

2USC RESEARCH CENTER FOR LIVER DISEASES, KECK SCHOOL OF MEDICINE, LOS ANGELES, CA.  
 3SERVICIO DE FARMACIA, HOSPITAL DE TORRECARDENAS, ALMERIA.  
 4UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME, SEVILLA, CIBEREHD.  
 5UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS, HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO CARLOS HAYA, IBIMA, MÁLAGA.  
 6INSTITUTO DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y METABOLISMO, HOSPITAL CLINIC, BARCELONA, CIBEREHD.  
 7UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS, HOSPITAL LA FE, VALENCIA, CIBEREHD.

### Objetivos

Crear un algoritmo para predecir el desarrollo de fallo hepático fulminante (FHF) en pacientes con hepatotoxicidad (DILI) en la práctica clínica.

### Material y método

Se han analizado datos demográficos, clínicos y analíticos de 805 episodios del Spanish DILI Registry según si progresaban o no a FHF usando el programa chi-squared automatic interaction detector (CHAID) para desarrollar un algoritmo pronóstico de evolución a FHF.

### Resultados

Examinando los valores al inicio del episodio de DILI de aspartato aminotransferasa (AST), hemos encontrado que  $17.3 \times$  límite superior de la normalidad (LSN) es el punto de corte más apropiado ( $p < 0.001$ ). Hemos dividido la población en aquellos con  $AST > 17.3 \times LSN$ , con mayor riesgo de FHF, y aquellos con  $AST \leq 17.3 \times LSN$ . El primer grupo, se subdividió según los niveles de bilirrubina total (BT) ( $p = 0.009$ ). Se observó mayor riesgo de FHF en los episodios con  $AST > 17.3 \times LSN + BT > 6.6 \times LSN$ . Los episodios con  $AST \leq 17.3 \times LSN$  se subdividieron según la ratio AST/alanino aminotransferasa (ALT) ( $p < 0.001$ ), donde una ratio  $AST/ALT > 1.5$  aumenta el riesgo de FHF. Usando este algoritmo, clasificamos 163 (20%) de 805 episodios en el grupo de mayor riesgo, incluyendo 24 de los 31 que desarrollaron FHF, demostrando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 82%.

### Conclusiones

Se han identificado como factores de riesgo de desarrollo de FHF elevaciones en AST, BT y ratio AST/ALT. Un nuevo algoritmo pronóstico que incluye estos parámetros demuestra un buen balance entre sensibilidad y especificidad en la predicción de desarrollo de FHF al inicio del episodio de DILI.

## COMUNICACIONES ORALES

### Sesión General IV

#### 22. SEDACIÓN CON PROPOFOL EN ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA. NUESTRA EXPERIENCIA.

P. de la Torre, JG. Martínez-Cara, V. Martos-Ruiz, M. López-de Hierro, J. de Teresa-Galván, E. Redondo-Cerezo

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

### Objetivos

Analizar las características de pacientes sometidos a sedación con propofol en USE a manos de endoscopistas, atendidos en nuestro Servicio, entre Octubre de 2009 y Enero de 2013.

### Material y método

Estudio prospectivo, observacional, en que se incluyeron 954 pacientes. Previo al procedimiento se hizo una valoración del riesgo anestésico. Todos los pacientes contaron con control de pulso, saturación, y oxígeno en gafas nasales. Se controlaron los tiempos de exploración, inducción y recuperación.

### Resultados

Un 98.95% fueron sedados a manos de endoscopistas (72% ASA I-II, y 28% ASA III-IV). Se empleó endoscopio lineal en el 68 % de los casos, y se asoció punción aspiración con aguja fina en un 22.1%. La dosis media de inducción con propofol fue de 64.70 mg, y un 97.5% requirieron reinyecciones. El tiempo medio por USE fue de 20.01 minutos, con un tiempo medio de recuperación de 8.07 minutos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de complicaciones entre los pacientes de bajo y alto riesgo anestésico (4.4% en pacientes ASA I-II, y 7.5% en ASA III-IV). La complicación más frecuentes fue la desaturación (4.3% de los casos). Tras el procedimiento se midió la satisfacción global del paciente y endoscopista, siendo elevada en ambos casos.

### Conclusiones

La sedación con propofol en USE guiada por endoscopistas se ha demostrado segura y eficaz. Se asocia a baja tasa de complicaciones, tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo anestésico, y a mayor tolerabilidad y satisfacción tanto del paciente como del endoscopista.

