMIA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LOS DIFERENTES GRUPOS SEGÚN LAS MUTACIONES HFE Y EL ÍNDICE DE SATURACIÓN DE TRANSFERRINA. PREDICCIÓN DE SOBRECARGA FÉRRICA HEPÁTICA EN EL SUR DE EUROPA

A. Castiella^a, E. Zapata^a, I. Urreta^b, P. Otazua^c, L. Zubiaurre^a, M.D. de Juan^a, J.M. Alustiza^a, E. Salvador^a, A. Iribarren^a, G. Letamendi^f, B. Arrizabalaga^g y J.I. Emparanza^b

^aServicio de Gastroenterología, Hospital de Mendara, Guipúzcoa.

^bServicio de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario

Donostia, San Sebastián. ^cServicio de Gastroenterología,

Hospital de Mondragón, Mondragón. ^dServicio de Inmunología,

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^eOsatek Donostia,

San Sebastián. ^fHematología, Hospital Galdakao, Vizcaya.

^gHematología, Hospital de Cruces, Vizcaya.

Introducción y objetivos: Estudiar la relevancia de las mutaciones HFE y del índice de saturación de transferrina (ST) para determinar la concentración de hierro hepático (CHH) en pacientes que acuden a consulta externa de 6 hospitales del País Vasco por presentar hiperferritinemia (HF). En un estudio previo de nuestro grupo, en un hospital comarcal, no encontramos diferencias significativas en la CHH en los diferentes grupos de pacientes, y no pudimos predecir sobrecarga férrica hepática en pacientes con HF utilizando solo las mutaciones HFE y la ST. Pero no tuvimos ningún paciente C282Y/C282Y en nuestra serie (Castiella et al. UEG J. 2014;2:A293).

Métodos: Estudio prospectivo de 312 pacientes consecutivos con HF (> 200 mg/L mujeres, > 300 mg/L hombres) llevado a cabo de diciembre de 2010 a abril del 2013. Olynyk et al (Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:359-62) describieron 3 grupos diferentes según las mutaciones HFE y la ST de los pacientes con HF (Grupo A: no mutaciones predisponentes (MP) para hemocromatosis hereditaria (HH) y STS > 45%, Grupo B: MP para HH: C282Y/C282Y; C282Y/H63D, y ST > 45%; Grupo C: no MP para HH y ST normal. El Grupo D: no MP y ST normal. En el País Vasco las MP a HH difieren de los países del norte de Europa, con especial relevancia de la mutación H63D/H63D. La CHH se midió mediante RMN.

Resultados: En todos los pacientes se realizó estudio HFE: C282Y/C282Y 14 (4,49%); C282Y/H63D 25 (8,01%); H63D/H63D 47 (15,06%); H63D/wt 99 (31,73%); wt/wt 98 (31,41%); C282Y/S65C 1 (0,32%); H63D/S65C 2 (0,64%); C282Y/wt 16 (5,13%); S65C/wt 10 (3,21%). La CHH se obtuvo en todos los pacientes mediante por RMN. Edad media: 55 ± 13,5, 272 hombres y 40 mujeres. Grupo A: 54, Grupo B: 32 Grupo C: 160. Grupo D: 54. La CHH media en el Grupo A: 37,21 ± 27,89, grupo B: 70,53 ± 58,67, grupo C: 35,23 ± 22,62. Grupo D: 42,67 ± 22,98. Comparamos los valores de CHH media de los 4 grupos (Bonferroni) obteniéndose diferencias estadísticamente significativas (p = 0,0000).

Conclusiones: La CHH en los diferentes grupos de pacientes enviados por HF a un hospital son significativamente diferentes con diferente predisposición a la HH. El grupo B (MP y ST > 45%) predispone a tener una CHH significativamente más elevada que el resto de grupos.

141. FACTORES PREDICTIVOS PRECOCES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE AGUDA GRAVE/FULMINANTE

M.C. Londoño^{a,b,c}, L.P. Lloveta^a, A. Reig^a, E. Reverter^{a,b,c}, J. Fernández^{a,b,c} y A. Parés^{a,b,c}

^aHospital Clínic, Barcelona. ^bIDIBAPS, Barcelona. ^cCIBERehd.

Introducción: Los corticoides son el tratamiento de elección en pacientes con hepatitis autoinmune (HAI). Sin embargo, la información relacionada con el riesgo/beneficio de su utilización en pacientes con HAI de curso agudo grave o fulminante es escasa. La eficacia del tratamiento con corticoides en estos pacientes es muy variable y oscila entre el 20% y 100%. Además, pueden favorecer la aparición de infecciones que impidan el acceso del paciente al trasplante o compliquen su evolución posoperatoria.

Objetivos: 1) Evaluar la supervivencia libre de trasplante (TH) en pacientes con HAI de presentación aguda grave o fulminante, y 2) Determinar los factores predictivos de supervivencia libre de trasplante en pacientes tratados con corticoides.

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes con HAI de presentación aguda grave (< 6 meses de evolución y tiempo de pro-

trombina < 50%) y/o fulminante (encefalopatía hepática, EH) entre el 2004 y 2016 en el Hospital Clínic de Barcelona.

Resultados: Se incluyeron 26 pacientes, la mayoría de sexo femenino (19, 73%) con una mediana de edad y MELD al ingreso de 44 años (20-73) y 27 puntos (16-50), respectivamente. Veinticuatro (92%) pacientes presentaron ictericia y 17 (65%) EH. La mediana de gradiente de presión venosa hepática (GPVH) fue de 11 mmHg (2-25). Quince pacientes (58%) tenían necrosis (multi-acinar, masiva o submasiva) en la biopsia hepática basal. Cinco pacientes (19%) no recibieron tratamiento con corticoides. De ellos 4 necesitaron un TH y el paciente restante falleció. Veintiún pacientes (81%) recibieron tratamiento con corticoides. De ellos, 3 (14%) pacientes fallecieron, 10 (48%) recibieron un TH, y 8 (38%) respondieron al tratamiento con corticoides. A diferencia de los pacientes con respuesta al tratamiento con corticoides, los pacientes que fallecieron o necesitaron un TH tenían un MELD al ingreso significativamente más elevado (30 vs 23, $p = 0.001$), un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) basal más elevado (12 vs 9; $p = 0.016$), un delta MELD y ALT a las 48-72 horas del inicio del tratamiento significativamente más bajo (-0,7 vs 1,5; $p = 0.000$ y 46% vs 64%, $p = 0.002$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en relación a la presencia de EH o necrosis en la biopsia hepática. El área bajo la curva ROC del MELD, el GPVH y el delta MELD 48-72 para predecir la necesidad de TH o muerte es de 0,85, 0,85, y 0,97, respectivamente. Siete (33%) de los 21 pacientes tratados con corticoides presentaron infecciones (2 infecciones oportunistas).

Conclusiones: El tratamiento con corticoides en pacientes con HAI agudo/fulminante puede evitar la necesidad de TH en algunos pacientes. El MELD al ingreso, el GPVH basal y el delta MELD a las 48-72 horas del inicio del tratamiento pueden ayudar en la selección de pacientes que necesitarán un TH evitando prolongar innecesariamente el tratamiento con corticoides.

142. SERUM CYTOKINE PROFILE DISTINCTIONS BETWEEN DILI, OTHER PATHOLOGIES AND CONTROLS

C. Stephens^a, J. Sanabria-Cabrera^a, R. Sanjuán-Jiménez^a, B. Battikhi^a, A. Ortega^a, M. Robles-Díaz^a, M. Jiménez^b, I. Medina-Cáliz^a, F. Ruiz-Cabello^c, M.I. Lucena^a and R.J. Andrade^a

^aUGC Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^bUGC Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga. ^cUGC Laboratorio de Inmunología, Instituto de Investigación Biosanitario de Granada, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Universidad de Granada, Granada.

Objectives: The aim of this study was determinate serum cytokine levels in DILI patients and compare with those in liver injury due other pathologies, severe pancreatitis and control patients.

Methods: Serum samples were extracted from 13 DILI and 6 non-DILI (NDILI) patients with liver injury due other pathologies (mainly viral hepatitis) at presentation (day 1), 37 patients with severe pancreatitis (SP) and 20 age- and sex-matched controls with normal liver profiles at the time of sample extraction. Concentrations of 18 cytokines (GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12p70, IL-13, IL-18, TNF α , IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, and IL-27) were measured using a multiplex immunoassay and Luminex xMAP technology.

Results: Large interindividual variations in cytokine profiles and concentrations were detected in all four groups. Significant differences in IFN γ ($p < 0.0001$), IL-1 β ($p < 0.0001$), IL-4 ($p < 0.0001$), IL-12p70 ($p < 0.0001$), IL-13 ($p < 0.0001$), IL-18 ($p < 0.0001$), TNF α ($p < 0.0001$) and IL-10 ($p < 0.0001$) and IL-6 ($p < 0.0001$) serum

concentrations were detected when comparing DILI, NDILI, SP and controls. IL-18 ($p = 0.049$), IFN γ ($p = 0.041$), TNF α ($p = 0.0014$), IL10 ($p = 0.0063$), IL-1 β (0.0054), IL-13 ($p = 0.013$) and IL-12p70 ($p = 0.0048$) concentrations were significantly higher in the DILI samples compared with controls, while IL-18 ($p = 0.039$), IFN γ ($p = 0.0096$), TNF α ($p = 0.025$) and IL-4 ($p = 0.0058$) were significantly lower in DILI compared with NDILI. IFN γ ($p = 0.015$), TNF α ($p = 0.003$), IL-12p70 ($p = 0.001$) were significantly higher in the DILI samples compared with severe pancreatitis. IL-6 was significantly higher in the severe pancreatitis compare with DILI. The remaining cytokines were undetectable in the majority of subjects.

Conclusions: The detected cytokine serum levels demonstrated high variability within as well as between the different patient groups. This is consistent with variations in systemic immune responses and subsequently case severity. Hence, serum cytokine levels in DILI do not present a specific profile that is useful for diagnostic purposes.

Funding: AEMPS and FEDER (PI12/00378, AC-0073-2013, PI15/01440). CIBERehd by ISCIII.

Trasplante hepático

143. VARIABILIDAD EN LA EXPOSICIÓN A TACROLIMUS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: INFLUENCIA SOBRE PÉRDIDA DEL INJERTO Y MORTALIDAD

M. Rodríguez-Perálvarez^a, M. Guerrero-Misas^{a,b}, B. Gros^a, L. de Luca^b, M.D. Aumente^c, A. Poyato^a, P. Barrera^a, R. Ciria^d, J.C. Pozo^e, J. Briceño^d, E. Tsochatzis^b y M. de la Mata^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba. ^bRoyal Free Hospital, Sheila Sherlock Liver Transplant Centre, London, RU.

^cServicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^dUnidad de Cirugía General y Trasplante hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba. ^eUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción y objetivos: La variabilidad en la exposición a tacrolimus es un factor pronóstico establecido en el trasplante renal. El objetivo fue estudiar el efecto de la variabilidad en la exposición a tacrolimus sobre el pronóstico a largo plazo tras el trasplante hepático (TH).

Métodos: Estudio retrospectivo realizado en dos centros europeos. Se incluyeron 486 pacientes con TH entre 2008 y 2013, cuya inmunosupresión primaria se basó en tacrolimus. Se excluyeron pacientes < 18 años, con retrasplante o trasplante combinado, VIH positivo, y que suspendieron tacrolimus o fallecieron en el primer mes post-TH. Se registraron todas las mediciones de niveles valle de tacrolimus en los primeros 90 días post-TH y se calcularon parámetros de variabilidad: desviación típica (DT), varianza (VAR) y coeficiente de variación (CV). Se estudió el impacto sobre pérdida del injerto y mortalidad mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: Entre los 486 pacientes incluidos con una edad media de 52,1 \pm 10,7 años, 141 eran mujeres (29%). La mediana de MELD pre-TH fue de 17 (IQR 12-22). Las etiologías de enfermedad hepática predominantes fueron la hepatitis crónica C (34,8%) y la cirrosis etílica (33,1%). El hepatocarcinoma fue indicación de TH en 142 pacientes (29,2%). La inmunosupresión primaria consistió en tacrolimus y corticoides, con o sin antimetabolitos ($n = 420$; 86,4%). Se utilizó inducción con basiliximab en 37 pacientes (7,6%). El seguimiento mediano post-TH fue de 58 meses (IQR 42-82). La supervivencia del injerto a 3 y 5 años fue de 84,7% y 78,1% respectiva-

mente. La tasa de mortalidad a 3 y 5 años fue de 12,6% y 19,6% respectivamente. De entre los 100 fallecimientos registrados al final del seguimiento (20,5%), 58 fueron motivados por causas potencialmente relacionadas con la inmunosupresión (infecciones, tumores o eventos cardiovasculares). Se llevó a cabo una mediana de 20 mediciones de niveles valle de tacrolimus por paciente (IQR 15-27). Ninguno de los parámetros de variabilidad estudiados en los primeros 90 días post-TH influyó sobre la tasa de pérdida del injerto (DT: $p = 0,61$; VAR: $p = 0,76$; CV: $p = 0,51$), mortalidad global (DT: $p = 0,65$; VAR: $p = 0,81$; CV: $p = 0,43$) o mortalidad potencialmente relacionada con inmunosupresión (DT: $p = 0,39$; VAR: $p = 0,78$; CV: $p = 0,70$). Sin embargo, un nivel valle máximo > 14 ng/mL en los primeros 90 días post-TH incrementó el riesgo tanto de pérdida del injerto (RR = 1,59; IC95% 1,08-2,36; $p = 0,018$), como de mortalidad global (RR = 1,52; IC95% 1,01-2,30; $p = 0,046$), y de mortalidad potencialmente relacionada con inmunosupresión (RR = 1,75; IC95% 1,01-3,06; $p = 0,047$), tras controlar por edad, etiología por virus C e indicación de TH por hepatocarcinoma.

