



Acta Gastroenterológica Latinoamericana

ISSN: 0300-9033

actasage@gmail.com

Sociedad Argentina de Gastroenterología
Argentina

Trabajos

Acta Gastroenterológica Latinoamericana, vol. 36, núm. 3, diciembre, 2006, pp. s14-s101

Sociedad Argentina de Gastroenterología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199323393001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

I) MÓDULO CIRROSIS

Natural History of Portal Hypertension. Impact of Etiological Treatment

Roberto de Franchis

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

The natural history of cirrhosis can be divided into a preclinical and a subsequent clinical phase. The preclinical phase is usually prolonged over several years; once clinical events occur, such as the development of ascites, encephalopathy and variceal bleeding, the remaining course of the disease is much shorter and usually fatal.

Portal hypertension plays a crucial role in the transition from the preclinical to the clinical phase of cirrhosis: it is a contributive mechanism of ascites and encephalopathy, and a direct cause of variceal bleeding and bleeding-related death.

Portal hypertension in cirrhosis is determined by an increase in both intrahepatic vascular resistance and portal venous inflow. In response to the increased portal pressure, collateral circulation develops by opening of pre-existing vascular channels and possibly by neoformation of vessels. From a clinical standpoint, esophago-gastric varices are the most important collateral vessels: they tend to increase in size with the increase of portal pressure and rupture when wall tension exceeds a critical value. Bleeding from ruptured esophago-gastric varices is the most severe complication of cirrhosis, and is the cause of death in about one third of cirrhotic patients.

The prevalence of esophageal varices in unselected cirrhotic patients ranges between 24% and 80%, with a mean of about 60%.¹ The rate of 'de novo' appearance of varices in cirrhotic patients varies between 5 and 23% per year, with an average of about 7%. None of several parameters evaluated in different studies was consistently correlated with the incidence of new varices, suggesting that no strong predictor exists.

Once varices have developed, they tend to increase in size and eventually to bleed. The rate of increase of variceal size from small to large varies between 8 and 31% per year, with an average of 12%.² The only independent predictors of the enlargement of varices identified in more than one study are the Child-Pugh class at baseline or its worsening during follow-up. Spontaneous regression of small esophageal varices can sometimes be observed, especially in alcoholic cirrhotics who abstain.

The risk of first bleeding from esophageal varices, as estimated by meta-analysis,³ is about 24% at 2 years from diagnosis. The risk of bleeding varies with size of varices: in patients with small varices it is about 7%, while it is 30% in those with medium-sized or large varices.³

Other predictors of the risk of variceal bleeding are the Child-Pugh class and the presence of "red color signs" on varices.⁴

After a variceal bleed, rebleeding is common, ranging between 30 and 40% within the first six weeks⁵ in untreated patients. The risk is maximal in the first 5 days, then declines slowly over the first 6 weeks, and becomes virtually equal to that before bleeding after the sixth week.⁶ Early rebleeding is significantly associated with the risk of death within 6 weeks.^{6,7} This suggests that its prevention should be a primary objective of therapy of the acute bleeding episode. Reported prognostic indicators of early rebleeding include low albuminaemia, gastric varices, high blood urea nitrogen, a HVP >16 mmHg and infection. Active bleeding at endoscopy has been found to be a predictor of early rebleeding by some investigators but not by others.

In untreated patients, the overall six-weeks mortality after variceal bleeding ranges between 12 and 44%. The risk of death is maximal in the first few days after the acute hemorrhage, and slowly declines over the first 6 weeks. Thereafter, the death risk becomes constant and similar to that before the bleeding episode. In treated patients, mortality from variceal bleeding has declined steadily over the past 30 years,⁸ and is now about 20% at 6 weeks from the bleeding episode.⁹ This is probably the result of the introduction of effective treatments in clinical practice.

By common consensus,¹⁰ any death within six weeks of a bleeding episode is a bleeding-related death. This includes death due to uncontrolled bleeding and death due to liver failure or multi-organ failure precipitated by the bleed.

Data on death due to uncontrolled bleeding have been recently reviewed.⁵ In 8 studies including 1488 patients, the median mortality for exsanguination was 8% and occurred within the first 2 days from admission. Knowledge of the prognostic indicators of this very early mortality could allow an effective triage of the patients and the early adoption of aggressive salvage treatment. Unfortunately, the only risk indicators identified so far that can be recorded on admission (Child-Pugh class, blood urea nitrogen or creatininemia, age, active alcohol abuse) are associated with poor liver or renal function, and thus with high operative risk. As a result, the practi-

cal value of these factors for selecting patients for early surgery or TIPS is very limited. The prognostic significance of active bleeding at endoscopy as a predictor of early death is still unsettled. Early rebleeding is probably the most important prognostic factor for the 6-week risk of death. However, this is by definition a late indicator. In summary, no reliable means exists to predict the risk of early rebleeding and death, and further studies on this matter are badly needed.