### 23. IMPACTO DE LA REALIZACIÓN DE SESIONES FORMATIVAS EN LA DETECCIÓN DE LA HEPATITIS B Y C EN ATENCIÓN PRIMARIA (Ver Tabla)

R. Llorca<sup>1</sup>, M.A. Otero Fernández<sup>2</sup>, A. Martínez-Alcalá<sup>1</sup>, J. Ampuero<sup>1</sup>, M. Vargas Pérez<sup>3</sup>, J. Vargas Romero<sup>4</sup>, M. Cortés<sup>5</sup>, M. Romero Gómez<sup>1</sup>

1UMQ ENFERMEDADES DIGESTIVAS & CIBEREHD HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME, SEVILLA.  
2CENTRO DE SALUD "EL GRECO", SEVILLA.  
3UNIDAD DE PEDIATRÍA, HOSPITAL SAN CECILIO, GRANADA.  
4UNIDAD DE MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME, SEVILLA.  
5AREA DE GESTIÓN SUR DE SEVILLA.

#### Objetivos

Conocer el impacto de las sesiones formativas en la detección del virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) en Atención Primaria del Área Sur de Sevilla.

#### Método

Se realizaron sesiones formativas en detección y derivación de hepatitis virales en 13 de los 26 Centros de Salud que componen el Área Sevilla Sur, en el periodo 2008-2012. Se analizaron las solicitudes de serología viral recibidas en Microbiología procedentes de los 26 Centros de Salud.

#### Resultados

Se realizó el screening del VHB en 39.591 personas y 38.002 del VHC. La prevalencia del VHB fue de 0,89% (353/39.591) y del VHC 2,22% (846/38.002). La tasa de detección de nuevos casos de VHB fue 22,1casos/105 habitantes/año en los centros formados y 16,6 casos/105/año en los centros no formados;  $p < 0,0001$ . El VHB es más frecuente en hombres 172/12.211 (1,4%) que en mujeres 182/27.430 (0,7%);  $p < 0,0001$ , y en mayores de

45 años (1,8%; 147/8.325 frente a 0,7%; 207/31.286:  $p < 0,0001$ ). La tasa de detección del VHC fue superior en los centros formados (56.8 casos/105/año) que en los no formados (31,9 casos/105/año);  $p < 0,0001$ . En mayores de 45 años la prevalencia del VHC fue del 5% (370/7.473) frente a 1,5% (460/29.973);  $p < 0,0001$ . En varones, la prevalencia fue 5,4% (637/11.855), y en mujeres 0,8% (209/26.147);  $p < 0,0001$ .

#### Conclusiones

Las sesiones formativas en los Centros de Salud aumentaron la tasa de detección del VHB y VHC. La prevalencia del VHC es superior en hombres y en mayores de 45 años por lo que esta población debe ser examinada rutinariamente.

### 24. ESTUDIO COMPARATIVO DE REFLUJO GASTROESOFÁGICO ENTRE SIESTA Y SUEÑO NOCTURNO

M.J. Rodríguez-Sicilia, P. De la Torre-Rubio, M.C. García-Marín, M. Ruiz-Cabello, J. De Teresa-Galván

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

#### Objetivos

Comparar las características del reflujo entre el sueño nocturno y la siesta en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico utilizando la pH-metría.

#### Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo que incluye 100 pacientes con síntomas típicos y atípicos de reflujo gastroesofágico

Año	Nuevos casos de HBsAg pos	Peticiones en centros formados (n; % positivos) Hepatitis B	Peticiones en centros no formados (n; % positivos) Hepatitis B	Nuevos casos de antiHCV pos	Peticiones en centros formados (n; % positivos) Hepatitis C	Peticiones en centros no formados (n; % positivos) Hepatitis C
2008	64/7.539 (0.8%)	45/5.190 (0.9%)	19/2.349 (0.8%)	228/7104 (3.2%)	168/5190 (3.2%)	60/1914 (3.1%)
2009	79/7.361 (1.1%)	59/5520 (1.04%)	20/1.841 (1.1%)	172/7392 (2.2%)	136/5694 (2.4%)	36/1698 (2.4%)
2010	58/7.255 (0.8%)	48/5.467 (0.9%)	10/1.788 (0.6%)	152/6922 (2.2%)	126/5469 (2.3%)	26/1453 (1.8%)
2011	78/7.839 (0.99%)	50/5.887 (0.8%)	28/1.952 (1.42%)	134/7401 (1.8%)	105/5695 (1.8%)	29/1706 (1.7%)
2012	74/9597 (0.78%)	55/7.156 (0.8%)	19/2.441 (0.8%)	160/9183 (1.7%)	126/7027 (1.8%)	34/2156 (1.6%)
TOTAL	353/39591 (0.89%)	257/29220 (0.9%)	96/10371 (0.9%)	846/38002 (2.22%)	661/29075 (2.3%)	185/8927 (2.1%)

a los que se realizó pH-metría. Todos suspendieron tratamiento con IBP 10 días antes de la técnica. Los pacientes con pH-metría normal fueron excluidos. Empleamos el test no paramétrico de Wilcoxon.