Conclusiones: La variabilidad en la exposición a tacrolimus tras el TH no influye sobre el pronóstico del paciente a largo plazo. No obstante, se deben evitar niveles valle > 14 ng/mL, ya que influyen negativamente tanto en la supervivencia del injerto como del paciente.

144. IMPACTO DE LA TERAPIA LIBRE DE INTERFERÓN EN LA SALIDA DE LA LISTA DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VIRUS C

J.M. Pascasio Acevedo^{a,b,c,d}, C. Vinaixa Aunes^{d,e,f}, M.T. Ferrer Ríos^{a,b,c}, J. Colmenero Arroyo^{d,g,h,i}, A. Rubin Suárez^{d,e,f}, L. Castells Fuster^{d,j,k}, M.L. Manzano Alonso^{l,m}, S. Lorente Pérez^{n,o}, M. Testillano Tarrero^{a,p}, F.X. Xiol Quingles^{m,q}, E. Molina Pérez^s, L. González Dieguez^{t,u}, E. Otón Nieto^{v,w}, S. Pascual Bartolomé^{d,x,y}, B. Santos García de Vicuña^{d,j,k}, J.I. Herrero Santos^{d,u,z,1}, M. Salcedo Plaza^{d,2,3}, J.L. Montero Álvarez^{4,5}, G. Sánchez Antolín^{6,7}, I. Narváez Rodríguez^{m,8}, F. Nogueras López^{m,9}, A. Giráldez Gallego^{a,c}, X. Forn^{d,g,h,i}, M. Prieto Castillo^{d,e,f} y M.C. Londoño^{d,g,h,i}

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^bUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. ^cIBIS. ^dCIBERehd. ^eHospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^fUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina Digestiva. ^gHospital Clínic, Barcelona. ^hServicio de Hepatología. ⁱIDIBAPS. ^jHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^kServicio de Medicina Interna-Hepatología. ^lHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^mServicio de Aparato Digestivo. ⁿHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^oServicio de Aparato Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático. ^pHospital Universitario de Cruces, Vizcaya. ^qServicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología. ^rHospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. ^sComplejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. ^tUnidad de Trasplante abdominal. ^uHospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^vUnidad de Hepatología. ^wHospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife. ^xServicio de Digestivo. ^yHospital General Universitario, Alicante. ^zUnidad Hepática. ¹Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. ²IdiSNA. ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁴Unidad de Trasplante hepático. ⁵Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁶Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. ⁷Hospital Universitario Río Ortega, Valladolid. ⁸Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. ⁹Complejo Hospitalario, Hospital Infanta Cristina, Badajoz. ¹⁰Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: Existe poca información acerca del potencial beneficio de la terapia libre de interferon (IFN) en los pacientes con cirrosis por virus C (VHC) en espera de trasplante hepático (TH).

Tampoco se conocen los factores predictivos ni la evolución futura que van a tener los pacientes retirados de la lista de espera por mejoría.

Objetivos: 1) Analizar la eficacia de la terapia libre de IFN con diferentes combinaciones de antivirales de acción directa (AAD) en pacientes cirróticos sin hepatocarcinoma (HCC) en espera de TH. 2) Evaluar el impacto del tratamiento en la salida de la lista por mejoría clínica. 3) Valorar la evolución y los eventos de descompensación hepática o desarrollo de HCC tras la exclusión de la lista de TH.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo con datos recogidos de 18 hospitales españoles. No se incluyeron los pacientes que continuaron el tratamiento antiviral tras el TH.

Resultados: 122 pacientes (109 listados para primer TH y 13 para retrasplante), 73% genotipo 1 (43% G1b), 19% G3 y 8% G4. El 52% eran no respondedores a IFN-pegilado + ribavirina (RBV) y el 9% a combinaciones que incluían un AAD. La clase de Child Pugh fue A (4%)/B (61%)/C (35%), la mediana de MELD 14 (8-24) y el 96% tenían historia de descompensación. Las combinaciones de AAD utilizadas fueron: sofosbuvir (SOF) + RBV 25 (21%) y 2 AAD ± RBV 97 (79%), siendo la más frecuente SOF + DCV ± RBV 72 (59%). La mediana de duración del tratamiento fue 24 semanas (7-50). La respuesta virológica sostenida (RVS) global fue del 84%, siendo mejor con 2 AAD ± RBV (89%) que con SOF + RBV (68%) ($p = 0,025$). Tras un seguimiento (mediana, rango) desde el inicio del tratamiento antiviral de 50 (7-27) semanas, se trasplantaron 67 pacientes (55%) y se excluyeron de la lista por mejoría clínica 29 pacientes (24% global; 28/109 -26%- de los listados para primer TH). Se produjo una mejoría de MELD significativa (media MELD basal $14,1 \pm 2,9$ vs MELD al salir de lista $10,8 \pm 2,2$; $p < 0,01$). Ningún paciente con MELD basal > 20 pudo salir de la lista por mejoría. Después de la exclusión de la lista de TH y tras un seguimiento mediano de 11 meses, no hubo cambios significativos en el MELD (MELD al salir de lista $10,8 \pm 2,2$ vs MELD último seguimiento $10,3 \pm 2,9$; $p = \text{ns}$) y sólo 2/29 (7%) pacientes presentaron eventos hepáticos: uno desarrolló un hepatocarcinoma de < 2 cm (listado para TH) y otro abandonó seguimiento y tratamiento betabloqueante y presentó sangrado digestivo con deterioro de la función hepática. Un paciente presentó una leishmaniasis visceral con buena respuesta al tratamiento. El resto de los pacientes han permanecido sin complicaciones fuera de la lista de espera.

Conclusiones: La combinación de 2 AAD mostró una alta eficacia en pacientes cirróticos en espera de TH y permitió excluir de la lista de TH al 24% de ellos por mejoría de la función hepática. La mayoría de los pacientes permanecen estables al menos en los primeros meses de seguimiento.

145. ALTERACIONES EN LA HEMODINÁMICA CEREBRAL EN PACIENTES CON CIRROSIS POSTRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO

R.U. Macías-Rodríguez^{a,b}, A. Ruiz-Margáin^{a,b}, C. Cantú-Brito^c, F.J. Cubero^d, O.R. García Flores^a, E. Larrieta-Carrasco^a y A. Torre^a

^aDepartamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México.

^bDepartment of Medicine Clinic III, Uniklinikum RWTH Aachen, Alemania. ^cDepartamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México.

^dDepartment of Immunology Complutense University School of Medicine, Madrid.

Introducción y objetivos: La mejoría en la función cognitiva posterior al trasplante hepático ortotópico (THO) ha sido relacionada con disminución de las lesiones de la materia blanca inducidas por lesiones microvasculares (leucoaraiosis) secundarias a edema cerebral de bajo grado e inflamación sistémica. Sin embargo, la mayoría de los estudios han evaluado estos cambios en el cuadro agudo

inmediatamente pre- y post-THO en cirrosis, así como tras fallo hepático agudo, pero pocos han estudiado las alteraciones que ocurren a largo plazo en la hemodinámica cerebral en pacientes cirróticos. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue investigar los cambios a largo plazo en la hemodinámica cerebral en pacientes con cirrosis posterior a THO.

Métodos: El presente estudio fue de cohorte prospectiva. Se realizó ultrasonido de Doppler transcraneal (DTC) a nivel de la arteria cerebral media con medición de los índices de pulsatilidad (IP), resistencia (IR) y retención respiratoria (IRR), pre- y post-THO. Los índices de pulsatilidad y de resistencia y el de retención respiratoria, evalúan la integridad estructural y la reactividad cerebrovasculares, respectivamente. Se realizaron pruebas neuropsicométricas y se usaron los criterios de West-Haven para la caracterización de la encefalopatía hepática (EH). Asimismo, la inflamación sistémica fue analizada mediante la medición de IL-6 y TNF- α en plasma. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva, prueba de Wilcoxon y t de Student para mediciones repetidas.

Resultados: Se incluyeron 27 pacientes (16 hombres); la mediana del tiempo de seguimiento fue de 6 meses, la mediana de edad fue de 47 años (40-55), la principal etiología fue infección por virus de hepatitis C (58%), encontrándose la mayoría de pacientes en estadio B de Child-Pugh (14/27). El MELD score fue de 16 (12-20), MELD-Na 18,5, PHES -3 y CFF 38,5 Hz. Previo al THO, 17/27 pacientes presentaron EH y 11/27 ascitis. En todos los pacientes, salvo en 3 post-THO, se observó disminución del IR y IP (% de cambio de $-16,1 \pm 27,3$ y $-12,6 \pm 19,9$, respectivamente (ambos $p < 0,02$)); así como aumento del índice de retención respiratoria en 12/27 (% de cambio $1,6$ (-51 a 100), $p = 0,933$). Los cambios en la hemodinámica cerebral se acompañaron de disminución en inflamación sistémica (% de cambio IL-6 $-66,5$ (-91,8 a 8,4), $p = 0,046$ y TNF- α $-63,5$ (-100 a -39,6), $p < 0,001$). En todos los pacientes con EH clínica se observó mejoría posterior al THO.

Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran la mejoría en la hemodinámica cerebral a largo plazo posterior al THO en pacientes cirróticos, indicando una menor vasoconstricción arterial cerebral (disminución del IR/IP) que parece estar influida por la inflamación sistémica; esto puede explicar la mejoría en la función cognitiva tras el THO. El DTC puede considerarse como una herramienta útil para la evaluación de alteraciones en la hemodinámica cerebral pre- y post-THO en pacientes cirróticos.

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Digestiva; ^bUnidad de Cirugía Hepática y Trasplante, Servicio de Cirugía General. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. ^cCentro Biomédico en Red en el Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ^dFacultat de Medicina, Universitat de València, Valencia.

Introducción: Las terapias frente al VHC han revolucionado el tratamiento de los pacientes con infección crónica del VHC. El efecto de los mismos sobre la epidemiología del TH por VHC está por dilucidar.

Objetivos: Establecer si las indicaciones de TH se han modificado como consecuencia de la introducción de las nuevas terapias frente al VHC.

Métodos: Estudio retrospectivo basado en el registro de pacientes trasplantados de hígado del Hospital La Fe de Valencia, registro mantenido de forma prospectiva. Se recogieron las variables recogidas en la tabla, de los pacientes incluidos en lista de espera desde 1997 a 2015. Se analizó la evolución en el tiempo de las diferentes indicaciones y retirada de LE por mejoría.

Resultados: Desde 1997 a 2015 se incluyeron en LE de TH un total de 2.273 pacientes. De estos, la indicación fue cirrosis por VHC con o sin hepatocarcinoma (CHC) asociado en un 48%. Este porcentaje varió de forma significativa a lo largo del tiempo pasando de 52,3% en el periodo 1997-99 a un 41% en el último periodo de 2014-15 ($p = 0,035$). Durante este periodo, la proporción de pacientes infectados por VHC que entraron en LE por CHC aumentó de forma significativa ($p = 0,001$). Entre los pacientes VHC(+), la proporción de pacientes con indicación mixta VHC-alcohol incluidos en LE por cirrosis descompensada sin CHC aumentó de forma significativa ($p = 0,001$). Finalmente de los pacientes VHC(+) en LE, 202 fueron sacados de la lista a lo largo de los años. De estos, el motivo fue mejoría clínica en 76 y empeoramiento/exitus en el resto. El 63% fue retirado de lista por mejoría en el periodo de 2007-2015. De este 63%, un tercio (15/48) correspondía al periodo 2014-2015.

Conclusiones: La proporción de VHC incluidos LE y que posteriormente se trasplanta ha disminuido significativamente con los años, fundamentalmente en los dos últimos; posiblemente en relación a los antivirales de acción directa empleados a gran escala, sin observarse aun un descenso en la indicación de CHC.

146. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN LA NECESIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)

E. Sáez González^a, F. San Juan^b, V. Aguilera^a, A. Rubín^a, M. García^a, C. Vinaixa^a, V. Hontanges^a, M. Prieto^a, R. López-Andujar^b y M. Berenguer^{a,c,d}

147. LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI HLA-DONANTE ESPECÍFICO (DSA) TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO ES UN FENÓMENO FRECUENTE. ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA COHORTE PILOTO

R. Díaz Ruiz^a, C. Carbonell Blanco^a, J.L. Vicario Moreno^b, L. Pérez Carazo^a, M. Romero Cristóbal^a, D. Rincón Rodríguez^a, R. Bañares Cañizares^a y M. Salcedo Plaza^a

Tabla P-146

Periodo de tiempo	1997-99	2000-01	2002-03	2004-05	2006-07	2008-09	2010-11	2012-13	2014-15	p
LE por VHC (n, %)	158 (52,5%)	115 (47%)	132 (54%)	117 (43,5)	140 (47,5%)	133 (48,5%)	131 (48%)	106 (47,5%)	60 (41,5%)	0,035
En VHC (+)										
% CHC	34	47	39	42	48	45	51	58	54	0,001
% OH	11,5	22	18	25	34	22	30	38	30	0,001
% salida por mejoría	4	5	8	4	11	18	17	8	21	0,026

^aAparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^bCentro Regional de Transfusiones de la Comunidad de Madrid, Madrid.

Introducción: En los últimos años, se ha relacionado la presencia de anticuerpos específicos frente a HLA del donante (DSA, donar specific antibodies) con el desarrollo de lesión hepática, y peor supervivencia de injerto y paciente a largo plazo, tras el trasplante hepático (TH). Sin embargo, aún no está caracterizada en nuestro medio la magnitud del problema y su impacto en la historia natural tras el trasplante.

Objetivos: Análisis de la prevalencia de DSA preformados y de la incidencia de DSA de Novo en una cohorte de pacientes trasplantados, sus factores condicionantes y su impacto a medio plazo.