Patients who survive the 6 weeks following an episode of acute variceal hemorrhage, if left untreated, still have a high risk of rebleeding and death. In the placebo-treated or untreated control groups of trials for the prevention of rebleeding, the long-term incidence of rebleeding ranged between 32% and 84%, with a mean of 59%. Long-term mortality in these patients ranged between 4% and 78%, with a mean of 46%. Because of these dismal figures, the general consensus¹⁰ is that all patients who survive an episode of variceal bleeding must receive some effective form of treatment to prevent rebleeding. As a consequence, the practical value of prognostic factors for long-term rebleeding is limited. At any rate, Child-Pugh class B or C, variceal size, continued alcohol abuse and hepatocellular carcinoma are associated with rebleeding. Several lines of evidence, however, suggest that portal pressure might be the main determinant of rebleeding. Multivariate analysis¹¹ of patients receiving propranolol to prevent rebleeding showed that HVPG change was the only independent prognostic factor for rebleeding. As a consequence, it has been suggested that patients receiving pharmacological therapy to prevent rebleeding should be monitored with HVPG measurements to check the effect of treatment on portal pressure.¹²

References

1. Pascal JP, Calès P, Desmorat H. Natural history of esophageal varices. In Bosch J and Rodès J (eds.) Recent advances in the pathophysiology and treatment of portal hypertension. Sero Symposia review n°22; Rome, Italy 1989;127-142.
2. de Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and esophageal varices. *J Hepatol* 2003;38:361-363.
3. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacologic treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Sem Liver Dis* 1999;19:475-505.
4. North-Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.
5. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1997;11:243-256.
6. Graham D, Smith JL The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800-806.
7. Burroughs AK, Mezzanotte G, Phillips A et al. Cirrhotics with variceal haemorrhage: the importance of the time interval between admission and the start of analysis for survival and rebleeding rates. *Hepatology* 1989;9(6):801-807.
8. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Tinè F, Aragona E, Politi F, Malizia G, Puleo A, Peri V, D'Antoni A, Simonetti R, Vizzini G, Spatolatore G. Efficacy and efficiency of treatments in portal hypertension. In: de Franchis R (Editor), Portal Hypertension II, Proceedings of the second Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Blackwell Science (Oxford) 1996:159-179.
9. D'Amico G, de Franchis R Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
10. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop. Baveno, 1990. *J Hepatol* 1992;15:256-261.
11. Feu F, Garcia-Pagan J, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-1059.
12. de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *J Hepatology* 1996;25:390-394.

Profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia variceal

Luis Colombato

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

La cirrosis hepática ocasiona distorsión en la histoarquitectura hepática de tal severidad que aumenta la resistencia intravascular hepática. Este factor patogénico inicia el proceso de hipertensión portal, lo cual en términos hemodinámicos significa gradiente de presión porto-suprahepática (GPSH) >5 mmHg (límite superior normal). Al cabo de 1 a 2 décadas de silencio clínico el GPSH alcanza 8-10 mmHg, la hipertensión portal pasa a ser clínicamente significativa, hecho definido precisamente por la aparición de vasos colaterales porto-sistémicos macroscópicos (i.e., várices esófago-gástricas). La colateralización portosistémica se acompaña de vasodilatación arterial, retención de Na, aumento del gasto cardíaco y circulación hiperdinámica. El aumento del influjo esplácnico (propio de la circulación hiperdinámica) agrava a la hipertensión portal, iniciada como aumento de resistencia intravascular hepática. Cuando el GPSH es >12 mmHg la hipertensión portal alcanza el calificativo de severa, las várices esófagicas presentan gran diámetro, pared delgada, protruyen en la luz esofágica, factores que precipitan la ruptura y hemorragia. Desde el punto de vista clínico el desarrollo de hipertensión portal severa constituye un factor pronóstico crucial, determinante de complicaciones letales. En efecto, cada episodio de hemorragia variceal está gravado por una mortalidad de 30- 40%. Por ello, además del costoso despliegue terapéutico característico de la hemorragia variceal aguda se han creado estrategias terapéuticas para actuar en forma preventiva sobre las várices esófago-gástricas. Esto abarca dos escenarios posibles: Profilaxis primaria del sangrado variceal: i.e., evitar el primer sangrado variceal y Profilaxis secundaria: i.e., evitar la recidiva de sangrado en aquellos pacientes que han sobrevivido una primera hemorragia variceal.

