

COMUNICACIONES ORALES

Mesa Comunicaciones III

1. DEFINICIÓN MEJORADA DE LA LEY DE HY PARA LA PREDICCIÓN DE FALLO HEPÁTICO FULMINANTE (FHF) EN HEPATOTOXICIDAD (DILI).

M. Robles-Díaz 1, M.I. Lucena 2, I. Medina-Cáliz 2, C. Stephens 2, E. Ulzurrun 2, M.R. Cabello 2, A.F. González 2, R. J. Andrade 1

1 UNIDAD DE HEPATOLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MÁLAGA (IBIMA). MÁLAGA. CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DIGESTIVAS (CIBEREHD). 2 SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MÁLAGA (IBIMA). MÁLAGA. CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DIGESTIVAS (CIBEREHD).

Objetivos

La Ley de Hy enuncia un incremento del riesgo de FHF en la lesión hepatocelular de origen tóxico asociada a ictericia y para definir esta situación de forma objetiva se ha propuesto la combinación de $ALT > 3 \times LSN$ y bilirrubina total (BT) $\geq 2 \times LSN$. Sin embargo, dicha combinación puede incluir casos colestásicos y mixtos. Nuestro objetivo fue examinar si la ratio $ALT/fosfatasa\ alcalina\ (FA)$ identifica mejor el patrón hepatocelular vs $ALT > 3 \times LSN$ y si un componente colestásico caracterizado por valores de $FA \geq 2 \times LSN$ disminuiría el riesgo de FHF en pacientes que cumplen la ley de Hy.

Métodos

Se evaluó en pacientes incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad el patrón de daño hepático al inicio, al pico de ALT y al pico de BT, así como los valores de FA y su influencia en la evolución a FHF.

Resultados

De 785 pacientes incluidos en el Registro [57% hepatocelulares ($Ratio \geq 5$), 33 desarrollaron FHF (28 hepatocelulares (6.2%) pero sólo 5 (1.5%) en el grupo colestásico/mixto)]. De 302 pacientes que cumplían la Ley de

Hy al inicio definida como lesión hepatocelular ($Ratio \geq 5$)+BT $\geq 2 \times LSN$, 25 desarrollaron FHF y la FA fue $\geq 2 \times LSN$ en 6/25 (24%). Las figuras de FHF correspondientes al pico de ALT y BT fueron 21/308 (6.8%) y 11/234 (4.7%), respectivamente.

Conclusiones

La ley de Hy se define mejor con $Ratio \geq 5$ con BT $\geq 2 \times LSN$ al inicio del episodio de DILI. Una $FA \geq 2 \times LSN$ no excluye casos de ley de Hy y no predice menor riesgo de FHF.

2. EMBOLIZACIÓN PARCIAL DE LA ARTERIA ESPLÉNICA (EPAE) EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA E HIPERESPLENISMO

N. Rojas, A. Avila, F. Bellido, A Araujo, J.M. Pascasio

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Objetivos

La EPAE se plantea como opción terapéutica no quirúrgica en el tratamiento del hiperesplenismo. Nuestro objetivo fue describir sus resultados en pacientes cirróticos con hiperesplenismo, valorando su eficacia y morbilidad asociada.

Métodos

Estudio retrospectivo descriptivo de 6 pacientes (todas mujeres, con mediana de edad de 60 años) con cirrosis hepática (5 por VHC y 1 criptogénica) e hiperesplenismo severo (plaquetas $< 80,000/mm^3$). Se analiza, junto al porcentaje de parénquima esplénico infartado, los niveles plaquetarios pre y 6 meses post-EPAE, y la morbilidad asociada.

Resultados

A los 6 meses de seguimiento, los niveles de plaquetas, mediana de $52.500/mm^3$ (3.000-160.000) fueron discretamente superiores a los basales, $39.500/mm^3$ (1.000-79.000), con elevación significativa sólo en 2 de 6 ($> 80,000/mm^3$), con 50% y 80% de parénquima embolizado, respectivamente.

En 4 pacientes se embolizó el 50% del parénquima, y en 2 alrededor del 80%. Todos los pacientes presentaron síndrome post-embolización, 1 presentó derrame pleural, 1 pancreatitis aguda, 2 trombosis aguda de vena porta, 1 trombosis de vena esplénica, y un éxitus al cabo de 1 mes de EPAE. Estas complicaciones se vieron sólo en aquellos en que el volumen embolizado fue $> 70\%$, que a su vez fue el grupo que mostró mayor aumento plaquetario.