**Resultados**

Incluidos 100 pacientes, todos realizaron siesta y sueño nocturno. Fueron excluidos 9 pacientes por pH-metría normal. 46 varones y 54 mujeres. Edad media 44 años. Duración media de sueño 7 h 55 min y de siesta 1 h 36. Media de episodios de reflujo ácido por hora: 32,5 para sueño nocturno y 8.82 para siesta. Porcentaje de tiempo con pH < 4 superior en la siesta frente al sueño nocturno (16% y 12.5% respectivamente aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0.07). Es posible que si aumentáramos el número de paciente incluidos en el estudio las diferencias si fueran estadísticamente significativas.

**Conclusiones**

En nuestro estudio hemos obtenido un porcentaje de tiempo con ph < 4 superior en la siesta respecto al sueño nocturno, esto sugiere que la siesta podría asociarse con mayor exposición del esófago al ácido comparado con sueño nocturno. Podría deberse a que la siesta carece de componente de sueño profundo y a que ocurre en periodo postprandial, en el que de por sí existe mayor exposición fisiológica al ácido.

**25. LA QUERCETINA INHIBE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC), MODIFICA EL METABOLISMO LIPÍDICO, LA MORFOLOGÍA DE LOS LIPID DROPLETS (LDS) Y LA LOCALIZACIÓN DE CORE**

A Rojas1, JA Del Campo1, M García-Valdecasas1, I Ranchal1, S Clement2, F Negro3, M Romero-Gómez1,

1UNIDAD DE GESTIÓN MÉDICO-QUIRÚRGICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y CIBEREHD, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME. 2DIVISION OF CLINICAL PATHOLOGY. 3DIVISION OF CLINICAL PATHOLOGY AND GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY, UNIVERSITY HOSPITAL, GENEVE, SWITZERLAND.

**Objetivos**

Estudiar cómo la quercetina modula el metabolismo lipídico, la replicación del VHC, tamaño y morfología de los LDs y la localización de core.

**Materiales y métodos**

La morfología de los LDs y la localización de core fueron estudiados por inmunofluorescencia, en células Huh-7 transducidas con lentivectores que expresan core del VHC genotipo3a, tratadas con quercetina(50µM y 100µM) durante 48 y 72h. Para estudiar la replicación viral, las células Huh-7 fueron infectadas con Jc1(1 partícula/célula) y tratadas con quercetina durante 72horas. Los niveles de expresión de DGAT-1 fueron analizados por PCR y por

immunoblot los niveles de proteínas virales y del metabolismo lipídico.

**Resultados**

La quercetina modula el área, radio, volumen y distribución de los LDs e impide el aumento de tamaño de los mismos inducido por core. Core se localiza alrededor de los LDs, pero con quercetina aparece disperso por el citoplasma. La quercetina (50µM-100µM) inhibe la replicación de virus un 75% y 85% respectivamente. La expresión de DGAT-1 a las 48h de tratamiento e infección (Huh7:1±0,07; Huh7+Q50µM:0,5±0,2; Jc1:0,99±0,05; Jc1+Q50µM:0,55±0,1) y 72h (Huh7:1±0,03;Huh7+Q50µM: 0,7±0,3; Jc1:0,7±0,3;Jc1+Q50µM: 0,06±0,2). Los niveles de proteínas Core, NS3, MTP, FASN y DGAT1 aparecían disminuidos (72h).

**Conclusiones**

La quercetina podría interferir en el desarrollo de esteatosis por parte del VHC. Disminuye la replicación viral, las proteínas NS3 y core y evita la co-localización de core-LD, pudiendo ser considerado nuevo tratamiento para la hepatitis C.

	LV 3a	LV 3a + Q50µM	LV 3a + Q100µM
área (µm2)	109,8±33,72	79,90±36 (p<0,001)	72,6±35,4 (p<0,0003)
radio(µm)	5,85±0,88	4,91±1,15 (p<0,001)	4,65±1,22 (p<0,0002)
volumen(µm3)	894,7±418,5	577,03±379,26 (p<0,003)	505,4±355,2 (p<0,0006)

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

J.A. del Campo1, M. García-Valdecasas1, A. Rojas1, J.M Pawlotsky2, J. Muntané3, F.J. Padillo3, M. Romero-Gómez1

1UGMQ ENFERMEDADES DIGESTIVAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALME & CIBEREHD. SEVILLA. 2INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (INSERM), U955, INSTITUT MONDOR DE RECHERCHE BIOMÉDICALE, CRÉTEIL, FRANCE. 3UNIDAD DE CIRUGÍA GENERAL. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO & INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA.