Métodos: Estudio prospectivo, observacional y unicéntrico: cohorte de pacientes adultos, trasplantados de manera consecutiva en el H.G.U. Gregorio Marañón en 2010-2011, con un protocolo de manejo y seguimiento homogéneo en que se realizaron evaluación clínica y determinaciones inmunológicas basales (preTH inmediato) y a los 3, 6, 12 meses, y 5 años post-TH. Se analizó la presencia, tipo (anti HLA tipo I, HLA tipo II o MICA) e intensidad MFI (mean fluorescence intensity) de DSA. El seguimiento clínico de los pacientes se prolongó hasta agosto de 2016. Se incluyeron 33 pacientes, su edad media fue de 52 años (DE 10,3) y el 24,2% eran mujeres. La etiología más frecuente fue el VHC (45,5%) y la principal indicación de trasplante, la cirrosis descompensada (54,55%). Dos pacientes no finalizaron el seguimiento, uno de ellos por fallecimiento. Ocho pacientes (24,2%) presentaron DSA preformados (4 anti HLA tipo I, 3 antiHLA tipo II y 1 MICA). La presencia de DSA preformados se relacionó con la edad (45,5 vs 53,8 años, $p = 0,07$) y el sexo femenino (50 vs 16%, $p = 0,07$). Las determinaciones persistieron positivas en 5/8 pacientes (62,5%) a los 3 y 6 meses, y en 4/8 (50%) a los 12 meses. A los 5 años estos DSA fueron negativos en todos los pacientes. No hubo eventos asociados a la presencia de DSA preformados. Ocho pacientes (24,2%) presentaron DSA de Novo en el primer año post-TH (1 DSA anti HLA tipo I, 5 DSA antiHLA tipo II, 1 tipo MICA, 1 mixto DSA anti HLA tipo I y II). A los 5 años, 2 de estos 8 pacientes mantienen positividad para DSA. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad, sexo, etiología de la enfermedad o antecedente de politransfusión. Los niveles de tacrolimus a 1, 3 y 6 meses y la administración de basiliximab no difirieron en los pacientes con DSA positivos, por el contrario, recibieron en menor proporción MMF (37,5 vs 60%, $p = 0,42$). En el seguimiento a 5 años desde el TH no se encontró relación entre el desarrollo de DSA y el riesgo de rechazo, colangiopatía, pérdida del injerto o muerte.

Conclusiones: La presencia de DSA preformados es un fenómeno relativamente frecuente y transitorio que se relaciona con una edad más joven al trasplante y el sexo femenino, sin aparente impacto patológico. Igualmente, la aparición de DSA de novo es un hecho relativamente frecuente cuyo posible impacto patogénico está por determinar.

148. VALORACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA E HIPERTENSIÓN PORTAL POR ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA TRAS LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LA HEPATITIS C POSTRASPLANTE HEPÁTICO

E. Mauro^a, G. Crespo^a, M.C. Londoño^a, A. Díaz^b, P. Ruiz^a, L. Sastre^a, J. Lombardo^a, J. Aguirre^a, J. Colmenero^a y M. Navasa^a

^aUnidad de Trasplante Hepático; ^bDepartamento de Patología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: La biopsia hepática es el gold estándar en la evaluación de la fibrosis hepática. Sin embargo, métodos no invasivos como la elastografía hepática (Fibroscan®) han demostrado tener una muy buena capacidad diagnóstica y pronóstica en la evaluación de la fibrosis hepática y la presión portal previo a la terapia anti-

ral. La evaluación de la fibrosis hepática una vez erradicado el virus sigue siendo una herramienta vital para guiar decisiones de vigilancia y tratamiento. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la capacidad diagnóstica de la elastografía hepática en la evaluación de estadios avanzados de fibrosis e hipertensión portal clínicamente significativa, al año de obtener respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes trasplantados.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes trasplantados con recurrencia del VHC y RVS durante el periodo del 2001 al 2015. Al año de la RVS, se realizó biopsia hepática (con o sin medición del GPVH) y elastografía hepática (Fibroscan®).

Resultados: Se analizaron 106 pacientes trasplantados con recidiva del VHC que obtuvieron RVS Al año de la RVS el 31% presentaba fibrosis avanzada (METAVIR F3/F4); 15% cirrosis hepática y un 21% hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS, GPVH ≥ 10 mmHg). La correlación de la elastografía hepática con la escala de METAVIR fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La correlación de la elastografía hepática y el GPVH presento un $r = 0,84$ ($p < 0,001$). El AUROC de la elastografía para el diagnóstico de HPCS fue 0,953 ($p < 0,001$). Los valores de corte descritos previamente (pacientes sin RVS) de 13,6 y 21 kPa presentaron alta sensibilidad y especificidad (92-91% y 58-94%), el VPP y VPN fue de 73-98% y 70-90% respectivamente. El AUROC para el diagnóstico de cirrosis fue de 0,977 ($p < 0,001$). El mejor valor de corte fue 14,2 kPa, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93%, VPP 73% y VPN 100%. El AUROC para el diagnóstico de fibrosis avanzada (METAVIR $\geq 3/4$) fue de 0,901 ($p < 0,001$). El mejor valor de corte fue de 10,3 kPa con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 86%, PPV 73% y NVP 91%.

Conclusiones: La elastografía hepática en pacientes trasplantados, al año de la RVS, es una adecuada herramienta para el screening de estadios avanzados de fibrosis hepática, cirrosis e HPCS. La elastografía es útil en la valoración post RVS en pacientes trasplantados, permitiendo establecer pronóstico y estrategias de vigilancia y tratamiento.

149. LA REACCIÓN DUCTULAR Y LA BALONIZACIÓN DE LOS HEPATOCITOS PERMITEN IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON HEPATITIS COLESTÁSICA FIBROSANTE

L.P. Llovet^a, S. Rodríguez-Tajes^a, G. Crespo^{a,b,c}, C. Montironi^a, S. Sciarone^d, C. Mescoli^d, M. Rugge^d, P. Burra^d, A. Díaz^a, X. Forns^{a,b,c} y M.C. Londoño^{a,b,c}

^aHospital Clínic, Barcelona. ^bIDIBAPS, Barcelona. ^cCIBERehd.

^dHospital Universitario de Padua, Italia.

Introducción: La recidiva de la hepatitis C (VHC) tras el trasplante hepático (TH) es universal en los pacientes que llegan al momento del trasplante con ARN VHC detectable. A pesar de que la eficacia y seguridad del tratamiento con antivirales directos, ha disminuido la incidencia de la recidiva de la hepatitis C tras el TH, algunos pacientes no son candidatos a recibir tratamiento en lista de espera y por ello aún están en riesgo de desarrollar una recidiva grave. Estas recidivas se presentan en aproximadamente un 5-10% presentan de los pacientes y se conocen como hepatitis colestásica fibrosante (HCF). La HCF se define por criterios clínicos, analíticos, e histológicos. Sin embargo, estos criterios no están bien validados y no existe información sobre la correlación en los criterios analíticos e histológicos.

Objetivos: Evaluar la correlación diagnóstica entre los parámetros analíticos y los hallazgos histológicos en el diagnóstico de la HCF.

Métodos: Análisis retrospectivo de los datos analíticos e histológicos de pacientes los pacientes con recidiva grave precoz de la hepatitis C tras el TH entre los años 2000-2014 en el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital de Padua (Italia). La HCF se definió por

criterios analíticos del ILTS 2003 (bilirrubina > 6 mg/dL, FA y/o GGT > 5 veces límite superior de lo normal (LSN), carga viral del VHC > 10⁷ UI/mL). La hepatitis colestásica (HC) se definió como FA y/o GGT > 5 veces LSN. Los pacientes que no cumplían estos criterios se clasificaron como hepatitis aguda (HA).

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes, la mayoría hombres (46, 66%), infectados por el genotipo 1b (50, 71%), con una edad media de 57 (\pm 8.7) años y un tiempo medio desde el trasplante hasta el diagnóstico de la recidiva de 3,7 (\pm 2) meses. Por criterios analíticos, 37 pacientes fueron clasificados como HCF, 21 como HC, y 12 como HA. En cuanto a los hallazgos histológicos se encontró: balonización (leve n = 30, moderada n = 21, intensa n = 11), reacción ductular (focal n = 27, difuso n = 22), "disarray" lobulillar (focal n = 35, difuso n = 30), presencia de colestasis (leve n = 15, moderada n = 17, grave n = 9) y fibrosis perisinusoidal (n = 33). Comparado con la HC y la HA, los pacientes con HCF presentaron una mayor reacción ductular (HCF n = 17, HC n = 3, HA n = 2; p = 0,03) y una tendencia a una balonización más intensa de los hepatocitos (HCF n = 10, HC n = 0, HA n = 1; p = 0,06). No se encontraron diferencias entre los grupos en relación a la presencia de colestasis, "disarray" lobulillar y fibrosis sinusoidal. A diferencia de los pacientes con hepatitis colestásicas, los pacientes con HA tienen una tendencia a una menor balonización de los hepatocitos (1 vs 10; p = 0,069) y a un menor "disarray lobulillar (5 vs 25; p = 0,052).

Conclusiones: La presencia de reacción ductular y la balonización de los hepatocitos permiten diferenciar los pacientes con HCF de los pacientes con otras formas de recidiva precoz definidas por criterios analíticos.

150. TUMORES DE NOVO CUTÁNEOS NO MELANOMA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: ALTA INCIDENCIA SIN INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA

M. Méndez Zunino^a, F.A. García Gil^b, J.J. Araiz Burdío^c, L. Fuentes Broto^d, A. Lué^e, S. Lorente Pérez^e, L. Sánchez Blasco^f y M.T. Serrano Aulló^e

^aUniversidad Europea de Madrid, Departamento de Cirugía, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. ^bUnidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Departamento de Cirugía, Universidad de Zaragoza, IIS de Aragón, Zaragoza. ^cCoordinación de Trasplantes, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Departamento de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. ^dIIS de Aragón, Departamento de Fisiología, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. ^eUnidad de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, IIS de Aragón, Zaragoza. ^fServicio de Cirugía, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: El estado inducido de inmunosupresión en el que se encuentran los receptores de trasplante hepático (TH) disminuye la vigilancia inmune y favorece la proliferación incontrolada de las células tumorales. Los tumores malignos de novo (TdN) son aquellos que aparecen por primera vez en el receptor y que no existían en el momento del trasplante. Los cánceres de piel no melanoma son los TdN más frecuentes en los receptores de TH. Nuestro estudio ha tenido como objetivo primordial el análisis de los TdN cutáneos no melanomas (TdNCNM) desarrollados en pacientes adultos que han recibido un primer TH en nuestro centro.

Métodos: El estudio se ha desarrollado en 401 pacientes que han recibido un TH desde 1999 hasta diciembre de 2013. Se ha analizado la incidencia, tipo histológico, momento de aparición, evolución clínica, factores de riesgo, y riesgo relativo (Standardized Incidence Ratio, SIR) en relación con la población general.

Resultados: En 17 pacientes se han desarrollado 31 TdNCNM representando el 4,2% de los 401 pacientes trasplantados y el 33,3%

de 51 pacientes con TdN. 17 fueron carcinomas de células basales y 14 carcinomas de células escamosas. El intervalo medio desde el día del TH al diagnóstico del primer tumor fue de 62,9 \pm 50,8 meses (rango de 3 y 159 meses). Se localizaron 24 tumores en la cabeza (77,4%) (13 basocelulares y 11 escamocelulares). De 46 variables analizadas, solo la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en el hígado cirrótico nativo mostró significación estadística (p = 0,010). Todos los tumores fueron tratados con escisión quirúrgica de la lesión. Los 17 pacientes con TdNCNM estuvieron libres de enfermedad tumoral cutánea al final del seguimiento. Tres pacientes fallecieron libres de tumor cutáneo, por sendas causas de infarto de miocardio, shock séptico y fracaso hepático terminal por cirrosis consecutiva a recidiva del VHC con tiempos de supervivencia de 70 meses, 102 meses y 104 meses respectivamente. Catorce pacientes (82,3%) estaban vivos al final de un periodo medio de seguimiento de 9,75 años (rango 27-183 meses). La supervivencia de los pacientes con TdNCNM frente a los controles sin TdN no mostró significación estadística (p = 0,494). El riesgo de TdNCNM después del TH (TdN) ha sido 14 veces más elevado que el de la población general a igualdad de edad y sexo, con una SIR de 14,69 (IC95%: 3,66-58,83).

Conclusiones: Los cánceres de piel no melanoma han sido los TdN más frecuentes en nuestros pacientes con TH. El riesgo de padecerlos ha sido 14 veces más que la población general. Predomina el carcinoma de células basales. Se pueden desarrollar en cualquier momento después del trasplante, a corto y largo plazo, tienden a ser múltiples de manera sincrónica o metacrónica y a desarrollarse en las zonas de piel descubiertas, cabeza, cara y cuello. Tratados correctamente, no tienen influencia negativa alguna en la supervivencia de los pacientes trasplantados de hígado.

151. NIVELES PLASMÁTICOS DE MIRNA 181A Y 148A DURANTE EL RECHAZO CELULAR AGUDO EN TRASPLANTE HEPÁTICO

P. Ruiz^a, O. Millán^b, L. Orts^a, I. Aliart^b, A. Díaz^c, L. Sastre^a, J. Colmenero^a, G. Crespo^a, M. Brunet^b y M. Navasa^a

^aUnidad de Trasplante Hepático; ^bFarmacología y Toxicología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción y objetivos: Los microRNA (miRNAs) son pequeñas cadenas de RNA no codificante, que regulan la expresión génica en la fase postranscripcional. En trasplante hepático (TH), estudios retrospectivos previos han sugerido la asociación entre el miRNA 148a y el rechazo celular agudo (RCA). La expresión de miRNA 181a está asociada a una mayor sensibilidad de los linfocitos T a antígenos. Nuestro objetivo ha sido evaluar el papel de estos miRNA como biomarcadores de RCA en TH.