Conclusiones

1) Nuestro estudio sugiere que la EPAE aumenta los niveles plaquetarios en proporción directa al volumen esplénico embolizado, aunque cuando éste es > 70% se asocia a mayor morbilidad.

2) Habría que plantearse la posibilidad de si una segunda EPAE en pacientes sin respuesta adecuada al tratamiento inicial aportaría mejores resultados clínicos y analíticos.

Parámetro	Basal	7dpostEPAE	3 meses	6 meses	12 meses
Plaquetas ($\times 103/\text{mL}$)	39,5 (1,0-79)	58,5 (2,0-96,0)	89,0 (2,0-11,2)	52,5 (3,0-16,0)	80,0 (5,0-15,1)
Leucocitos ($\times 103/\text{mL}$)	2,9 (0,7-4,4)	5,6 (3,1-20,0)	4,8 (2,3-6,9)	3,5 (2,7-8,9)	4,8 (1,6-8,1)
Hemoglobina (g/dl)	11,9 (8,2-14,7)	11,5 (10,8-14,6)	12,6 (11,1-14,6)	12,7 (11,0-14,2)	13,5 (12,9-13,6)

3. INFLUENCIA DE LOS HAPLOTIPOS DEL GEN ABCC2 EN EL DESARROLLO DE TOXICIDAD HEPÁTICA IDIOSINCRÁSICA INDUCIDA POR FÁRMACOS (DILI)

R.J. Andrade 1, P. Saenz-Lopez 2,8, E. Ulzurrun 1, C. Stephens 1, F. Ruiz-Cabello 2, 8, M. Robles 1, M.R. Cabello 1, I. Medina-Cáliz 1, I. Moreno 1, H. Hallal 3, J.M. Moreno 4, A.F. González 1, C. Guarner 5, 7, A. Castiella 6, M.I. Lucena 1

1 UNIDAD DE HEPATOLOGÍA Y SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MÁLAGA-IBIMA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA. MÁLAGA. CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DIGESTIVAS (CIBEREHD). 2 HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES, GRANADA. 3 HOSPITAL MORALES MESEGUER, MURCIA. 4 HOSPITAL DE ALBACETE, ALBACETE. 5 HOSPITAL SANT PAU, BARCELONA. 6 HOSPITAL MENDARO. GUIPÚZCOA. 7 CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DIGESTIVAS CIBEREHD. 8 RED GENÓMICA DEL CÁNCER.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue analizar la influencia de las variantes genotípicas más frecuentes en el gen ABCC2 en el desarrollo de daño hepático tóxico y su expresión fenotípica.

Métodos

Se genotiparon los polimorfismos ABCC2 -1548G>A, -24C>T, 1249G>A y 4588G>A en 94 pacientes DILI y 162 donantes de médula ósea como grupo control mediante sondas TaqMan. Los haplotipos y las asociaciones genéticas se realizaron con el programa Haploview 4.2 y el test de la Chi cuadrado, respectivamente.

Resultados

No hubo diferencias entre pacientes DILI y controles en los polimorfismos analizados individualmente. Todos ellos se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg. En pacientes DILI se observó un fuerte desequilibrio de unión entre los loci -1549G>A y 1249G>A ($D'=0.97$), -1549G>A y -24C>T ($D'=0.90$) y -1549G>A y 4581G>A ($D'=0.83$). Las frecuencias de los haplotipos en los loci -1549/-24/1249/4581 fueron: GCGG (27.8%), ATGG (26%), ACGG (19.2%), GCAG (18%), ACGA (6.7%) y GTGG (1.4%). Únicamente el haplotipo GTGG mostró diferencias significativas entre pacientes DILI y controles ($P=0.028$) aunque sin relevancia clínica (frecuencia esperada <5%). Se mantuvieron los mismo resultados en los pacientes con daño colestásico/mixto ($P=0.042$). En los pacientes que expresaron un daño hepatocelular el haplotipo GTGG no mostró diferencias respecto a los controles.

Conclusiones

Nuestros datos sugieren que los polimorfismos -1548G>A, -24C>T, 1249G>A y 4588G>A en el gen ABCC2 no juegan un papel relevante en el desarrollo de hepatotoxicidad en población española.