PROFILAXIS PRIMARIA (PP)

¿A quién tratar? Se ha estimado que 40-60% de los pacientes ha desarrollado várices esófago-gástricas al momento del diagnóstico de cirrosis, por lo que la primera maniobra en PP es la endoscopia digestiva diagnóstica. El rango de opiniones es sin embargo amplio: se ha propuesto el uso de cápsula endoscópica esofágica para el diagnóstico de várices y el uso de índice plaquetas-bazo como predictor del desarrollo de várices. Lo cierto es que el tamaño variceal constituye el factor predictivo de hemorragia más importante, seguido por "signos rojos sobre várices" y la insuficiencia hepática. Por ello tienen indicación de PP (a) Todos los pacientes con várices esófagicas medianas o grandes, (b) Aquellos con várices pequeñas que presenten signos rojos, (c) Várices pequeñas con hepato-

patía avanzada, i.e., Child C. (d) Todo paciente con várices gástricas debe recibir PP fundamentada en la severidad de la hemorragia en estos casos. Respecto a várices pequeñas la falta de consenso actual para indicar PP a todos los casos depende de la existencia de estudios clínicos con resultados divergentes y al hecho de que el escaso sangrado esperable a 2 años (7%) dificulta la obtención de evidencia estadística de beneficio.

¿Qué tratamiento? Bloqueantes beta adrenérgicos (BBA) no cardiosselectivos (propranolol, nadolol o timolol) los cuales disminuyen el flujo en la vena porta y en los vasos colaterales por un doble mecanismo: reducción del gasto cardíaco + vasoconstricción del lecho vascular esplácnico.

¿Cómo se controla el tratamiento? Idealmente mediante GPSH. Está bien establecido que el ideal de efectividad es lograr GPSH <12 mmHg (umbral de seguridad) o bien reducir en un 20% el GPSH basal. En la mayoría de los casos no se cuenta con GPSH por lo que la dosis de BBA es la que logra una betabloqueo cardiovascular (55 lat./min). Los pacientes tratados tienen menor riesgo de sangrado (14 vs 30% a 2 años) y tendencia a menor mortalidad (23 vs 27%). Un 15% tiene contraindicaciones (broncoespasmo, arteriopatía periférica, diabetes insulina dependiente con hipoglucemias). La efectividad no es alcanzada en 30%. Una vez instituido el tratamiento, debe ser mantenido de por vida. En PP no hay evidencia científica acerca de la utilidad en asociar vasodilatadores (5 mononitrato de isosorbide)

La ligadura endoscópica con bandas (LEB) ha demostrado ser un tratamiento efectivo en la PP en pacientes con várices grandes. En rigor, tiene una eficacia ligeramente superior a BBA (75 vs 71%) en prevención de sangrado, pero con mortalidad semejante y a un costo muy superior. Se indica sin discusión en pacientes con contraindicaciones, mala tolerancia o ineffectividad de los BBA y se discute su aplicación en pacientes con mala adherencia a los tratamientos y controles.

Terapéuticas que no deben realizarse en PP: monoterapia con vasodilatadores (por morbilidad sin efectividad); tampoco las maniobras invasivas: escleroterapia endoscópica, TIPS y cirugía derivativa (por morbilidad asociada, i.e., desencadenar una hemorragia u otras complicaciones y ausencia de costo efectividad).

PROFILAXIS SECUNDARIA (PS)

Los excepcionales casos tratados con TIPS o cirugía derivativa en su primera hemorragia variceal en rigor no requieren maniobras de PS activas excepto el control de la

permeabilidad de la derivación portosistémica. Los restantes pacientes deben recibir PS ya que el riesgo de resangrado a 2 años es >60%, rango 52-83%, con mortalidad de 1 cada 3 pacientes en ese lapso. La PS debe iniciarse el sexto día post-hemorragia índice (al interrumpir los fármacos vasoactivos usados en la hemorragia aguda). La rapidez con la que se inicia la PS incrementa significativamente su efectividad. La primera línea de PS es farmacológica (BBA) y endoscópica (LEB).

BBA: La medición de GPSH inicial y al 1er mes es la modalidad racional ideal de control de efectividad. Lamentablemente el uso de GPSH no está extendido. El empleo de mononitrato de isosorbide tiene en PS un efecto sinérgico sobre BBA. La mediana de resangrado con BBA combinado con mononitrato de isosorbide es 33%, rango 30-42%, significativamente inferior a 50% de la monoterapia con BBA. El agregado de vasodilatadores puede ocasionar cefaleas, hipotensión, retención de Na, agravamiento de ascitis, alteración funcional renal que deben pesquisarse. Otro fármaco usado en combinación con BBA es la espironolactona.