Métodos: Llevamos a cabo un estudio prospectivo, longitudinal, en el que fueron incluidos receptores de TH 'de novo' durante un periodo de 18 meses. Se realizaron mediciones de los niveles plasmáticos de miRNA 181a y 148a en la primera semana, primer mes y tercer mes tras el TH, y siempre que se detectara disfunción del injerto, previamente definida y estudiada mediante biopsia hepática. En el tercer mes postrasplante se realizó una biopsia hepática por protocolo, y se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes durante los primeros 12 meses tras el TH.

Resultados: Sesenta y seis pacientes fueron incluidos. Durante el seguimiento, 19 pacientes (29%) desarrollaron disfunción del injerto que derivó en biopsia hepática. Entre ellos, 12 episodios de RCA fueron diagnosticados (18%). Los niveles de miRNA no fueron capaces de predecir el RCA; sin embargo, en el momento del RCA, se objetivó una elevación significativa de los niveles de miRNA 181a (p = 0,008) y 148a (0,001) con respecto a los niveles previos. En el momento de la disfunción de injerto, se observó una tendencia a la

diferencia en los niveles de miRNA entre los episodios de RCA y los de lesión por isquemia-reperfusión ($p = 0,06$ y $0,14$).

Conclusiones: Los niveles plasmáticos de miRNA 181a y 148a se encuentran elevados durante el RCA en TH, y parecen presentar diferencias entre RCA y otras causas de disfunción de injerto. Nuestros datos apoyan continuar estudiando el potencial papel de los miRNA como biomarcadores de rechazo.

152. TUMORES DE NOVO INTERNOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO: INCIDENCIA, NATURALEZA, FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD

M. Méndez Zunino^a, F.A. García Gil^b, J.J. Araiz Burdío^c, L. Fuentes Broto^d, A. Luè^e, S. Lorente Pérez^e, P. Royo Dachary^b, P. Palacios Gasós^b, G. Pola Bandrés^f, L. Sánchez Blasco^f y M.T. Serrano Aulló^e

^aUniversidad Europea de Madrid, Departamento de Cirugía, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. ^bUnidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Departamento de Cirugía, Universidad de Zaragoza, IIS de Aragón, Zaragoza. ^cCoordinación de Trasplantes, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Departamento de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. ^dIIS de Aragón, Departamento de Fisiología, Universidad de Zaragoza, Zaragoza. ^eUnidad de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, IIS de Aragón, Zaragoza. ^fServicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: Los tumores malignos de novo (TdN) son motivo de especial preocupación en la comunidad médica trasplantadora. Constituyen la segunda causa de mortalidad a partir del primer año del trasplante hepático (TH) en pacientes adultos y se presentan con una incidencia variable del 2% al 26%. Nuestro estudio ha tenido como objetivo primordial el análisis de los TdN malignos internos (TdNI) desarrollados en pacientes adultos que han recibido un primer TH en nuestro centro.

Métodos: El estudio se ha desarrollado en 401 pacientes que han recibido un TH desde 1999 hasta diciembre de 2013. Se han analizado la incidencia, tipo histológico, momento de aparición, evolución clínica, factores de riesgo, riesgo relativo (Standardized Incidence Ratio, SIR) en relación con la población general, mortalidad específica y curvas de supervivencia de los pacientes con TdNI.

Resultados: En 39 pacientes se han desarrollado 48 TdNI representando el 9,5% de los 401 pacientes con TH que integran el estudio. El intervalo medio desde el TH al diagnóstico del primer TdNI fue de $70,7 \pm 47,2$ meses (rango 3-149 meses). Los TdNI más frecuentes han sido el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal, cada uno de ellos con 10 casos (25,6%) y ambos con un riesgo siete veces mayor que en la población general, estadísticamente significativo (SIR 7,08; IC95%: 1,11-45,18). Hemos observado carcinomas múltiples en 7 (19,3%) de los 39 pacientes con TdNI. Al final del estudio dos tercios de los pacientes con TdNI habían fallecido por causa relacionada con el propio tumor o por complicaciones de su tratamiento. La supervivencia actuarial desde la fecha del TH de los pacientes con TdNI ha sido significativamente inferior ($p = 0,022$) a la de los 350 pacientes sin tumor. No hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de TdNI según el inmunosupresor utilizado (tacrolimus vs ciclosporina). La edad > 58 años, el sexo masculino, la cirrosis enólica, el consumo de tabaco y la presencia de CHC en el hígado cirrótico han sido las variables significativas encontradas en los pacientes con TdNI al compararlos con los pacientes sin TdN. La etiología por VHC no ha mostrado significación estadística.

Conclusiones: El riesgo de padecer un tumor maligno después del TH es más alto que en la población general. Los TdNI después del TH se comportan de manera agresiva, tienen mala respuesta a

los tratamientos quimio-radioterápicos y una mortalidad elevada. Según nuestro estudio, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la presencia de carcinoma hepatocelular en el hígado nativo, la edad > 58 años, sexo masculino, MELD score por encima de 17, exceso de peso-obesidad, diabetes mellitus y antecedente de otro tumor de novo, son un conjunto de factores que configuran un subgrupo de pacientes con alto riesgo de TdNI en los que se deben establecer y acentuar estrategias y programas de prevención y detección precoz.

153. ESTRATEGIAS EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL DEL USO DE INMUNOGLOBULINA ANTIHEPATITIS B COMO PROFILAXIS PARA RECURRENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN POSTRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. RESULTADOS PRELIMINARES DE LA PRIMERA OLEADA DE UN PANEL DELPHI

M. Prieto^a, S. Lens^b, M. Buti^c, J.M. Pascasio^d, I. Fernández^e, M. Mareque^f, C. Torres^f, M.A. Casado^f y Grupo de Trabajo sobre el uso IgHB en postrasplante hepático en España^g

^aHospital Universitario La Fe, Valencia. ^bHospital Clínic, Barcelona. ^cHospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^dHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^eHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^fPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid. ^gCentros con Unidad de Trasplante Hepático en España.

Introducción y objetivos: La utilización de la Inmunoglobulina humana antihepatitis B (IgHB) asociada a fármacos antivirales orales (AO) ha reducido la tasa de recurrencia del virus de la hepatitis B post-trasplante (post-TH) notablemente. El objetivo del estudio fue conocer el uso de la IgHB en la profilaxis de la recurrencia de hepatitis B post-TH, tanto en monoterapia como en terapia combinada con AO, en la práctica clínica habitual en España.

Métodos: Estudio descriptivo basado en un Panel de Expertos mediante el método Delphi. Se desarrolló un cuestionario (1ª oleada) validado y consensado por un Comité Científico de 5 hepatólogos. Dicho cuestionario se envió a EXPERTOS CLÍNICOS de los 24 centros con Unidad de Trasplante en España. Una vez analizados los resultados de la 1ª oleada, se enviará un 2º cuestionario para ser contestado de nuevo por los mismos expertos (2ª oleada). El cuestionario incluyó 8 apartados (a-h) con 10 preguntas sobre: a) el uso de IgHB en el post-TH (monoterapia/terapia combinada); b) esquemas terapéuticos en el post-TH; c) continuidad del AO utilizado en el pre-TH; d) seguimiento del paciente post-TH (técnicas diagnósticas y periodicidad); e) criterios de definición de recurrencia de VHB; f) esquemas terapéuticos en recurrencia; g) seguimiento del paciente post-TH tras la recurrencia; h) vacunación post-TH. Los resultados de este análisis son los correspondientes a la 1ª oleada.

Resultados: El 100% de los centros participantes cumplimentó el cuestionario de la 1ª oleada. Los resultados de la 1ª oleada para cada uno de los apartados fueron los siguientes: a) En el post-TH y en la fase de inducción, todos los centros confirmaron el uso de IgHB y su utilización en terapia combinada; b) En la fase de mantenimiento, los AOs más utilizados son tenofovir (TDF) y entecavir (ETV) (> 80%); c) El 96% de los centros continua con el mismo AO utilizado en pre-trasplante; d) En el seguimiento post-TH, el tiempo más común de controles varía entre 1-3 meses para el año 1 (80%) y entre 3-6 meses a partir del año 2 (96%) y las técnicas diagnósticas más empleadas (tanto para el año 1 como a partir del año 2) son la serología viral (71%) y la ecografía (46%-50%); e) Los criterios para la definición de recurrencia más comunes fueron la presencia de HBSAg y ADN-VHB (41%) seguido de criterios virológicos (29%); f) Tras la recurrencia del VHB, la terapia combinada de IgHB más TDF o ETV se utilizó en el 79% o 67% de los casos, respectivamente; g) Para el seguimiento en recurrencia, tanto el tiempo de citación como las técnicas diagnósticas más empleadas coinciden

con las descritas en seguimiento post-TH; h) Solo el 50% de los centros realiza vacunación post-TH.

Conclusiones: A pesar de la gran variabilidad de los resultados obtenidos, la IgHB se continua utilizando siempre como terapia combinada (siendo TDF seguido de ETV, los AO más utilizados) en el tratamiento de pacientes con VHB post-TH, en los centros con Unidad de Trasplante en España.

154. PAPEL DE LAS ISOFORMAS TA Y Δ N DE P63 Y P73 EN LA REGULACIÓN DE LA MUERTE CELULAR Y RECURRENCIA TUMORAL EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

R. González^a, A.J. de la Rosa^a, A. Rufini^b, M.A. Rodríguez-Hernández^a, E. Navarro-Villarán^a, T. Marchal^c, S. Pereira^a, M. de la Mata^{d,e}, M. Müller-Schilling^f, J.M. Pascasio-Acevedo^{g,h}, M.T. Ferrer-Ríos^g, M.A. Gómez-Bravo^{e,h}, F.J. Padillo^{e,h} y J. Muntané^{e,h}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla.

^bDepartment of Cancer Studies, CRUK Leicester Cancer, University of Leicester, Leicester, Reino Unido. ^cServicio de Anatomía Patológica; ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. ^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^fGastroenterology and Hepatology Department of Internal Medicine IV, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Alemania. ^gServicio de Aparato Digestivo; ^hServicio de Cirugía General y 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, así como el tipo y duración del tratamiento inmunosupresor se han asociado con la recurrencia tumoral en los pacientes trasplantados. Asimismo, la expresión de las isoformas Δ N p73 se han relacionado con una reducida supervivencia de los pacientes con HCC. El objetivo del estudio fue evaluar el patrón de expresión de las isoformas TA y Δ N de p63 y p73, y la expresión de los receptores de muerte celular, y su relación con la recurrencia tumoral y supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático por diversas etiologías. Los resultados se validaron en estudios in vitro con células de HCC.

Métodos: Se estudiaron secciones de HCC procedentes de pacientes sometidos a trasplante hepático (n = 74, 64 hombres y 10 mujeres). Se utilizaron las líneas de HCC diferenciadas Hep3B que expresan antígenos de superficie HBV, y células control HepG2. Se evaluó la expresión de los receptores de muerte (TNF- α , CD95 and TRAIL-R1), cFLIPS/L, caspasa-8 y -3, y parámetros de proliferación celular. Se realizaron estudios de sobreexpresión de las isoformas TA y Δ N de p63 y p73 en las líneas de HCC.

Resultados: Los resultados demostraron que el incremento de la expresión de Δ Np63 y Δ Np73, así como la reducción de la expresión de TAp63, TAp73, y los receptores de muerte celular se asociaron con la recurrencia tumoral y reducida supervivencia de los pacientes. Este patrón se presentó de forma más relevante en pacientes con infección por hepatitis B virus (HBV) en comparación con otras etiologías. Los estudios in vitro demostraron que las células Hep3B presentan una reducida expresión de las isoformas TA y Δ N de p63 y p73, receptores de muerte celular y actividad caspasa-8 y -3 en comparación con HepG2. Aunque la sobreexpresión de TAp63 y

TAp73 indujo un mayor incremento de la expresión de los receptores de muerte celular en HepG2 que Hep3B, estas últimas presentaron en estas condiciones un mayor incremento de la apoptosis celular relacionado con el incremento de cFLIP y reducción de cFLIPs, y reducción de la proliferación celular. La sobreexpresión de Δ Np63 y Δ Np73 redujo la expresión de TNF-R1 en HepG2.

Conclusiones: Los estudios demuestran que la reducción de TAp63 y TAp73, más que la alteración de la expresión de las isoformas Δ N de p63 y p73, se relacionan con una potente alteración funcional de las rutas de muerte y proliferación celular en células de HCC con expresión de antígenos de VHB.

155. EL ACTUAL SISTEMA DE PRIORIZACIÓN ES VENTAJOSO PARA LOS PACIENTES CIRRÓTICOS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

C. Ferre, J.L. Lledó, L. Aguilera, A. García de Paredes, E. Rodríguez de Santiago, J. Graus, M. García-González, M. Rodríguez-Gandía, F. Gea y A. Albillos

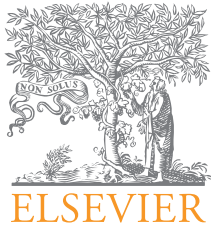
Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: Los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) y función hepática preservada son una población creciente en la lista de espera (LE) de trasplante hepático (TH). El CHC es la principal excepción al sistema de priorización basado en el MELD y las guías de práctica clínica actuales no aportan un sistema consensuado para priorizar a estos pacientes en LE. Por tanto, en muchas unidades de TH, se adjudican puntos de forma arbitraria en base al tiempo que el paciente ha estado en LE y al riesgo individual de salida de lista. El objetivo de este estudio fue evaluar si los pacientes con CHC en LE se encontraban más priorizados que los pacientes sin CHC en base a su supervivencia en lista. Otras variables clínicas y sobre la dinámica en LE fueron analizadas como objetivos secundarios.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva en el que se incluyeron todos los pacientes incluidos en LE de TH electivo entre enero de 2013 y enero de 2016. Se recogieron variables demográficas, clínicas, de laboratorio y sobre la evolución en LE de los pacientes.