Parcialmente financiado por Agencia Española del Medicamento, FIS09/01384 y SAS CTS-6470. CIBEREhd y Red Genómica del cáncer por el ISCIII.

4. INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES AROMÁTICOS DE LOS FÁRMACOS IMPUTADOS EN HEPATOTOXICIDAD (DILI) EN LA CAPACIDAD DE DEPURACIÓN DE LAS ISOENZIMAS GSTT1 Y M1

R.J. Andrade 1, J.A. Agúndez 2, 5, E. Ulzurrun 1, C. Stephens 1, C. Martínez 2, 5, E. García-Martín 3, 5, I. Moreno 1, I. Medina-Cáliz 1, A. Castiella 4, A.F. González 1, M.I. Lucena 1

1 UNIDAD DE HEPATOLOGÍA Y SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MÁLAGA-IBIMA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA. MÁLAGA. CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DIGESTIVAS (CIBEREHD). 2 DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA, BADAJOZ. 3DEPARTA-

MENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA, UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA, BADAJOZ. 4 HOSPITAL MENDARO, GUIPÚZCOA. 5 CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED: REACCIONES ADVERSAS A ALÉRGICOS Y FÁRMACOS (RIRAAF).

Objetivos

Analizar si pacientes DILI portadores del genotipo nulo combinado de GSTT1/GSTM1 tienen un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad cuando son expuestos a fármacos con anillos aromáticos en su molécula, y la posible influencia de la naturaleza química de los sustituyentes aromáticos en su capacidad detoxificadora.

Métodos

Se analizaron 154 pacientes DILI y 250 controles sanos. La determinación los genotipos de GSTT1 y GSTM1 se llevo a cabo mediante una PCR-multiplex. Los sustituyentes se clasificaron como activantes si aumentan la reactividad del anillo o como desactivantes si lo hacen menos reactivo.

Resultados

El genotipo nulo combinado GSTT1/M1 mostró diferencias significativas en pacientes DILI expuestos a fármacos con anillos aromáticos en su molécula respecto a los controles ($P_c=0.004$). La presencia de sustituyentes únicamente activantes en el anillo aumentó 3.1 veces el riesgo de DILI ($n=54; P_c=0.019$). Solo dos pacientes desarrollaron hepatotoxicidad por fármacos que presentaban sólo sustituyentes desactivantes en el anillo. La distribución genotípica en los pacientes causada por fármacos con sustituyentes activantes y desactivantes presentes al mismo tiempo en la molécula del fármaco no mostró diferencias significativas ($n=18; P_c=1.000$).

Conclusiones

Pacientes homocigotos para el genotipo nulo combinado GSTM1/T1 tienen un mayor riesgo de toxicidad hepática cuando son expuestos a fármacos con anillos aromáticos en su estructura, particularmente si el anillo presenta únicamente sustituyentes activantes.

Proyecto parcialmente financiado por la Agencia Española del Medicamento, FIS PS09/01384 y SAS CTS-6470. CIBERehd y RIRAAF están parcialmente financiados por el ISCIII.

5. INTERACCIÓN ENTRE LOS GENOTIPOS VIRALES Y DEL HOSPEDADOR INFLUENCIADOS POR LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

L. Rojas 1, JA. Del Campo 1, J. Ampuero 1, L. Ortiz-Fernández 11, M. Maraver 1, A. Rojas 1, M. Conde 11, M. García-Valdecasas 1, JR. García-Lozano 11, X. Forns 12, R. Solá 2, R. Moreno-Otero 3, RJ. Andrade 4, M. Diago 5, J. Salmerón 6, J. García-Samaniego 8, JA Pons 10, JM. Navarro 14,

J.L. Calleja 9, L. Rodrigo 7, M. Buti-Ferret 13, R. Millán 1, M.F. González-Escribano 11, M. Romero-Gómez 1