**Objetivos**

Con el fin de identificar genes clave en el desarrollo de CHC asociados a la infección por VHC, hemos investigado la expresión de varios genes y miRNAs in vitro y analizado el papel antineoplásico de la metformina.

## Métodos

Las líneas celulares Huh7.5 (IL28B rs12979860 genotipo CT) y Huh7 (genotipo CC), se cultivaron y se infectaron con el replicón de genoma completo JFH1. La extracción de RNA total se realizó 48/72 horas después de que las células fueran infectadas y tratadas. La expresión de los diferentes genes y miRNAs se cuantificó utilizando los kits de QRT-PCR Quantace (Bioline) y mi-ScripReverse-Transcripción SYBR®Green.

## Resultados

La expresión de P53 estaba incrementada en las células Huh7.5 y Huh7 infectadas con JFH1 y tratadas con metformina ( $1,9 \pm 0,3$  vs  $3,7 \pm 0,3$ ). En hepatocitos humanos, la expresión de P53 se encontró también inducida ( $2,9 \pm 0,4$ ). PTEN, una proteína supresora de tumores, se induce en células Huh7 infectadas ( $7,2 \pm 2,5$ ). La metformina aumentó la expresión de PTEN en hepatocitos primarios ( $2,2 \pm 0,05$ ). PTP1B está implicado en el control del crecimiento celular. Este gen se induce en Huh7.5 ( $3,7 \pm 0,7$ ) y Huh7 ( $4,7 \pm 0,7$ ). La expresión de los microRNAs miR150, miR125a, miR125b y miR302c, relacionados con procesos de tumorigénesis, se encontraron significativamente disminuidos (>5 veces) en células Huh7.5 infectadas con JFH1.

## Conclusiones

La inducción diferencial de la expresión génica corrobora el papel del alelo T en el desarrollo de hepatocarcinoma promovido por el virus C. Los miRNAs relacionados con procesos tumorales pueden servir como marcadores moleculares.

## 27. INFLUENCIA DE LOS GENOTIPOS DE PNPLA3 Y NIVELES DE ADIPONUTRINA SÉRICA EN LAS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHÓLICA (EGHNA)

R Gallego-Durán<sup>1</sup>, I Ranchal<sup>1</sup>, L Rojas<sup>1</sup>, MJ Pareja<sup>1</sup>, C García-Monzón<sup>2</sup>, J Crespo<sup>3</sup>, M Arias<sup>3</sup>, I Moreno<sup>4</sup>, Andrade<sup>4</sup>, M Romero-Gómez<sup>1</sup>

1HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME, SEVILLA.  
2HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTA CRISTINA, MADRID.  
3HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA, SANTANDER.  
4HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA, MÁLAGA.

## Objetivos

Determinar la relación entre los genotipos del gen Patatin like Phospholipase-3 (PNPLA3) y los hallazgos histopatológicos en pacientes con EGHNA.

## Material y métodos

Se incluyeron 113 pacientes con EGHNA diagnosticados mediante biopsia hepática percutánea. Las biopsias fueron

revisadas por una única patóloga y clasificadas según la escala Kleiner, determinando inflamación lobulillar, balonización, grado de esteatosis y estadio de fibrosis. Se genotipó el polimorfismo de nucleótido simple (SNP) del gen PNPLA3(rs738409) usando sonda Taqman (Applied Biosystems, Barcelona, Spain). Los niveles de adiponutrina fueron medidos en suero de pacientes sometidos a ayuno de doce horas usando un kit ELISA (Uscn, Life science Inc., Wuhan, China). Se realizó el análisis estadístico usando los tests ANOVA y U-Mann Whitney usando SSPS v20.0.

## Resultados

Se determinó que el genotipo GG estaba más representado en los pacientes EGHNA que en la población general (16,5% vs 3,3%), en 13/35 (37%) de los pacientes con esteatosis severa versus 9/94 (9,5%) con esteatosis leve ( $p < 0,001$ ). Se detectó esteatohepatitis (NASH) en 40/133 (30%). El genotipo GG se presentó en 12/40 (30%) pacientes con NASH versus 11/93 (12%) en no NASH ( $p < 0,01$ ). No se observó impacto en otros parámetros histopatológicos ni en niveles de adiponutrina.