Resultados: 165 pacientes cirróticos fueron incluidos en LE de TH electivo durante el periodo de estudio, 64 en el grupo CHC (38,78%) y 101 en el grupo no-CHC (61,22%). Los principales factores etiológicos de la hepatopatía crónica fueron el VHC y el alcohol. En comparación con el grupo no-CHC, los pacientes en lista por CHC tuvieron significativamente mayor edad (57 [52-63] vs 53 [48-59] años; p = 0,0066); mayor seropositividad para el VHC (67,19% vs 46,5%; p = 0,009); y una mayor proporción de grupo sanguíneo A frente a grupo no-A (56,25% vs 39,6%; p = 0,03). Los principales desenlaces clínicos en ambos grupos (CHC vs no-CHC) fueron: TH en el 75,51% vs 64,37%; exitus o salida de LE por empeoramiento en el 20,41% vs 27,59%; y salida de lista por mejoría en el 4,08% vs 8,05%. En comparación con los paciente del grupo no-CHC, los paciente incluidos por CHC presentaron una supervivencia en LE significativamente mayor (Hazard Ratio = 0,45; IC95%: 0,21-0,96); una menor puntuación MELD al trasplante (21 [20-24] vs 24 [20 - 30] puntos; p = 0,021); un mayor delta-MELD - la diferencia entre el MELD al trasplante y el MELD a la entrada en LE - (3 [2-6] vs 0 [0-5] puntos; p = 0,024); y una estancia en LE más larga (67 [21-164] vs 143 [70-233] días; p = 0,008). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mortalidad postrasplante (12,5% vs 10,8%; p = 0,9).

Conclusiones: A pesar de un mayor tiempo en LE, los pacientes cirróticos con CHC tuvieron mejor supervivencia en lista y mayores tasas de trasplante que los pacientes del grupo no-CHC. Son necesarios nuevos sistemas de priorización equitativos y justos para todos los paciente en LE de TH.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ÍNDICE DE AUTORES

- Abad, J., 2, 62
 Abizanda, G., 35
 Abradelo, M., 41
 Abrades, J.C., 15
 Abrraldes, J.G., 20
 Abreu, L., 67
 Agarwal, K., 93
 Agüero, F., 41
 Agüero, J., 20
 Aguilar, B., 29, 30
 Aguilar-Bravo, B., 24
 Aguilar-Urbano, V., 2, 7
 Aguilera Jaldo, V., 44, 96
 Aguilera, L., 106
 Aguilera, V., 41, 50, 70, 102
 Aguirre, J., 22, 103
 Agustí, A., 32
 Agustín, S., 15
 Aicart-Ramos, M., 12
 Akarca, U.S., 78
 Akers, N., 97
 Al-Abdulla, R., 11, 38
 Al-Aqil, F., 40
 Alados, J.C., 68
 Álamo, J.M., 7
 Álamo, M. del, 26
 Alba, C., 79
 Albertos, S., 49
 Albillos, A., 2, 7, 12, 15, 19, 21, 48, 52, 57, 60, 72, 73, 87, 106
 Alcaraz-Quiles, J., 31, 55
 Alcázar, C., 10
 Aldabe, R., 80
 Aldamiz-Echevarría, T., 68
 Aldea-Perona, A., 97
 Aldea, A., 22
 Alegre, F., 36, 61
 Aliart, I., 104
 Aller, R., 2, 7, 64
 Almarza, M., 97
 Almenara, S., 42
 Almohalla, C., 90, 94
 Alonso, A., 84
 Alonso, C., 62, 79
 Alonso, R., 68
 Alonso-Martín, C., 62
 Alonso-Peña, M., 40
 Aloy, P., 29
 Alumà, A., 24
 Alustiza, J.M., 99
 Alvarado, E., 15
 Alvarado-Tapias, E., 1, 15
 Álvarez, B., 8, 90, 94
 Álvarez, L., 41
 Álvarez, M., 95
 Álvarez, S., 20
 Álvarez Álvarez, A., 86
 Álvarez Cuenllas, B., 56, 81, 92
 Álvarez González, S., 49
 Álvarez-Mon, M., 57, 60, 72
 Álvarez-Navascués, C., 48
 Amador, A., 73, 95
 Amati, B., 33
 Amitrano, L., 20
 Ampuero, J., 2, 7, 11, 17, 27, 50, 54, 59, 70, 74
 Ampuero Herrojo, J., 44, 45, 53, 70, 96
 Anderson, J., 37
 Andrade, R., 14, 17
 Andrade, R.J., 22, 27, 62, 70, 97, 98, 100
 Andreone, P., 66
 Anguita, J., 16
 Anguita Montes, M.F., 84
 Antolín, B., 64
 Antón, J.J., 68
 Antona, M., 55
 Antonio-Cuscó, M. de, 87
 Apostolova, N., 36, 61
 Aragón, T., 33
 Araiz Burdío, J.J., 104, 105
 Arbelaiz, A., 12
 Ardèvol, A., 1
 Arenas, J., 27, 73
 Arenas, J.I., 43
 Arenas, J.J., 14
 Argemí, J.M., 33
 Arias, M.T., 1, 2, 8
 Arias Lorente, R.P., 79
 Arias-Loste, M.T., 2, 7, 16, 49, 62
 Ariza, X., 9, 56, 71
 Armengol, C., 97
 Arregui, A., 12
 Arrese, M., 97
 Arretxe, E., 62
 Arribas, J., 62
 Arrizabalaga, B., 99
 Arroyo, V., 55
 Artaza Varasa, T., 79
 Arteaga, I., 24
 Arteaga, M., 6
 Asencio, J.M., 34
 Asensio, I., 34
 Asensio, M., 40
 Aspichueta, P., 7, 16, 65
 Aufi, S., 79
 Augustin, S., 14, 19, 25
 Aumente, M.D., 100
 Aurrekoetxea, I., 65
 Avellón, A., 26, 69
 Ávila, M., 31, 33
 Ávila, M.A., 33, 41
 Ayllón, M.D., 7
 Ayuso, C., 47
 Azkargorta, M., 12
 Azkona, M., 33
 Badia, E., 94, 90
 Badia Aranda, E., 73, 87
 Baiges, A., 15, 19, 48, 99
 Balibrea, J.M., 39
 Baliellas, C., 73, 95
 Balzano, T., 32
 Banales, J.M., 42, 62
 Bantel, H., 38
 Bañales, J., 2, 7
 Bañales, J.M., 12, 11
 Bañares Cañizares, R., 44, 53, 102
 Bañares, R., 10, 12, 15, 19, 34, 55
 Barbería, M., 35
 Barbier-Torres, L., 16
 Barcena, R., 41
 Bárcena-Varela, M., 41
 Barenys, M., 95
 Barreiro Alonso, E., 86
 Barrera, L., 7
 Barrera, P., 100
 Bartres, C., 71, 86
 Bassaganyas, L., 3
 Bast, A., 98
 Batista González, C., 94
 Battikhi, B., 100
 Baumhauer, A., 36
 Bautista, J.D., 35
 Bechmann, L.P., 98
 Belcher, J.M., 56
 Bellot García, P., 73
 Bellot, P., 10, 42, 52
 Belmonte, E., 47
 Belmonte, I., 74
 Benito, A., 31
 Benito, M. de, 90, 94
 Benlloch, S., 2, 7
 Benlloch Pérez, S., 10
 Bentow, C., 67
 Berasain, C., 31, 33, 41
 Berastegui, C., 84
 Berenguer, M., 14, 102
 Bergamo Vázquez, S., 93
 Bernabeu Pérez, R., 10
 Bernad, B., 94
 Bernal, C., 7
 Bernal, E., 68, 95
 Bernardino, J.I., 77
 Bértolo, C., 33
 Berzigotti, A., 19
 Bes, M., 69, 85
 Bessone, F., 97
 Betriu Bars, A., 77
 Bettinger, D., 38
 Beuers, U., 4
 Bilbao, I., 41
 Bilbao, J.I., 31
 Bilbao Aguirre, I., 93
 Blanco, S., 22
 Blanes, M., 41
 Blas-García, A., 36, 61
 Blasi, A., 48
 Blaya, D., 24, 29, 30, 51
 Bodoky, G., 36
 Boix, L., 39, 47
 Boix Ferrero, L., 40
 Bonacci, M., 17, 71
 Bonacci, M.S., 89
 Bonet, L., 27, 70
 Borreguero Álvarez, S., 59
 Borrero, M.J., 60
 Bory, F., 83, 88
 Bosch, A., 3
 Bosch, J., 15, 20, 21, 29, 32, 48, 50, 52, 99
 Bowlus, C.L., 66
 Bravo, M., 25
 Breder, V., 36
 Briceño, J., 7, 100
 Briz, O., 11, 40
 Bronowicki, J.P., 36
 Broquetas, T., 66, 71, 76, 83, 87
 Broquetas González, T., 88
 Bruix, J., 3, 36, 39, 47
 Bruix Tudó, J., 40
 Brunet, M., 22, 104
 Buendia, M.A., 97
 Buenestado García, J., 77
 Bueno, A., 55
 Bujanda, L., 11, 12, 42, 62
 Buqué, X., 16, 65
 Bureau, C., 20, 48
 Burra, P., 103