LEB: Se debe completar la erradicación variceal mediante LEB. El esquema recomendado es de 4 sesiones separadas por 7-10 días, control y eventual re-tratamiento cada 6 meses. La LEB logra menor resangrado (20-43%), menos complicaciones y menor mortalidad que la escleroterapia. De hecho la escleroterapia no se recomienda actualmente para PS dada la existencia de una técnica superior como la LEB. El agregado de sucralfato o pantoprazol permite reducir las complicaciones de LEB: úlceras de menor tamaño y tendencia menor a sangrado post procedimiento.

El TIPS logra muy buena eficiencia en prevención de re-sangrado, pero ocasiona encefalopatía y tiene frecuente disfunción/estenosis (50-77%) al año. Debe ser ofrecido sólo a pacientes que resangran bajo tratamiento de 1ª línea completo (i.e., BB + LEB). El shunt quirúrgico debe cumplir los mismos requisitos que el TIPS, y puede inclusive priorizarse frente a TIPS en función de la experiencia quirúrgica del centro tratante, particularmente en casos Child A.

Referencias

1. García-Tsao G. Prevention and management of variceal hemorrhage. *Gastroenterology & Hepatology Annual Review* 2006;1:89-93
2. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-272.
3. Bernard B, Lebrec D et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis. A metaanalysis. *Hepatology* 1997; 25:63-70.
4. D'Amico G, García-Tsao G et al. Diagnosis of Portal Hypertension: How and When in: De Francis R: Portal Hipertensión III. Proceedings of the third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Blackwell Science inc (pubs); 2001.
5. Sarin S et al Prevalence, classification and natural history of gastric varices: long term follow-up study in 568 patients with portal hypertension. *Hepatology* 1992;16:1343-1349.
6. Gao H, Groszmann RJ et al. Changes in portal pressure are associated with the development of gastroesophageal varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2005;42 Suppl 1:235A.
7. Grace ND, García-Pagan JC et al. Primary prophylaxis for variceal bleeding. De Francis R (ed): Portal Hypertension IV. Proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Treatment (168 - 199). Blackwell Publishing Ltd., 2006.
8. Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):476-84.
9. García-Pagán JC and Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension *Nat Clin Prac Gastroenterology & Hepatology* (2005) 2, 526-535.
10. Grace ND, García-Pagan JC: Primary Prophylaxis in Portal Hypertension III. Proceedings of the third Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Blackwell Scientific
11. Imperiale T, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802-807.
12. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:347-361.
13. Lo GH, Lai KH, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32(3):461-465.
14. Minhas A y Sanyal A. Recurrent variceal bleeding despite endoscopic and medical therapy. *Gastroenterology* 2004;127:621-629.
15. Boyer TD, and Haskal ZJ. AASLD Practice Guideline: The role of transjugular portosystemic intrahepatic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:1-15.

Insuficiencia Renal en la Cirrosis

Eric Lopez Méndez

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

En el estudio de la hipertensión portal se han investigado diferentes elementos involucrados en la fisiopatología. La presión en la vena porta se incrementa, llegando a establecer un gradiente de presión portal, que representa la diferencia entre la presión portal y la presión en la vena cava inferior, este gradiente resulta de la interacción entre el flujo portal y la resistencia vascular al mismo, la relación entre estos elementos se define de acuerdo con la ley de Ohm: $P=QXR$, en donde P representa el gradiente de presión portal, Q el flujo sanguíneo dentro del sistema venoso portal y R la resistencia vascular de todo el sistema portal, por lo que de acuerdo a esta relación la presión portal podría aumentar como consecuencia de un incremento en el flujo sanguíneo portal, de la resistencia vascular o bien por el aumento de ambos.¹ A nivel intrahepático se ha demostrado uniformemente que existe una disminución en la actividad de la eNOS en el hígado cirrótico, a pesar de concentraciones normales de esta enzima. La explicación de esta actividad reducida no se conoce totalmente, sin embargo, existe una mayor interacción entre la eNOS y caveolina 1 que se encuentra sobre expresada en cirrosis y que es una proteína inhibitoria de la eNOS, además de una disminución en la interacción con calmodulina, cofactor en la síntesis de NO.² El conocimiento de la regulación de la eNOS ha abierto la posibilidad de nuevas terapias en la hipertensión portal dirigidas a incrementar los niveles de NO a nivel intrahepático y se están explorando tratamientos como la reducción de caveolina 1, administración de L-arginina, tetrahidrobiopterina y antioxidantes.³ Por otro lado, en el incremento de la resistencia intrahepática además de la disminución del óxido nítrico existen niveles circulantes elevados de sustancias vasoconstrictoras como norepinefrina, angiotensina II, vasopresina y endotelinas que al actuar sobre la matriz sinusoidal contráctil incrementan la resistencia al flujo portal agravando el síndrome de hipertensión portal.⁴ El incremento del flujo en el territorio portal es el resultado de una marcada vasodilatación arterial en el territorio esplácnico que drena hacia la vena porta y por consecuencia aumenta la presión portal. Existe en el territorio esplácnico un aumento en la producción de óxido nítrico con un aumento en la expresión de eNOS, la vasodilatación resultante condiciona además hiporeactividad a sistemas vasoconstrictores, fenómeno a considerar como parte de la fisiopatología en la hipertensión portal. El aumento crónico de flujo portal induce por estrés endotelial sobre expresión de eNOS y de esta forma explica el aumento en la producción de NO a partir de eNOS como un mecanismo de adaptación del endotelio en respuesta a un aumento de flujo esplácnico de