1 UNIDAD DE GESTIÓN MÉDICO-QUIRÚRGICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y CIBEREHD. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE VALME, UNIVERSIDAD DE SEVILLA, SEVILLA, ESPAÑA. 2 HOSPITAL DEL MAR, BARCELONA, ESPAÑA. 3 HOSPITAL DE LA PRINCESA, MADRID, ESPAÑA. 4 HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA, MÁLAGA, ESPAÑA. 5 HOSPITAL GENERAL DE VALENCIA, VALENCIA, ESPAÑA. 6 HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO, GRANADA, ESPAÑA. 7 HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS, OVIEDO, ESPAÑA. 8 HOSPITAL CARLOS III, MADRID, ESPAÑA. 9 HOSPITAL PUERTA DE HIERRO, MADRID. 10 HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA, MURCIA, ESPAÑA. 11 UNIDAD DE INMUNOLOGÍA, HHUU VIRGEN DEL ROCÍO, SEVILLA, ESPAÑA. 12 HOSPITAL CLINIC, BARCELONA, ESPAÑA. 13 HOSPITAL VALL D'HEBRON, BARCELONA, ESPAÑA. 14 HOSPITAL COSTA DEL SOL, MARBELLA, MÁLAGA, ESPAÑA.

Objetivos

Conocer la influencia de los factores genéticos en la infección crónica por el virus de la hepatitis C en pacientes que presentan los genotipos 1a, 1b o 3a.

Métodos

Se incluyeron 950 pacientes (genotipo 1a=145; 1b=610; 3 (n=195)). En una cohorte previa (n=148) se genotiparon 262.264 SNPs. La estratificación de la población, Genotype pruning, GWAS y el análisis de imputación fueron realizados usando los softwares Structure, Eigensoft, Plink y Haploview. Los SNPs fueron seleccionados con valores $p < 10^{-3}$, según la respuesta viral sostenida, distribución de genotipos, farmacogenómica y grados de fibrosis y esteatosis.

Resultados

98 SNPs fueron seleccionados. Una mutación en el gen RAPGEF4 (rs17706217 GG) fue asociada con el genotipo 1a (47.8% vs. 28.6%); O.R.: 0.60 (95%CI: 0.37-0.97); $p=0.038$. Varios SNPs estaban asociados con el genotipo 1 vs. genotipo 3a: BTN3A2 (rs9104 GG) (78.8% vs. 65.6%); O.R.: 0.59 (95%CI: 0.40-0.88); $p=0.009$, CCT2 (rs710769 AA) (36.7% vs. 26.0%); O.R.: 1.87 (95% CI: 1.001-2.618); $p=0.05$, UCP3 (rs1626521 CC) (31.7% vs. 14.9%); O.R.: 1.77 (95%CI: 1.20-2.61); $p=0.004$ y PBK (rs17388536 TT) (85.1% vs. 74.8%); O.R.: 0.58 (95%CI: 0.40-0.91); $p=0.016$. En el análisis de replicación BTN3A2 (rs9104) permanecían asociados con la infección por el genotipo 1 (Cohorte de estimación: 75.1% vs 64.1%; $p=0.044$; Cohorte de validación: 81.6% vs 65.3%; $p=0.005$).

Conclusiones

RAPGEF4 fue asociado con el genotipo 1a y debería ser comprobado en la triple terapia, debido a las diferentes barreras genéticas existentes contra los inhibidores de la proteasa, según subtipos. BTN3A2 es una proteína relacionada con la respuesta innata inmune y podría jugar un papel relevante en la selección de la infección por virus de la VHC de acuerdo con los genotipos.

6. DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE ESTEATOHEPATITIS EN ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA) BASADO EN EL ANÁLISIS ÓPTICO DE RESONANCIAS MAGNÉTICAS DE HÍGADO Y REDES NEURALES ARTIFICIALES (FIBROMRI)

P. Cerro-Salido 2, R. Gallego-Durán 1, E. Gómez-González 2, M.J. Pareja 1, R. Aparcero 1, I. Moreno 3, D. Ramírez-Martínez 4, A. Fernández-Argüelles 4, R.J. Andrade 3, M. Romero-Gómez 1

1 UNIDAD DE GESTIÓN MÉDICO-QUIRÚRGICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y CIBEREHD. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE VALME, UNIVERSIDAD DE SEVILLA, SEVILLA. 2 ESI-UNIVERSIDAD DE SEVILLA, SEVILLA, SPAIN. 3 UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y CIBEREHD HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA, MÁLAGA. 4 UNIDAD DE RADIOLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE VALME, UNIVERSIDAD DE SEVILLA, SEVILLA.

Objetivos

Distinguir esteatohepatitis frente a esteatosis simple en pacientes con EHGNA, mediante el análisis óptico computacional de imágenes de RM junto con el uso de redes neurales artificiales.