- Buti, M., 14, 17, 69, 72, 74, 75, 82, 84, 85, 105
 Buti Ferret, M., 78, 83, 93, 96
 Byun, K.S., 93
- Caba-Molina, M., 27
 Caballería, J., 2, 7, 24, 30
 Caballería, L., 24
 Cabezas, J., 1, 20, 27, 49, 70
 Cabrera Lafuente, M., 79
 Cabrera Pastor, A., 32
 Cabrero, B., 76, 83, 87
 Cachero, A., 73, 95
 Cadahía, V., 8, 43, 80, 89, 90
 Cadahía Rodrigo, V., 48
 Cairo, S., 97
 Calleja, J.L., 1, 7, 14, 15, 17, 19, 27, 47, 56, 62, 67, 70, 72, 87
 Calleja Panero, J.L., 2
 Calvo, M., 3
 Calvo, S., 73, 90, 94
 Calzada Delgado, I., 79
 Camacho, I., 11
 Camarena, C., 79
 Camarena Grande, C., 98
 Campo, J.A. del, 35
 Campo, R. del, 57, 60
 Campo, S. del, 41
 Campreciós, G., 6, 38
 Camps, J., 3
 Cano, C., 51
 Cantú-Brito, C., 101
 Cañete, N., 20, 76, 83, 87
 Cao, Q., 6
 Caparrós, E., 57, 58
 Carazo, A., 27, 78
 Carbonell Blanco, C., 102
 Carbonell Payá, C., 10
 Carbonero, P., 35
 Cárdenas, K., 52
 Cardoso, T., 16
 Carmona, I., 17, 54
 Carnicer, F., 10, 42, 52
 Caro-Pérez, N., 86
 Carol, M., 49
 Carpio, A., 6
 Carrera, E., 97
 Carretero, P., 79
 Carrillo, J., 97
 Carrión, J.A., 14, 25, 66, 71, 73, 76, 83, 87
 Carrión, L., 19
 Carrión Rodríguez, J.A., 88
 Carvajal, S., 39, 54, 64
 Casado, J., 78
 Casado, M., 68
 Casado, M.A., 72, 105
 Casado, P., 39
 Casado Martín, M.M., 84
 Casado-Collado, A., 63
 Casafont Morencos, F., 49
 Casals, G., 39, 64
 Casanova, J., 34
 Casas, M., 20
 Casillas, R., 74, 82
 Castaño, A., 8, 43, 80
 Castaño García, A., 48
 Castellote, J., 9, 20, 73, 95
 Castells, L., 41, 84
 Castells Fuste, L., 43
- Castells Fuster, L., 101
 Castellví, J.M., 73
 Castiella, A., 22, 99
 Castillo, P., 75, 77, 91, 92
 Castro, A., 62
 Castro, M., 38
 Castro Iglesias, A., 73
 Castroagudín, J., 43
 Casulleras, M., 31, 55
 Catalina, M.V., 55
 Cathcart, A.L., 96
 Cazzagon, N., 4
 Ceausu, E., 78
 Cerdá, E., 48
 Cerda Reyes, E., 99
 Cerrillo, L., 79
 Chang, H.C.Y., 33
 Chau, G.Y., 3
 Chavarria, L., 29, 32
 Checa, A., 55
 Chen, Q., 14, 83, 93
 Cheung, A.C., 4
 Chicano, M., 68
 Choo, S.P., 37
 Chopra, A., 37
 Chueca, N., 20, 68, 95
 Cilla, G., 26
 Cillo, U., 3
 Ciria, R., 100
 Clària, J., 31, 55
 Clemente, A., 55
 Clemente, G., 55
 Clemente Ricote, G., 53
 Clemente Sánchez, A., 53
 Coba Ortiz, C. de la, 86
 Cobo, C., 20
 Coll, M., 24, 29, 30, 34, 51
 Coll, S., 66, 76, 83
 Coll Estrada, S., 88
 Collado, A., 68, 95
 Collantes, M., 31
 Collazos, C., 13
 Colmenero Arroyo, J., 101
 Colmenero, J., 2, 9, 22, 103, 104
 Colón Rodríguez, A., 44
 Conchillo, M., 59
 Conde, E., 60
 Conde, I., 22
 Contreras, P.C., 50
 Corchado Berjano, C., 88
 Cordero, P., 17, 70, 74
 Córdoba, B., 3
 Córdoba, J., 9
 Corduras, A., 63
 Corpechot, C., 4
 Costa, J., 89
 Cózar, A., 27
 Crespo, G., 2, 22, 103, 104
 Crespo, J., 1, 8, 14, 16, 17, 20, 27, 62, 70
 Crespo García, J., 49
 Crocenzi, T.S., 37
 Cruz, C. de la, 37
 Cuadrado, A., 1, 20
 Cuadrado Lavín, A., 49
 Cuaresma, R., 14
 Cuaresma Duque, M., 44, 96
 Cubero, F.J., 16, 98, 101
 Curieses Luengo, M., 86
 Cutillas, P.R., 39
- Dacal, Y., 13
 Dadsetan, S., 32
 Darnell, A., 19, 47
 D'Avola, D., 59
 Dayaldasani Khialani, A., 79
 Delgado, C., 68
 Delgado, M., 68
 Dell'Era, A., 20
 Di Giacomo, S., 40
 Di Scala, M., 80
 Di Sotto, A., 40
 Diago, M., 2, 7, 14, 17, 27, 68, 70
 Díaz, A., 22, 31, 47, 103, 104
 Díaz, D., 60
 Díaz Alcázar, M.M., 79
 Díaz Beveridge, R., 43
 Díaz Fernández, C., 98
 Díaz-Flores, F., 84
 Díaz Gómez, A., 44
 Díaz-González, A., 47
 Díaz Ruiz, R., 44, 102
 Domingo Solans, E., 91
 Domínguez, A., 13
 Domínguez-Hernández, R., 72
 Dopazo Taboada, C., 93
 Drenth, J.P.H., 66
 Duaso, I., 63
 Dueñas, E., 73, 95
 Durá Gómez, L., 10
 Durán-Güell, M., 31, 55
- Echevarría, J.M., 26, 69
 Echevarría, S., 20
 Eizaguirre, E., 62
 El-Khoueiry, A.B., 37
 Elia, C., 49, 51
 Elizalde, M., 33
 Elizalde Apestegui, I., 81
 Elortza, F., 12
 Emilia Croitoru, A., 3
 Emparanza, J.I., 99
 Encabo, S., 67
 Erdozaín, J.C., 75, 77, 91, 92
 Erice, O., 12, 42
 Escorsell, A., 6
 Escudero, A., 7
 Escudero, M.D., 1
 Escudero-García, D., 58
 Escudero Ruiz de Lacanal, L., 79
 Español, M., 2
 Esparza-Baquer, A., 42
 Espinosa, D., 85
 Espinosa Cuevas, A., 16
 Esplagues, J.V., 36, 61
 Esteban, J.I., 14
 Esteban, R., 69, 72, 74, 75, 82, 84, 85
 Esteban Mur, J.I., 83, 93
 Esteban Mur, R., 83, 93
 Estébanez, A., 1, 20, 49, 62
 Esteller, M., 38
 Estrada León, I., 88
 Expósito, C., 24
- Fábrega, E., 62
 Fábrega García, E., 49
 Fabregat, J., 41
 Fabrellas, N., 9, 24, 49, 51, 63
 Falcón, G., 35
 Falcón-Pérez, J.M., 12
- Fassina, G., 45
 Felipo, V., 32, 58
 Ferlitsch, A., 20
 Fernández, A., 45, 55, 68
 Fernández, C., 27, 73, 74, 82
 Fernández, E., 95
 Fernández, I., 14, 27, 29, 70, 73, 87, 105
 Fernández, J., 6, 99
 Fernández, M.C., 22, 97
 Fernández, R., 76, 87
 Fernández Alonso, A., 79
 Fernández-Ares, L., 65
 Fernández-Barrena, M.G., 41
 Fernández-Bermejo, M., 27, 70, 73, 95
 Fernández-Caballero, J.A., 68, 95
 Fernández Carrillo, C., 56, 67, 72, 73, 87
 Fernández de Cañete Camacho, J.C., 79
 Fernández-Iglesias, A., 21, 52
 Fernández-Martín, J.M., 68
 Fernández Megía, M.J., 10
 Fernández-Mena, C., 34
 Fernández Morán, E., 81
 Fernández Puga, N., 67
 Fernández-Ramos, D., 16
 Fernández-Rodríguez, C., 2, 7
 Fernández Rodríguez, R., 88
 Fernández Ruiz, E., 86
 Fernández-Tussy, P., 16
 Fernández-Varo, G., 39, 54, 64
 Ferre, C., 106
 Ferreira Nossa, H.C., 95
 Ferrer, M.T., 45
 Ferrer Ríos, M.T., 44, 96, 101, 106
 Ferrero, R., 33
 Ferrín, G., 7
 Feu, F., 47
 Figueuella, B., 17
 Flaherty, J.F., 78, 93, 96
 Floreani, A., 4, 66
 Flores, R., 55
 Flores-Costa, R., 31
 Fondevila, F., 45
 Forné, M., 14
 Forner, A., 41, 47
 Forner González, A., 40
 Forns, X., 13, 15, 17, 22, 47, 71, 86, 89, 101, 103
 Fortea, J.L., 15
 Fortea Ormaechea, J.I., 49
 Forteza, J., 32
 Francés, R., 2, 7, 10, 42, 45, 52, 57, 58, 60
 Francisco Recuero, I., 75, 91
 Franco, L., 86
 Franco, M., 10
 Frauca Remacha, E., 98
 Frías, M.C., 13
 Friedman, S.L., 29
 Frühbeck, G., 59
 Fuentes Broto, L., 104, 105
 Fung, S., 96
 Furusyo, N., 93
- Gaggar, A., 78, 93, 96
 Galera, C., 68

- Gallego, A., 25
Gallego, P., 35
Gallego, R., 19
Gallego-Durán, R., 2, 7, 45, 62
Gallo Vallejo, J.L., 79
Gálvez Miras, A., 84
Gambato, M., 97
Gámez, B., 1
Gancedo Bringas, P., 79
Gane, E., 3
Gaouar, F., 4
García, A., 30, 34, 77, 92
García, F., 68, 95, 20
García, I., 90
García, M., 63, 67, 76, 102
García, M.C., 64
García, V., 1
García-Arata, I., 68
García-Bermejo, L., 60
García Buey, M.L., 14
García-Bujalance, S., 68
García-Calderó, H., 32, 50
García-Cehic, D., 83, 93
García-Cortés, M., 22, 97
García-Criado, A., 48
García de Paredes, A., 106
García-Deltoro, M., 68
García Dopico, J.A., 84
García Flores, O.R., 101
García-Galera, M.C., 69
García García, F., 79
García-García, R., 58
García Gil, F.A., 104, 105
García-González, M., 106
García-Lezana, T., 25
García Lobo, J.M., 8
García López, R., 86
García López, R.M., 73
García-Martínez, R., 9, 19, 53
García-Mediavilla, M.V., 8, 61
García-Monzón, C., 2, 7, 16, 62, 63
García-Muñoz, B., 22, 97
García Ortiz, J.M., 59
García-Pagán, J.C., 15, 19, 20, 21, 29, 32, 48, 48, 52, 99
García Palomo, A., 45
García-Retortillo, M., 66, 76, 83, 87, 88
García-Rodríguez, A., 66
García-Rodríguez, J.L., 65
García-Rubio, J., 27
García-Sabrido, J.L., 34
García-Samaniego, J., 2, 7, 14, 27, 30, 34, 70, 73, 75, 77, 87, 91, 92
García-Sánchez, A., 75, 91
García Suárez, C., 86
García-Torres, M.L., 2
García-Tsao, G., 48
García Yáñez, C., 69
Garrido Martínez, M., 79
Gastaca, M., 41
Gázquez, C., 18
Gea, F., 27, 70, 72, 106
Geier, A., 11, 38
Gely, C., 19
Genescá, J., 15, 19, 20, 25, 54
Gerolami, R., 36
Gil, M.J., 59
Gil García, A.I., 75, 91
Gil Gómez, A., 11, 45, 53, 70
Gila, A., 27
Gila Medina, A.M., 85
Giménez, D., 76, 87
Giménez, M.D., 66, 83
Giménez, P., 10, 42, 45, 52, 57, 58, 60
Giménez-Garzó, C., 58
Giménez Romani, M.D., 88
Gimeno, J., 76
Giner-Durán, R., 58
Ginès, P., 6, 9, 22, 24, 29, 30, 34, 49, 51, 56, 63, 97
Giráldez, A., 20, 74
Giráldez Gallego, A., 44, 96, 101
Glavin, E., 49
Global PBC Study Group, 4
Gluud, L.L., 20
Godoy, C., 74, 75, 80, 82
Godoy, H., 67
Gómez, M., 1
Gómez, S., 64
Gómez Alonso, B., 95
Gómez Anta, I., 44
Gómez-Bravo, M.A., 7, 106
Gómez-Camarero, J., 2, 7
Gómez-Domínguez, E., 22
Gómez-Hurtado, I., 45, 58
Gómez-Hurtado, I.N., 60
Gómez-Lahoz, A.M., 72
Gómez-Santos, B., 16, 65
González, E., 12
González, J.M., 64
González, P., 86
González, R., 106
González Aseguinolaza, G., 18, 35, 80
González Bernal, A.C., 86
González-Colominas, E., 87
González de la Presa, B., 64
González-Diéguez, L., 8, 41, 43, 80, 89, 90, 101
González-Diéguez, M.L., 48
González Gallego, J., 45, 61
González García, J., 77, 92
González-Jiménez, A., 22, 97
González-López, O., 58
González-Navajas, J.M., 42, 45, 52, 57, 58, 60
González-Navarro, E.A., 99
González Praetorius, A., 30, 34
González-Rodríguez, A., 63
González Sánchez, M., 84
Goñi Esarte, S., 81
Gores, G.J., 12
Gozalo, V., 90
Gracia-Sancho, J., 21, 32, 50, 52
Graells, T., 63
Granados Monzón, R., 94
Grande, L., 35
Granito, A., 36
Graupera, I., 1, 9, 24, 29, 30, 49, 51, 56, 63
Graud, J., 106
Gregori, J., 14, 74, 75, 82, 86
Gregori i Font, J., 83, 93
Gronbaek, H., 20
Gros, B., 100
Grupo de Trabajo sobre el uso
IgHB en postrasplante
hepático en España, 105
Guarner, C., 19
Guerra González, M., 81
Guerra Pastroán, L., 77
Guerrero, C., 68
Guerrero-Misas, M., 7, 100
Guevara, M., 9
Guiberteau Sánchez, A., 88
Guilarte, J., 68
Gutiérrez de Juan, V., 16, 65
Gutiérrez Gutiérrez, E., 81
Hallal, H., 22, 97
Hallouch Toutouh, S., 84
Han, G., 36
Hansen, B.E., 4, 66
Harms, M.H., 4
Hernández, J.J., 83
Hernández, M., 17, 67
Hernández, N., 97
Hernández, R., 63, 68
Hernández, V., 29
Hernández Alcoceba, R., 18
Hernández Alonso, M., 95
Hernández Conde, M., 56, 70, 87
Hernández-Gea, V., 15, 19, 20, 29, 32, 48, 99
Hernández-Guerra, M., 6, 20, 22, 84
Hernández Rabaza, V., 32
Herráez, E., 11
Herrera, I., 42
Herrero, J.I., 41, 59
Herrero, M., 34
Herrero Santos, J.I., 101
Hidalgo, C., 68, 95
Hierro Llanillo, L., 98
Higuera, M., 39
Hobart Welling III, T., 37
Hoeflich, K., 6
Hohenester, S., 66
Hommel, M., 80
Homs, M., 75
Homs Riba, M., 83
Hontangas, V., 27, 102
Hsu, C., 37
Huang, Y.H., 36
Huarte Muniesa, M.P., 81
Huelin, P., 9, 29, 49, 51, 63
Husillos Tamarit, M.B., 10
Hwang, J., 93
Ibáñez, L., 15, 20
Ibáñez-Samaniego, L., 12, 53
Ibarra, C., 12
Iglesias, E., 35
Ilan, Y., 48
Invernizzi, P., 66
Iñarrairaegui, M., 31, 47, 59
Íñiguez Ovando, R., 95
Iribarren, A., 99
Iruzubietta, P., 8, 16, 62
Iserte, G., 47
Isus, L., 29
Izquierdo, L., 12
Izquierdo Romero, M., 86
Jablkowski, M.S., 93
Jahn, D., 38
Jané, M., 13
Janssen, H.L., 4
Jara Vega, P., 98
Jiao, Y., 38
Jiménez, F., 38
Jiménez, M., 22, 33, 68, 100
Jiménez, W., 3, 39, 51, 54, 64
Jiménez-Agüero, R., 12, 42, 62
Jiménez Jaén, C., 88
Jiménez Palacios, M., 56, 81, 92
Jiménez-Pérez, M., 41
Jiménez Romero, C., 41
Jiménez-Ruiz, S.M., 78
Jimeno, C., 70
Jimeno, J.P., 12
Jimeno Maté, C., 17, 74
Jorge, M.A. de, 8, 43, 80, 90
Jorge Turrión, M.A. de, 48
Jorquera, F., 8, 27, 61, 70, 90, 94
Jorquera Plaza, F., 56, 81, 92
Jover, R., 50, 61, 63
Juan, M., 99
Juan, M.D. de, 99
Juanbeltz Zurbano, R., 81
Juanola, O., 57, 58, 60
Juárez, C., 19
Jun Kim, Y., 78
Kim, K., 78, 93
Kim, T.Y., 37
Kitrinos, K.M., 96
Knapp, S., 42
Koek, G.H., 98
Kokudo, N., 3
Koutsoudakis, G., 86
Krag, A., 19, 20
Krawczyk, M., 12, 62
Kress, T., 33
Ku, K.S., 96
Kubes, P., 34
Kuchuk, O., 38, 97
Kudo, M., 36, 37
La Mura, V., 19
Labiano, I., 42
Lacasta, A., 12
Lafoz, E., 32
Laleman, W., 19, 20
Lamas, S., 54
Lammers, W.J., 4
Lammert, F., 12, 62
Lang, L., 37
Lanza, B., 62
Lapitz, A., 12, 42
Lara, M., 68
Lario, M., 60, 72
Larrañaga, A., 63
Larrieta-Carrasco, E., 101
Larrubia, J.R., 30, 34, 92
Larrubia Marfil, J.R., 79
Laso, J., 34
Latasa, M.U., 33
LeBerre, M.A., 36
Lee, K.S., 3
Lee-Law, P., 42
Lengauer, C., 6
Lens, S., 13, 15, 25, 47, 70, 71, 86, 89, 105
Les, I., 54
Letamendi, G., 99