manera crónica en la hipertensión portal. Sin embargo, esta sobre expresión de eNOS en realidad precede y parece ser más causa que consecuencia del hiperaflujo esplácnico. Los factores identificados son la proteína HSP90 (heat shock protein) que se une a eNOS e incrementa su actividad catalítica, además varios estudios han encontrado correlación entre los niveles de endotoxinas y NO, lo que sugiere el papel de la endotoxemia en la sobreproducción de óxido nítrico. Se ha identificado que la anandamida, agonista endógeno del receptor canabinoide liberada en respuesta a la endotoxemia ejerce acciones vasodilatadoras como resultado del incremento de NO. También el factor de necrosis tumoral alfa, producido por células mononucleares en respuesta a endotoxinas se incrementa en hipertensión portal y aumenta la liberación de NO gracias a un aumento en la producción de tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor de eNOS para síntesis de NO. La corrección de la vasodilatación en territorio esplácnico ha sido por mucho tiempo el objetivo del tratamiento de la hipertensión portal. En la fisiopatología de la hipertensión portal, existe pues vasodilatación esplácnica misma que activa los sistemas vasoconstrictores: Renina-angiotensina, vasopresina y norepinefrina, lo que condiciona vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo a nivel renal en etapas avanzadas de la cirrosis.^{5,6} El síndrome hepatorenal representa el grado máximo de disfunción circulatoria en cirrosis. Estos pacientes presentan hipotensión arterial, resistencias vasculares sistémicas muy bajas con incremento de la actividad plasmática de renina, norepinefrina, hormona antidiurética y vasoconstricción en territorios arteriales no espláncnicos, de manera importante en los riñones.⁷ Se sabe que la perfusión renal en los pacientes con cirrosis y ascitis sin azoemia se mantiene en límites normales debido a que varios sistemas vasodilatadores antagonizan el efecto vasoconstrictor, estos sistemas vasodilatadores renales son prostaglandinas, óxido nítrico y péptidos natriuréticos.⁸ De manera clásica se han descrito dos tipos de síndrome hepatorenal, el tipo I de curso más agresivo con un deterioro rápido y progresivo de la función renal y el tipo II caracterizado por una reducción moderada y "estable" de la función renal. Existen criterios establecidos para el diagnóstico de síndrome hepatorenal⁹ que consisten en elevación de creatinina > 1.5 mg/dl ó depuración de creatinina de 24 hs < 40 ml/min en ausencia de shock, infección o nefrotóxicos y no respuesta con expansión de la volemia, excluyendo enfermedad renal intrínseca. Aunque estas condiciones deberán excluirse resulta que las infecciones o la hipovolemia son los factores que desencadenan el síndrome hepatorenal. De manera interesante resulta saber que

no toda elevación de creatinina es igual a síndrome hepatorenal, pues en la mayoría de los casos esta elevación es secundaria a condiciones descritas que desaparecen al corregir la infección o la hipovolemia y sólo en la minoría del los casos corresponde a un verdadero síndrome hepatorenal. El trasplante hepático es actualmente el tratamiento más efectivo para esta condición al corregir la disfunción circulatoria de la hipertensión portal asociada. En relación al tratamiento médico, siendo la vasodilatación esplácnica la causa de toda la disfunción circulatoria resultaría útil el empleo de vasoconstrictores espláncnicos para revertir el proceso de vasoconstricción renal.¹⁰⁻¹² Estudios recientes con número pequeño de pacientes han demostrado que la administración de vasoconstrictores $\pm$ albúmina (terlipresina, noradrenalina, midodrina) mejoran la función renal en 2/3 de los pacientes con una incidencia $< 10\%$ de efectos secundarios.¹³⁻¹⁷ Aunque no existen estudios clínicos controlados, los resultados son sorprendentes al mejorar y revertir, aunque temporalmente, el síndrome hepatorenal pero sin lograr normalización de la función renal lo que traduce solamente la persistencia de la disfunción circulatoria, situación que puede resolverse con la colocación de una derivación transyugular intrahepática porto sistémica.¹⁸ Esto permitirá una mejoría y estabilización más prolongada de la función renal. Por lo que el tratamiento actual del síndrome hepatorenal está dirigido a la prevención: Evitando mayor descompensación circulatoria a la ya existente (administración de albúmina en paracentesis de gran volumen y en el caso de peritonitis bacteriana espontánea y quizás en cualquier infección asociada a cirrosis). Una vez instalado el síndrome hepatorenal la administración de vasoconstrictores (terlipresina) más albúmina es el tratamiento estándar.