## Conclusiones

El genotipo GG de PNPLA3 se halló fuertemente asociado con el grado de esteatosis y la presencia de esteatohepatitis pero no con la balonización, la inflamación lobulillar o el grado de fibrosis. Se recomiendan estudios funcionales para elucidar si la presencia de este genotipo está relacionada con la progresión de la enfermedad o con un incremento en la infiltración grasa del hepatocito.

		GG	No GG	p
Esteatosis severa	Sí (n=35)	13 (37%)	22 (63%)	0,001
	No (n=94)	9 (9,5%)	85 (90,5%)	
Esteatohepatitis	Sí (n=40)	12 (30%)	28 (70%)	0,01
	No (n=93)	11 (12%)	82 (88%)	
Balonización	Sí (n=15)	3 (20%)	12 (80%)	0,7
	No (n=50)	12 (24%)	38 (76%)	
Inflamación lobulillar	Sí (n=55)	14 (25,5%)	41 (74,5%)	0,2
	No (n=10)	1 (10%)	9 (90%)	
Fibrosis significativa	Sí (n=26)	6 (23%)	20 (77%)	0,3
	No (n=107)	17 (16%)	90 (84%)	
Niveles de adiponutrina	n=35	0,0+0,0	0,28+1,08	0,5

## 28. EFECTOS ADVERSOS (EA) DE LA TRIPLE TERAPIA CON BOCEPREVIR Y TELAPREVIR (T) EN PRÁCTICA CLÍNICA: IMPORTANCIA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

D. Espinosa<sup>1</sup>, J.M. Navarro<sup>2</sup>, J.A Pons<sup>3</sup>, F. Jorquera<sup>4</sup>, A. Gila<sup>5</sup>, P. Muñoz<sup>5</sup>, M. González<sup>6</sup>, F. Nogueras<sup>1</sup>, E. Ruiz<sup>5</sup>, R. Berenguer<sup>5</sup>, M. Casado<sup>6</sup>, T. Jordán<sup>7</sup>, I. Carmona<sup>8</sup>, F.L. Sousa<sup>9</sup>, B. Álvarez<sup>4</sup>, J. Salmerón Escobar<sup>5</sup>

1HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES.  
2HOSPITAL COSTA DEL SOL.  
3HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA.  
4HOSPITAL DE LEÓN.  
5HOSPITAL SAN CECILIO.  
6HOSPITAL TORRECÁRDENAS.  
7HOSPITAL DEL PONIENTE.  
8HOSPITAL VIRGEN MACARENA.  
9HOSPITAL SANTA ANA.

### Introducción

Los pacientes con una cirrosis hepática compensada presentan con frecuencia EA y alteraciones hematológicas que pueden comprometer el cumplimiento del tratamiento.

### Objetivos

Estudiar los EA y las alteraciones de laboratorio en pacientes tratados con Boceprevir o Telaprevir y relacionarlo con el grado de fibrosis hepática (F4 frente a  $\leq$ F3).

### Métodos

Se analizan 200 pacientes, 89(45%) tratados con Boceprevir y 111(55%) con Telaprevir. La mayoría retratados (172, 86%) y una minoría naïve (28, 14%). Los datos demográficos, epidemiológicos y de laboratorio basales fueron similares en ambos grupos.

### Resultados

Con los dos fármacos los EA fueron importantes, alrededor del 50%. Destaca la disnea (Telaprevir n=24/22%,  $P<0.05$ ), prurito (Telaprevir n=70/63%,  $P=0.007$ ), patología anorrectal (Telaprevir n=33/30%,  $P=0.007$ ) y disgeusia (Boceprevir n=37/42%,  $P<0.05$ ). No hubo diferencias en la disminución de hemoglobina, no obstante, el uso de eritropoyetina (18/16%,  $P=0.01$ ) y transfusiones (17/15%,  $P=0.02$ ) fue mayor con Telaprevir.

El recuento de neutrófilos y plaquetas basales durante el tratamiento fue parecido con ambos fármacos. Además, sólo las plaquetas se relacionaron con el grado de fibrosis: su recuento fue menor en F4 en la basal ( $P<0.0001$ ) y durante el tratamiento ( $P<0.001$ ). Dos pacientes suspendieron el Boceprevir, uno por neutropenia intensa y otro por encefalopatía hepática y en dos el Telaprevir, por reacción dermatológica grave.

### Conclusiones

Aunque los EA son importantes, sólo en una minoría de pacientes (2%) fue obligatorio suspender el tratamiento. Destaca en los pacientes con fibrosis avanzada una trombopenia marcada que se intensifica durante el tratamiento. No obstante, los efectos secundarios no condicionaron el éxito del tratamiento.