- Levy, C., 4
 Lik-Yuen Chan, H., 78, 96
 Lim, Y.S., 96
 Linares, P., 8, 90, 94
 Linares Torres, P., 56, 81, 92
 Lisbona, C., 34
 Liu, C., 45
 Liu, Y., 96
 Llaneras, J., 27, 70, 73, 84
 Llansola, M., 32
 Llarch, N., 47
 Lledín Barbancho, M.D., 98
 Lledó, J.L., 106
 Llerena, S., 1, 17, 20
 Llerena Santiago, S., 49
 Llop, E., 15, 19, 20, 67
 Llop Herrera, E., 56
 Llopi, M., 29
 Llorens Revull, M., 93
 Llovet, J.M., 3, 6, 38, 97
 Llovet, L.P., 71, 99, 103
 Lo Iacono, O., 2, 7, 63
 Lodoño, M.C., 89
 Lombardo, J., 2, 22, 103
 Londoño, M.C., 15, 22, 25, 71, 99, 101, 103
 López, C., 73
 López, F., 26
 López, M., 19
 López, M.A., 85
 López, R.M., 82
 López-Andujar, R., 102
 López-Baena, J.A., 34
 López-Barroso, L., 77
 López-Gómez, M., 56
 López Matoses, R., 10
 López Navas, A., 92
 López Núñez, C., 95
 López Oliva, J.M., 40
 López-Vicario, C., 31, 55
 Lorente, S., 25
 Lorente Pérez, S., 101, 104, 105
 Lorenzo, S., 64
 Losic, B., 97
 Lozano, B., 42
 Lozano, E., 11
 Lozano, F., 2
 Lozano, J.J., 29
 Lozano, P., 34
 Lozano Ruiz, B., 45
 Luca, L. de, 100
 Lucena, M.I., 22, 97, 98, 100
 Lucendo Villarín, A., 79
 Luè, A., 104, 105
 Luis, D.A. de, 64
 Luis, F., 10
 Luketi, V.A., 66

 MacConell, L., 66
 Macías, R.I.R., 11, 12, 38
 Macías Rodríguez, R.U., 16, 101
 Madejón, A., 30, 34, 75, 92
 Madejón Seiz, A., 91
 Maese Heredia, R., 79
 Maeso-Díaz, R., 21, 52
 Magaz, M., 67
 Mahler, M., 67
 Majeed, I., 24
 Mallo, M., 97
 Mancebo Mata, A., 86

 Mangas-Losada, A., 58
 Manichanh, C., 19
 Mann, D.A., 42
 Manríquez, M., 9
 Manzano Alonso, M.L., 101
 Manzardo, C., 41
 Maraños Antofañanzas, I., 79
 Maraver, M., 17
 Marchal, T., 106
 Marco, F., 6
 Marcos-Fosch, C., 85
 Mareque, M., 105
 Marfà, S., 39, 54
 Marín, J.J.G., 11, 12, 38, 40
 Marín, L.M., 7
 Mariño, Z., 14, 15, 24, 25, 27, 47, 71, 73, 86, 89
 Marmon, T., 66
 Márquez, P., 9, 95
 Márquez Castro, C., 50
 Márquez Pérez, L., 44
 Martell, M., 25
 Martí-Rodrigo, A., 36, 61
 Martín, A.B., 78
 Martín, C., 65
 Martín, E., 79
 Martín, I., 90, 94
 Martín, N., 63
 Martín Álvarez, A.B., 85
 Martín-Carbonero, L., 77, 92
 Martín Cardona, A., 95
 Martín Falcón, P., 94
 Martín Leal, L., 69
 Martín-Llahí, M., 9
 Martín Suárez, J.M., 94
 Martínez, A., 24
 Martínez, B., 52
 Martínez, C., 55
 Martínez, I., 12
 Martínez, J., 15, 19, 20, 72
 Martínez Alfaro, E., 79
 Martínez-Arranz, I., 62
 Martínez Cardona, C., 45
 Martínez-Chantar, M.L., 16, 65
 Martínez Echeverría, A., 81
 Martínez-Flórez, S., 61
 Martínez Gómez, E., 10
 Martínez-Lozano, H., 12
 Martínez Porras, J.L., 67
 Martínez-Quetglas, I., 38
 Martínez Ródenas, P., 79
 Martínez-Sapiña, A., 68
 Martínez-Valle, F., 85
 Marzioni, M., 12
 Mas, A., 89
 Más, P., 10
 Masi, G., 36
 Masiá, M., 68
 Mason, A.L., 4
 Massnou, H., 20
 Mata, M. de la, 3, 7, 17, 100, 106
 Mata García, M. de la, 43
 Mata Romero, P., 95
 Mateo, M., 20
 Mateos-Lindeman, M.L., 26
 Mateos Rodríguez, J.M., 95
 Matilla Peña, A.M., 44, 53
 Mato, J.M., 16
 Mauriz, J.L., 45
 Mauro, E., 2, 22, 103

 Mazzaferro, V., 3, 38
 Mazzanti, G., 40
 Medina-Cáliz, I., 22, 97, 100
 Meinhardt, G., 3, 36
 Melero, I., 37
 Melgar, P., 10
 Melgar-Lesmes, P., 3
 Melón, S., 90
 Mena, R., 75
 Méndez Blanco, C., 45
 Méndez Guerrero, O., 16
 Méndez Zunino, M., 104, 105
 Mensa, J., 6
 Merino, D., 68
 Merle, P., 36
 Mescoli, C., 103
 Mestre, D., 16, 65
 Meyer, T., 37
 Mezzano, G., 6
 Miduturu, C., 6
 Millán, O., 104
 Millán Domínguez, R., 50, 70, 74
 Miller, M.D., 96
 Miller, S., 6
 Milo, J., 67
 Mínguez, B., 39
 Mínguez, C., 68
 Míquel, J., 30, 34
 Miquel, M., 25, 67
 Miquilena-Colina, M.E., 63
 Mira, A., 3
 Miralbes Lluelles, M., 77
 Miranda, D., 24
 Miró, J.M., 41
 Moeini, A., 3, 6
 Molina Arriero, G., 56, 81, 92
 Molina, E., 70
 Molina Pérez, E., 101
 Monge Romero, M.I., 88
 Moniche, P., 70
 Monserrat, J., 72
 Montal, R., 3, 6
 Montané, E., 22
 Montano-Loza, A.J., 4
 Montañés, R., 1
 Monte, M.J., 11, 40
 Montealegre Barrejón, M., 79
 Montero, D., 26
 Montero, J.L., 7, 68
 Montero Álvarez, J.L., 101
 Montes, M., 77, 92
 Monteserín Ron, L., 56, 81, 92
 Montironi, C., 22, 103
 Montoliu, C., 32, 50, 58
 Montoliu, S., 14, 95
 Montoliu Llopis, S., 91
 Mora, N., 64
 Moragrega, A.B., 36, 61
 Morales, M., 49, 51
 Morales Arraez, D., 84
 Morales-Ruiz, M., 3, 39
 Morales-Taboada, A., 34
 Moreau, R., 55
 Moreira, R., 9, 49, 51, 63
 Moreno, A., 2, 41
 Moreno, C., 54
 Moreno, H., 33
 Moreno, J.M., 22, 70
 Moreno, V., 77
 Moreno Cubero, E., 30, 34

 Moreno Luqui, D., 18
 Moreno Palomares, J.J., 73
 Moreno Planas, J.M., 73, 79, 87
 Moreno Santana, M., 94
 Morilla, R., 14
 Morillas, R., 15
 Morillas, R.M., 22, 24, 25, 27, 70
 Morillas Ariño, J., 79
 Moro, A., 11
 Mugueta, C., 59
 Müller-Schilling, M., 106
 Mundi, J.L., 20
 Muntané, J., 33, 106
 Muñoz, L., 21, 52, 57, 60, 72
 Muñoz Bartolo, G., 98
 Muñoz-Chimeno, M., 69
 Muñoz de Rueda, P., 78, 85
 Muñoz-Gámez, J.A., 27, 79
 Muñoz Hernández, R., 74, 70
 Murillo Saucá, O., 18
 Murzi, M., 1

 Narváez Rodríguez, I., 88, 101
 Navarro, D., 68
 Navarro, J.M., 17, 22, 97
 Navarro, V., 68
 Navarro Blasco, I., 18
 Navarro-Villarín, E., 106
 Navasa, M., 2, 22, 103, 104
 Navascués, C., 20
 Navascués, C.A., 8, 43, 80, 89, 90
 Nazar, A., 9
 Neely, J., 37
 Nevens, F., 66
 Ni, Y., 80
 Niento Aponte, L., 83
 Nieto, J.C., 19
 Nieto, L., 69, 74, 82, 84
 Nistal, E., 8, 61
 Niubó, J., 14
 Nogueras, F., 85
 Nogueras López, F., 101
 Nonell, L., 97
 Norman, G.L., 67
 Noronha Ferreira, C., 20
 Núñez, C., 73
 Núñez-García, M., 65
 Núñez Ortiz, A., 44, 96

 Oakley, F., 42
 Oblitas, E., 1
 Olagüe, C., 35, 80
 Olaizola, P., 12, 42
 Olcoz, J.L., 7, 8, 61
 Olcoz-Gofi, J.L., 2
 Oller, L., 39, 64
 Ollivier-Hourmand, I., 36
 Olmedilla, L., 34
 Oliveira, A., 30, 34, 75, 77, 91, 92
 Omar, M., 68, 95
 Omata, M., 78
 Ontanilla, G., 17
 Ontanilla Clavijo, G., 59
 Ordeig Gaja, L., 93
 Ordóñez Fernández, R., 45
 Oró, D., 39, 54, 64
 Ortega, A., 17, 100

- Ortega Alonso, A., 22, 97
 Ortega-Ribera, M., 21, 52
 Ortí, G., 84
 Ortiz-Masia, D., 36
 Orts, L., 104
 Otazua, P., 99
 Otero Guerra, L., 86
 Otón Nieto, E., 101
 Oyarzábal, J., 41

 Padillo, F.J., 106
 Padullés, N., 73, 95
 Palacios Gasós, P., 105
 Palazón, J.M., 10, 20, 42, 52
 Pallas, J.R., 20
 Palomo, L., 80
 Palomo, N., 17
 Páramo, M., 31
 Pardo Balteiro, A., 91
 Pareja-Megia, M.J., 62
 Pares, A., 4, 67, 99
 Parikh, C.R., 56
 Parra Cid, T., 30, 34
 Pascasio, J.M., 17, 27, 68, 70, 73, 105
 Pascasio Acevedo, J.M., 44, 96, 101, 106
 Pascual, S., 10, 42, 43, 52
 Pascual Bartolomé, S., 101
 Pastor, O., 60
 Pastor-Ramírez, H., 2, 7
 Patel, T., 12
 Patón Arenas, R., 79
 Paule, L., 57, 60, 72
 Pauta, M., 3
 Pavel, O., 1
 Pavesi, M., 9, 55
 Pavón, E., 27, 78
 Payeras, M., 59
 Pedersen, K., 97
 Pedro-Botet, J., 66
 Peiró Cabrera, G., 45
 Peix, J., 6
 Peláez, G., 22, 97
 Peligros, I., 34
 Peligros Gómez, I., 53
 Pellón, R., 20
 Pena, C., 3
 Peña García, H., 69
 Peñas, B., 15
 Pera, G., 24
 Perales, C., 14, 86, 91
 Perales Viejo, C., 93
 Perales Viejo, C.B., 83
 Perea, L., 24, 29, 30
 Pereira, S., 106
 Perelló, C., 1, 27, 47, 56, 67
 Perelló, M., 84
 Pérez, A., 63
 Pérez, A.B., 68, 95
 Pérez, M.J., 11
 Pérez Carazo, L., 102
 Pérez del Pulgar, S., 71, 86, 89
 Pérez Flores, R., 19
 Pérez Gallardo, B., 88
 Pérez Martínez, J., 44, 96
 Pérez Pariente, J., 86
 Pérez-Peña, J.M., 34
 Pérez-Rivilla, A., 26
 Pérez Valero, I., 77
 Pérez Valle, I., 86

 Perpiñán, E., 86
 Perramón, M., 39, 64
 Perugorria, M.J., 12, 42, 62
 Piano, S., 51
 Picón, C., 19
 Pineda, J.A., 68, 95
 Pinti, M., 36
 Pinyol, R., 3, 6
 Piñero, P., 57, 58, 60
 Pipa Muñoz, M., 43, 86
 Pisonero-Vaquero, S., 61
 Pla, A., 71
 Planas, R., 25
 Poca, M., 1, 15, 19
 Pockros, P.J., 66
 Pola Bandrés, G., 105
 Polo, I., 26
 Polo, M., 36, 61
 Pons, C., 87
 Pons Giner, C., 73
 Pontisso, P., 45
 Porcel Martín, A., 84
 Porras, D., 61
 Portero, F., 26
 Pose, E., 9, 29, 49, 51
 Poyato, A., 68, 100
 Pozo, J.C., 100
 Pozo-Maroto, E. del, 63
 Pozuelo, M., 19
 Prada, G. de, 9, 49, 51, 63
 Prado González, V., 6
 Prats, R.M., 24
 Práxedes González, E., 84
 Prieto, J., 33, 41, 59, 80
 Prieto, M., 14, 22, 102, 105
 Prieto Castillo, M., 10, 101
 Prieto Domínguez, N., 45
 Prieto-Frías, C., 59
 Primignani, M., 20
 Primo, D., 64
 Primo, J., 68
 Procopet, B., 20
 Prosper, F., 35, 41
 Puchades, L., 1
 Puente, A., 1, 10, 15
 Puente Sánchez, A., 49
 Puerto, M., 34
 Puigvehí, M., 25, 66, 76, 83, 87
 Puigvehí Badosa, M., 88
 Puntos, V., 39, 64
 Puthumana, J., 56