Referencias

- 1 Bosch J, García Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2000; 32 (1):141-56.
- 2 Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999; 117: 1222-1228.
- 3 Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478-491.
- 4 Bhathal PS, Grossman RJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *Journal of Hepatology* 1985; 1: 325-9.
- 5 Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arteriolar vasodilatation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
- 6 Martin PY, Ginés P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339: 533-41.
- 7 Ginés P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-1827.
- 8 Ros J, Claria J, Jimenez W, Bosch-Marce M, Angelini P, Arroyo V, et al. Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:915-20.
- 9 Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164.
- 10 Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;271:1121-1125.
- 11 Kew MC, Brunt PW, Varma RR, Hourigan KJ, Williams HS, Sherlock S. Renal and Intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Lancet* 1971;2:504-510.
- 12 Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2002;36:315-320.
- 13 Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Gistra E, Durand F, Valla D, et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998;29:565-70.
- 14 Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-930.
- 15 Ortega R, Ginés P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome. Results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
- 16 Angelini P, Volpin R, Gerunda G, Braghiro R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-1697.
- 17 Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-380.
- 18 Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.

Encefalopatia hepática - Atualização terapêutica

Edna Strauss

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

Resumo

A encefalopatia hepática (EH), síndrome com sintomas neurológicos/mentais, secundária a hepatopatia, é potencialmente reversível, desde que diagnosticada precocemente e corretamente tratada. Embora ainda seja polêmica a fisiopatologia da encefalopatia hepática, a amônia é considerada o principal agente da intoxicação cerebral. O diagnóstico clínico de EH é dependente da experiência do observador para caracterizar as diferentes fases, desde o grau I com desorientação, passando para letargia, semi-estupor até o coma hepático. Dentre os principais fatores precipitantes da EH, os mais graves são a hemorragia digestiva e as infecções bacterianas. O tratamento dos fatores precipitantes pode reverter o quadro de EH, sem qualquer medicação específica. Casos de pré-coma ou coma hepático merecem cuidados intensivos em unidades especializadas. Alguns medicamentos como neomicina, antibióticos orais pouco absorvíveis e mais recentemente a rifaximina, dirigidos aos intestinos, visam reduzir a absorção da amônia e aumentar sua eliminação. A lactulose, lactitol e outros dissacarídeos não degradáveis produzem acidificação dos colons, diminuindo produção e absorção de amônia. Embora amplamente utilizados, sua eficácia vem sendo questionada em estudos bem conduzidos. Antagonistas benzodiazepínicos, assim como solução enriquecida com aminoácidos ramificados são tentativas terapêuticas de eficácia pouco evidente. Novas alternativas terapêuticas visam melhorar a metabolização da amônia em nível hepático.

Palavras-chave:

Hepatopatia crônica, encefalopatia hepática, coma hepático, amônia, tratamento, cirrose

Introdução

A encefalopatia hepática (EH) é uma síndrome com sintomas neurológicos e mentais, apresentado-se em diferentes graus de gravidade, sempre secundária a enfermidade hepática e frequentemente associada com hipertensão portal. Por ser um transtorno metabólico a EH é potencialmente reversível, desde que diagnosticada precocemente e corretamente tratada.

Atualmente aceita-se a classificação da Encefalopatia Hepática em 3 tipos, com sub-divisões no tipo C, o mais freqüente.⁵² Tipo A: Encefalopatia associada com Falência Hepática Aguda; Tipo B: Encefalopatia associada com "Bypass" porto-sistêmico e Tipo C: Encefalopatia associada com Cirrose e Hipertensão Portal. A encefalopatia as-

sociada à Cirrose (tipo C) pode apresentar-se em diferentes formas clínicas: EH esporádica (precipitada, espontânea e recorrente); EH persistente (leve, grave, tratamento-dependente) e EH Mínima. O termo encefalopatia mínima compreende manifestações pré-clínicas, que exigem métodos especiais de diagnóstico, devendo substituir terminologia anteriormente utilizada como encefalopatia latente ou sub-clínica.