Métodos

Se analizaron 3.627 muestras (35 pacientes; 23 con esteatohepatitis (NAS score>4) y 12 con esteatosis simple (NAS score<4)) de RM de pacientes con EHGNA. Se sometieron a 4 secuencias de RM: AX-SSFSE-T2, AX-FAST-STIR, AX-PHASE/PHASE, AX-DYNAMIC. 84 estimadores fueron combinados en grupos de 3, 4 y 5 elementos e introducidos en la red neural artificial. Ésta fue entrenada usando el 65% del número total de muestras y validada usando el 35% restante. El único valor que se obtuvo fue considerado como predictor de la patología y comparado con el valor extraído de la biopsia.

Resultados

Las muestras seleccionadas de la secuencia AX-SSFSE-T2 mostraron un coeficiente de correlación $r=0.55$ con el NAS-score. Los parámetros empleados fueron: media, diferencia de las medias y producto de los componentes de energía de convolución. Esta red presentó un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0.909 (CI95%: 0.807-1.012). El resto de las secuencias ofrecieron resultados semejantes: AX-FAST-STIR AUROC: 0.992 CI95%: [0.972-1.013], AX-PHASE/PHASE AUROC: 0.971 CI95%: [0.912-1.030] y AX-DYNAMIC AUROC: 0.975 CI95%: [0.931-1.019]. En la cohorte de validación, el valor de AUROC alcanzó el 1.00 (CI95% 1.0-1.0) para los cuatro estimadores [E28,E42,E48,E74].

Conclusiones

El análisis óptico computacional de imágenes de resonancia magnética, utilizando el protocolo AX-SSFSE-T2 junto con el uso de redes neurales artificiales mostró un elevado potencial como predictor de la esteatohepatitis en pacientes que sufrían EHGNA.

7. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 1331T>C ABCB11 EN LA INTERACCIÓN FUNCIONAL DE LOS SITIOS ACTIVOS DE LA PROTEÍNA TRANSPORTADORA BSEP Y LA TOXICIDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS (DILI)

R.J. Andrade 1, A. González-Jiménez 1, E. Ulzurrún 1, C. Stephens 1, M. Robles 1, M.R. Cabello 1, I. Medina-Cáliz 1, I. Moreno 1, M.Romero-Gomez 2, J.M. Moreno 3, A.F. González 1, M.I. Lucena 1

1 UNIDAD DE HEPATOLOGÍA Y SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MÁLAGA-IBIMA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA. MÁLAGA. 2 HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE VALME, SEVILLA. 3 HOSPITAL DE ALBACETE, ALBACETE A. CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DIGESTIVAS (CIBEREHD).

Objetivos

Analizar la relación del polimorfismo 1331T>C en el dominio funcional de la BSEP, y la posible influencia del anillo aromático de la molécula de amoxicilina-clavulánico e ibuprofeno en la interacción con BSEP.

Métodos

La secuencia aminoacídica, modelado del dominio funcional, y docking de la BSEP, se obtuvieron de Uniprot.org, swiss-model, e igemdock, respectivamente. Se genotipo el polimorfismo ABCB11 1331T>C en pacientes DILI por amoxicilina-clavulánico(n=39), ibuprofeno(n=6) y amoxicilina(n=1), mediante sondas Taqman.

Resultados

La presencia del alelo-C modifica los sitios activos del taurocolato (TAU) y/o ATP.

Para el caso de la amoxicilina-clavulánico la presencia del alelo-C favorece la ocupación de ambos sitios por el fármaco y la aparición de nuevos sitios de unión del fármaco afines al anillo aromático.

En el caso del ibuprofeno, el fármaco solo compete por el sitio activo TAU. También se observan nuevos sitios de unión afines al anillo.

Conclusiones

Los pacientes portadores del alelo-C tienen mayor riesgo de toxicidad hepática cuando son expuestos a amoxicilina-clavulánico e ibuprofeno debido:

A la ocupación de los sitios activos TAU y ATP en amoxicilina-clavulánico y ATP en el caso del ibuprofeno.

Los nuevos sitios de unión, presentan afinidad por los anillos aromáticos de estos fármacos.

Sugiriendo que la ocupación de los sitios TAU y ATP junto con un incremento de lugares de unión afines al fármaco, favorecería una mayor exposición del hepatocito a las sales biliares (TAU) y al fármaco, aumentando el riesgo de DILI.