 Qin, S., 36
 Quer, J., 14, 74, 75, 82, 86
 Quer, J.C., 95
 Quer Boniquet, J.C., 91
 Quer Sivila, J., 83, 93
 Quiles, R., 17, 78
 Quiles Pérez, R., 79, 85
 Quintero, E., 84
 Quiñones, C., 73
 Quiñones Castro, R., 56, 81, 92
 Quiroga, J., 19, 59
 Quiroga, S., 19

 Rafecas, A., 41
 Raga, A., 66
 Raga Gil, A., 88
 Ramírez de Arellano, E., 26
 Ramón, E., 19
 Ramón Botella, E., 53

 Ramos, H., 90, 94
 Ramos, P., 63
 Ramos-Membrive, R., 31
 Raurell, I., 25
 Rautou, P.E., 48
 Redondo, G., 64
 Redondo-Antuña, B., 89, 90
 Regula, J., 66
 Reiberger, T., 19
 Reichenbach, V., 54
 Reig, A., 4, 67, 99
 Reig, M., 47
 Reñe Espinet, J.M., 77
 RESORCE Investigators, 36
 Reus, S., 68
 Reverter, E., 6, 99
 Revilla, J. de la, 56
 Revuelto Artigas, T., 77
 Reyes Campos, N., 56, 81, 92
 Rhodes Cabrerizo, A.C., 40
 Ribeiro, A., 47
 Ribera, J., 3
 Richter, J.A., 59
 Rico, M.C., 50, 70, 74
 Rimola, A., 41
 Rimola, J., 47
 Rincón, D., 27, 55, 70
 Rincón, M., 16
 Rincón Rodríguez, D., 44, 53, 102
 Ríos Torres, S.L., 16
 Ripoll, C., 19
 Risso, A., 49
 Rius, B., 31
 Riveiro, M., 29, 75
 Riveiro-Barciela, M., 69, 74, 82, 84, 85
 Rivero, A., 68, 95
 Roayaie, S., 3
 Robledo Andrés, P., 95
 Robles-Díaz, M., 22, 97, 100
 Rodrigo-Torres, D., 3
 Rodrigues, S., 20
 Rodríguez, G., 51
 Rodríguez, L., 1, 24
 Rodríguez, M., 8, 8, 10, 14, 26, 31, 42, 43, 52, 59, 80, 89, 90
 Rodríguez, S., 6, 35
 Rodríguez-Carunchio, L., 3
 Rodríguez de Cía, J., 63
 Rodríguez de Santiago, E., 12, 106
 Rodríguez Díez, N., 88
 Rodríguez-Escaja, C., 8, 43, 48, 80, 89
 Rodríguez-Frías, F., 14, 69, 74, 75, 80, 82, 83, 84, 85, 93
 Rodríguez-Gandía, M., 106
 Rodríguez García, M., 48
 Rodríguez Hernández, E., 53
 Rodríguez-Hernández, M.A., 106
 Rodríguez-Laiz, G., 10
 Rodríguez-Madoz, J.R., 35
 Rodríguez Maresca, M., 79
 Rodríguez-Perálvarez, M., 7, 100
 Rodríguez-Serrano, M., 60
 Rodríguez-Tajes, S., 13, 71, 103
 Rodríguez Toboso, G., 79

 Rojas, A., 29, 70
 Román, E., 19, 22
 Román, E.M., 97
 Román Llorente, F.J., 86
 Romera, M., 70, 74
 Romera, M.A., 67
 Romero, M., 20, 30, 34, 55, 73, 77, 92
 Romero, M.R., 40
 Romero Cristóbal, M., 53, 102
 Romero-Gómez, M., 2, 7, 11, 17, 22, 35, 45, 50, 53, 54, 59, 62, 62, 70, 74, 97
 Romero Narbona, F., 79
 Romero Portales, M., 75, 91
 Rosa, A.J. de la, 106
 Rosales, J.M., 17
 Rosell-Ferrer, J., 59
 Rosmorduc, O., 36
 Ross, P.J., 36
 Royo, L., 97
 Royo Dachary, P., 105
 Royuela, A., 67
 Ruat, M., 29
 Rubín, A., 102
 Rubin Suárez, A., 101
 Rubio, E., 43, 80, 89
 Rubio Díaz, E., 48
 Rueda Fernández, I., 79
 Rufini, A., 106
 Rugge, M., 103
 Ruiz, A., 69, 74, 75, 82
 Ruiz, P., 2, 22, 103, 104
 Ruiz-Antorán, B., 27, 70
 Ruiz Bueno, P., 49
 Ruiz-Cabello, F., 100
 Ruiz de Alda, M.G., 81
 Ruiz Escolano, E., 85
 Ruiz-Extremera, A., 78, 79
 Ruiz Margain, A., 16, 101
 Ruiz Pérez, R., 44, 96
 Ruiz Salinas, G., 93

 Sabater, E., 72
 Sacristán, B., 27, 70
 Sáenz de Urturi, D., 65
 Sáez, A., 20, 63
 Sáez González, E., 102
 Sáez-Royuela, F., 14, 70, 73, 90, 94
 Sala, M., 97
 Salas, E., 87
 Salcedo, M., 41, 55
 Salcedo, M.T., 25, 39, 69
 Salcedo Plaza, M., 53, 101, 102
 Salcines, J.R., 70
 Salido, E., 35, 80
 Salmerón, J., 2, 7, 17, 27, 68, 78, 85, 95
 Salmerón Escobar, J., 79
 Salmerón Ruiz, M.A., 79
 Salvador, E., 99
 Salvador, J., 59
 Samuel, D., 78
 San Juan, F., 102
 San Juan López, C., 84
 San Miguel Elcano, R., 81
 Sanabria, J., 22
 Sanabria-Cabrera, J., 97, 100
 Sánchez, C., 24

- Sánchez, J.J., 14
 Sánchez Antolín, G., 14, 101
 Sánchez Blasco, L., 104, 105
 Sánchez-Campos, A., 12
 Sánchez-Campos, S., 8, 61
 Sánchez-Díaz, A.M., 60
 Sánchez Forte, M., 79
 Sánchez-Frías, M., 7
 Sánchez Jara, C.V., 88
 Sánchez-Pacheco, A., 91
 Sánchez-Ruano, J.J., 27, 79
 Sánchez Tapias, J.M., 89
 Sánchez Torrijos, Y., 44, 96
 Sánchez-Vicente, L., 40
 Sancho-Bru, P., 3, 24, 29, 30, 34, 51
 Sanclemente, G., 2
 Sandalinas, S., 39
 Sangro, B., 31, 37, 47, 59
 Sangüesa Monterde, L., 10
 Sanjuán-Jiménez, R., 22, 97, 100
 Sanpedro, F., 54
 Santa Cruz, C., 62
 Santa María, E., 31
 Santibáñez, M., 62
 Santos, J., 68, 95
 Santos García de Vicuña, B., 101
 Santos-Laso, A., 12
 Santos Martín, L.M., 88
 Sanz de Villalobos, E., 30, 34, 79
 Sanz-Pérez, I., 85
 Sarrias, M.R., 97
 Sassatelli, R., 20
 Sastre, L., 2, 22, 103, 104
 Sauleda, S., 69, 85
 Schmidh-Kittler, O., 6
 Sciarrone, S., 103
 Segura, V., 33, 80
 Seijo, S., 99
 Sendra, C., 50
 Senosiain Labiano, M., 43
 Senzolo, M., 20
 Serra, M.A., 1, 27, 50, 58, 70
 Serrano, F., 7
 Serrano, F.J., 17
 Serrano, M.A., 11
 Serrano, T., 41
 Serrano Aulló, M.T., 104, 105
 Serrano Fuentes, M., 94
 Shapiro, D., 66
 Sharif, O., 42
 Shiffman, M.L., 66
 Shums, Z., 67
 Sia, D., 6, 38, 97
 Silgo Gauche, E., 10
 Silva-Junior, G., 20, 48, 99
 Simón, C., 63
 Simón, J., 16
 Simón, M.A., 14, 27
 Simón-Coma, M., 97
 Simón-Talero, M., 9, 19, 50, 54
 Slim, M., 22, 97
 Solà, E., 9, 29, 34, 49, 51, 63
 Solà, R., 25, 66, 76, 83, 87
 Solà Lamoglia, R., 88
 Solé, C., 9, 29, 49, 51, 63
 Solé, M., 3
 Solera Muñoz, M., 79
 Song, T., 36
 Sopena, S., 74, 75, 82
 Soria, M.E., 86
 Soria Benito, M.E., 83, 93
 Soriano, A., 6, 76
 Soriano, E., 39
 Soriano, G., 19, 22, 97
 Sousa Martín, J.M., 44, 96
 Spada, A., 50
 Steiner, M.A., 34
 Stephens, C., 97, 100
 Stransky, N., 6
 Strasser, S.I., 66
 Suárez Amarán, L., 80
 Subirá, D., 30, 34
 Subramanian, M., 78, 93
 Such, J., 10, 57, 58, 60
 Sunsundegui, P., 59
 Suñé, P., 9
 Surewaard, B.G.J., 34
 Sydor, S., 98
 Tabernero, D., 69, 74, 75, 82, 85
 Tabernero Caellas, D., 83
 Tafur, C., 64
 Takayama, T., 3
 Tamayo, F., 27
 Tandon, P., 19
 Taoro González, L., 32
 Tebar Romero, E., 79
 Téllez, F., 68
 Téllez, L., 72
 Testillano Tarrero, M., 101
 Thabut, D., 20
 Thung, S., 38
 Thung, S.N., 3, 6
 Titos, E., 31, 55
 Tojo González, R., 86
 Tong, M.J., 78
 Torán, P., 24
 Torras, J., 14
 Torras, X., 1, 15, 25, 27, 70
 Torre, A., 16, 101
 Torre-Cisneros, J., 41
 Torrecilla, S., 3
 Torrens, L., 6
 Torrens, M., 9
 Torres, C., 105
 Torres, F., 15, 20, 48
 Torres-Arauz, M., 25
 Torres Vicente, G., 77
 Tosca, J., 58
 Trapero-Marugan, M., 67
 Trauner, M., 66
 Trautwein, C., 98
 Trebicka, J., 19, 20
 Trinh, H.N., 93
 Trojan, J., 37
 Tsochatzis, E., 19, 100
 Tung-Ping Poon, R., 3
 Turnes, J., 2, 14, 24, 27, 43, 70
 Turón, F., 48, 99
 Úbeda, M., 57, 60, 72
 Urban, S., 80
 Uriarte, I., 33
 Urios, A., 58
 Úriz Otano, J., 81
 Urquijo, J.J., 17
 Urreta, I., 99
 Urtasun, R., 33
 Usai, C., 80
 Valdivieso, A., 41
 Valencia, E., 77
 Vales, A., 35, 80
 Vallverdú, J., 24, 29, 30
 Valverde, E., 26
 Van Buuren, H.R., 4
 Van Erpecum, K.J., 66
 Van Grunsven, L.A., 24
 Vaquero, J., 34
 Vaquero Ayala, L., 56
 Varela, M., 1, 8, 43, 47, 80, 89, 90
 Varela Calvo, M., 48
 Varela-Rey, M., 16
 Varela Trastoy, P., 86
 Vargas, V., 9, 66
 Vargas-Castrillón, J., 63
 Vázquez, M., 90
 Vázquez, M., 97
 Vázquez-Ogando, E., 34
 Vega Bueno, A. de la, 98
 Vega Catalina, M., 12
 Vega Sáenz, J.L., 84
 Ventura, M., 9, 39
 Ventura-Cots, M., 54
 Vera, A. de, 84
 Vera, F.J., 68
 Verfaillie, C., 24
 Vergara, M., 25, 67
 Verslype, C., 3
 Vicario Moreno, J.L., 102
 Vicente, T., 26
 Vicente Gutiérrez, M.M., 79
 Viciano, P., 68
 Vidal, S., 19
 Vidal Benede, M.J., 13
 Vila, J., 6
 Vila, S., 50
 Vilana, R., 47
 Vilar-Gómez, E., 2, 7
 Vilaseca, M., 32
 Villacorta Martín, C., 38
 Villafranca, E., 75
 Villanueva, A., 3, 38
 Villanueva, C., 1, 6, 15, 20
 Villar Lucas, C., 56, 92
 Villarroja, F., 39
 Villaverde, J., 95
 Viloria, M.M., 11
 Vinaixa, C., 102
 Vinaixa Aunes, C., 10, 101
 Vincent, C., 66
 Viñas, O., 67
 Viso Vidal, D., 56, 92
 Vivas Alegre, S., 81
 Weiss, J., 38
 Wheelock, C.E., 55
 Woitok, M.M., 98
 Xiol, X., 9, 73
 Xiol Quingles, F.X., 101
 Yakovlev, A.A., 93
 Yau, T., 37
 Yeo, W., 37
 Yokosuka, O., 36
 Yuen Lee, P., 12
 Zabaleta, N., 35
 Zapata, E., 22, 99
 Zapata-Linares, N., 35
 Zapater, P., 10, 42, 45, 52, 57, 58, 60
 Zaragoza Velasco, N., 77
 Zeng, Z., 34
 Zhang, Z., 3
 Zipprich, A., 20
 Zoubek, M.E., 98
 Zozaya Urmeneta, J.M., 81
 Zubiaurre, L., 99
 Zubiete, I., 16
 Zugasti Gotchalk, C., 91

Intercept

Intercept es una compañía biofarmacéutica, cuyo objetivo es desarrollar y poner a disposición de los pacientes, terapias innovadoras, para enfermedades hepáticas con escasas opciones de tratamiento.