A intoxicação cerebral com encefalopatia é resultante da não metabolização hepática de substâncias nitrogenadas procedentes geralmente dos intestinos. Isto pode ser devido tanto ao desvio do sangue portal, pela circulação colateral intra ou extra-hepática ou simplesmente pela ausência de capacidade metabólica causada por insuficiência hepatocelular. Embora ainda seja polêmica a fisiopatologia da encefalopatia hepática, a amônia é considerada o principal agente da intoxicação cerebral, cujas alterações metabólicas em relação ao normal estão discriminadas na figura 5 e que levam ao aumento de volume dos astrocitos, único marcador morfológico da encefalopatia. A amônia é produzida principalmente nos intestinos, mas também nos rins, devendo ser metabolizada para ureia ou glutamina, no fígado ou ainda cérebro e músculos.

Várias outras substâncias foram descritas e diferentes teorias têm sido aventadas para explicar as alterações metabólicas da encefalopatia hepática, mas aceita-se atualmente que a amônia em excesso, particularmente em nível cerebral, é a principal causadora da síndrome.⁵³

O diagnóstico clínico de EH é relativamente fácil, porém subjetivo, dependente da experiência do observador para caracterizar as diferentes fases, desde o grau I com desorientação, passando para letargia, semi-estupor até o coma hepático. Dentre os principais fatores precipitantes da encefalopatia hepática estão a hemorragia digestiva e as infecções bacterianas, que se destacam como os mais graves. A detecção e a adequada conduta terapêutica, variável segundo o fator precipitante, é de fundamental importância para a recuperação do paciente. Fatores precipitantes usuais em cirróticos podem ser a obstipação intestinal e a desidratação ou desequilíbrio hidro-eletrolítico causado pelo uso de diuréticos. A remoção desses fatores, em ambiente hospitalar, pode reverter o quadro de Encefalopatia, sem qualquer medicação específica.⁵⁴

Terapêuticas Gerais e Específicas

As medidas gerais a serem tomadas em graus de 1 a 4 da encefalopatia vão desde cuidados com a dieta, restrição proteica, dando preferência a proteínas vegetais ou ami-

noácidos de cadeia ramificada e lavagem intestinal, concomitante ao diagnóstico e tratamento de eventuais fatores precipitantes. Nos casos de pré-coma ou coma os pacientes merecem cuidados intensivos em unidades especializadas, com atenção para a profilaxia das infecções, cuidados com vias aéreas e prevenção do edema cerebral.

Para o tratamento específico da encefalopatia hepática propriamente dita é interessante observar que houve, ao longo do tempo, abordagens dirigidas especificamente a determinados órgãos. A partir da metade do século passado surgiram medicamentos para impedir que o excesso de amônia e/ou substâncias nitrogenadas produzidas nos intestinos chegasse ao cérebro. A seguir, algumas condutas passaram a visar o metabolismo cerebral propriamente dito e mais recentemente surgem condutas ou medicamentos dirigidos ao fígado.

Os objetivos dos medicamentos dirigidos aos intestinos são de reduzir o substrato amoniogênico intestinal, inibindo a produção de amônia e/ou reduzindo sua absorção e aumentando sua eliminação. O sulfato de neomicina e posteriormente outros antibióticos orais pouco absorvíveis passaram a ser utilizados na prática clínica, com a intenção de esterilizar os colons impedindo a formação de amônia e/ou produtos nitrogenados, tendo sido o tratamento padrão da HE por mais de 40 anos. Cápsulas com sulfato de neomicina (500mg) podem ser encontradas em farmácias de manipulação. A dose indicada é de 4 a 6 g/dia, ou seja 1g V.O. a cada 4 ou 6 horas, durante o episódio de encefalopatia. Assim que o paciente melhora a dose deve ser diminuída gradativamente, 2 gramas a cada dois dias até sua completa retirada.

Em casos crônicos, que necessitem de tratamentos prolongados não se indica o uso de neomicina devido efeitos colaterais importantes, como nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade. A associação de neomicina com lactulose não aumenta a eficácia do tratamento. A falta de sinergismo deve-se ao fato de a neomicina necessitar de pH alcalino ($\text{pH} > 8$) e a lactulose acidificar o colon para $\text{pH} < 6$. Existem apenas dois estudos na literatura comparando neomicina com placebo, não sendo encontradas diferenças significativas.⁵⁴ Mais recentemente, a rifaximina - antibiótico sintético relacionado à rifamicina - com baixa absorção sistêmica e ampla atividade anti-microbiana tem sido indicada por sua eficácia, superior ao uso de dissacarídeos, como o lactitol. (Mas A - 4)