Proyecto financiado por Agencia Española del Medicamento, FIS09/01384 y SAS CTS-6470. CIBERehd está parcialmente financiado por el ISCIII.

8. LA MODULACIÓN IN VITRO DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA AFECTA A LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

M. García-Valdecasas, J.A. Del Campo, M. Romero-Gómez

U.C. M.Q. DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DIGESTIVAS Y CIBEREHD. SERVICIO DE DIGESTIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE VALME. SEVILLA.

Introducción

La hepatitis C crónica está ligada a la aparición de resistencia a la insulina. PTEN es un inhibidor de la actividad de PI3K, una proteína crucial en la vía de señalización de insulina.

Objetivos

Conocer los mecanismos por el que el replicón vírico JFH1 interacciona con PTEN y PI3K, mediante el estudio de los miRNAs con diana en PTEN y el inhibidor de PI3K: LY294002.

Métodos

Las células Huh7.5.1 se infectaron con el replicón JFH1 (1partícula/célula) y trataron con LY294002 o insulina. A las 96h se extrajo el ARNtotal, se cuantificó la expresión de los genes y de los miRNA por qRT-PCR y de las proteínas por Western-Blot.

Resultados

JFH1 disminuye las proteínas PTEN y PI3K. Con el inhibidor PI3K-LY294002, las expresiones génicas de PI3K, AKT y MTOR incrementaron en el control y virus PI3K CLY:1,6±0,34, VLY:2,6±0,99, AKT CLY:1,73±0,73, VLY:1,59±0,01; MTOR CLY: 1,54±0,08, VLY: 2,56±0,81 veces incrementado. AKT y MTOR son proteínas activadas por PI3K. LY294002 aumentó la expresión de: PTEN4,PTP1B,PTP2. LY294002 afecta ligeramente a la replicación viral (20% inhibición vs 100% inhibición del interferón).

El miRNA29a y 29b, dianas de PTEN, están incrementado 1,5±0,01 y 2,1±0,06 veces en células infectadas.

Conclusiones

La expresión de los miRNAs que regulan la resistencia a la insulina están alterados por el VHC. El inhibidor de PI3K-LY294002 modula la expresión de los genes de la vía de señalización de la insulina.

9. ANÁLISIS DEL GRUPO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL Y HEPATITIS CRÓNICA POR VHC TRATADOS EN NUESTRO MEDIO

M.A. López, M.J. Rodríguez, C. González, J. de Teresa

SERVICIO APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

Objetivos

Analizar características de pacientes con enfermedad renal crónica terminal y VHC candidatos a tratamiento antiviral, tratamiento anti-VHC aplicado y dosis, nivel de transaminasas y carga viral ambas en semanas: basal, 12, 24 y final de tratamiento y efectos adversos.

Método

Estudio prospectivo descriptivo en pacientes con enfermedad renal crónica terminal tratados por VHC en el Servicio de Digestivo de HVN entre 2010 y 2012.

Resultados

Se incluyeron 4 pacientes, 1 mujer y 3 varones. Edad media 49 ± 8,21 años. Todos en programa de diálisis y lista de espera de trasplante renal. El 100% presentaban cirrosis hepática estadio A Child-Pugh. Todos tenían genotipo Ib. 3 pacientes recibieron interferón-pegilado α 2a y 1 interferón-pegilado α 2b, ninguno recibió ribavirina. Viremia basal media: 350.880 ± 165147 UI/ml. Cifra basal media de GOT 57 ± 16,4 UL/ml y GPT 93 ± 45,7 UL/ml. El 50% negativizaron

viremia en semana 4 y 12, permaneciendo negativa en semana 24 y concluyeron tratamiento con viremia negativa. El 50% finalizó tratamiento en semana 24 por no respuesta. El 25% requirió disminuir dosis de interferón por leucopenia. Los efectos adversos clínicos fueron leves. El 100% de pacientes presentó anemia trasfusiones sanguíneas un paciente.

Conclusiones

Todos nuestros pacientes iniciaron tratamiento antiviral con hepatopatía avanzada e insuficiencia renal crónica terminal, solo uno necesitó reducción de dosis de interferón. La mitad de pacientes suspendiendo tratamiento en semana 24 por no respuesta, la otra mitad presentó RVR y carga negativa al final del tratamiento. La tolerancia al tratamiento fue buena, solo uno necesitó transfusión sanguínea.