Com a introdução da lactulose, nos anos 70, os dissacarídeos não degradáveis pelas enzimas digestivas como também o lactitol e a própria lactose em indivíduos lactase-deficientes, passaram a ser indicados no tratamento da encefalopatia hepática, tanto por via oral como em enemas. Promoviam acidificação dos colons - teoricamente com menor produção/absorção de amônia. A lactulose é um xarope de sabor adocicado, estando indicado utilizar 15ml duas a quatro vezes ao dia, verificando seu efeito sobre a função intestinal. Deve-se aumentar ou diminuir a dose para alcançar a meta de duas evacuações ao dia. A lactulose pode dar efeitos colaterais como aversão

ao sabor, anorexia, vômitos e dores abdominais ou ainda diarreia e ardência retal. Ela deve ser evitada em pacientes com diabetes mellitus. Em metanálise recente, do grupo Cochrane, sobre a eficácia da lactulose, esta não ficou comprovada, por estudos bem controlados.⁵⁵

Entre as substâncias com ação no metabolismo cerebral, utilizada com sucesso em casos específicos, estão os antagonistas benzodiazepínicos, especificamente o flumazenil. Nas intoxicações medicamentosas por benzodiazepínicos ou em casos mais graves de encefalopatia grau IV, sua ação permite a recuperação da consciência em 30 a 50% dos casos, mas este efeito pode ser transitório. Aceita-se que a ação de produtos endógenos, com características de atividade benzodiazepínica, é inibida pelo medicamento, justificando eventual efeito benéfico em pacientes que não ingeriram derivados benzodiazepínicos.

O desbalanceamento entre aminoácidos essenciais, com excesso dos aromáticos e carência daqueles de cadeia ramificada produz, em nível cerebral, a formação de falsos neurotransmissores. Este fato induziu, no final dos anos 70, a adoção de nova terapêutica para encefalopatia hepática com uma solução enriquecida com aminoácidos de cadeia ramificada. Os estudos randomizados comparativos não confirmaram sucesso terapêutico, embora em nosso trabalho a remissão completa da HE foi atingida mais rapidamente no grupo que recebeu aminoácidos de cadeia ramificada.⁵⁶ Atualmente, a suplementação da dieta com esse tipo de aminoácidos à longo prazo tem se mostrado eficaz em diminuir as complicações da cirrose e melhorar o estado nutricional. (Charlton M,9)

Na busca de novas alternativas terapêuticas, chegamos a substâncias que procuram melhorar a metabolização da amônia em nível hepático - quer pela suplementação de níveis baixos de zinco ou pela administração de 2 aminoácidos, a L-Ornitina e L-Aspartato (LOLA). Enquanto o primeiro aminoácido é substrato em nível de hepatócitos periportais na metabolização de amônia em ureia no ciclo de Krebs, tanto L-Ornitina como L-Aspartato atuam ainda em hepatócitos perivenulares transformando amônia em glutamina.⁵⁷ Em alguns estudos clínicos controlados, além da diminuição dos níveis séricos de amônia, houve melhora mais significativa no grupo tratado em relação ao placebo. Aguardamos pesquisa nacional em andamento para confirmar eficácia deste novo medicamento.

Finalmente, o transplante hepático é certamente o tratamento definitivo não apenas para a encefalopatia, mas fundamentalmente para a doença de base, geralmente cirrose. Assim, todos os pacientes que se recuperam de encefalopatia hepática devem ser avaliados para entrar em lista de transplante hepático.

Referências

- 1 Strauss E Diagnóstico diferencial das icterícias. *Prat. Hospitalar* 1988;3:17-21.
- 2 Gayotto LCC, Mello ES, Strauss E IN: Gayotto

- LCC, Alves VAF eds. Doenças do Fígado e Vias Biliares. São Paulo; Ed. Atheneu, 2001 cap.63 p. 753-61
- 4 Strauss E, Ribeiro MF: Hipertensão Porta. In: Paula Castro L, Vaz Coelho LG, ed. Gastroenterologia. Volume 2. Belo Horizonte: Medsi, 2003;342-376.
- 5 Ludwig D, Schwarting K, Korbel CM, Bruning A, Schiefer B, Stange EF. The postprandial portal flow is related to the severity of portal hypertension and liver cirrhosis. *J Hepatol* 1998;28:631-638.
- 6 Strauss E: Hipertensão Portal: clínica e diagnóstico. In: Gayotto LCC, Alves VAF, eds. Doenças do Fígado e Vias Biliares. São Paulo: Atheneu, 2001;611-628.
- 12 Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis* 2001;21:337-349.
- 14 Groszmann R: Mechanisms of portal hypertension: collateral formation and rupture. In: Arroyo V, Bosch J, Rodes J, eds. Physiopathology and treatment of liver disease. Barcelona: Masson SA, 1995;3-8.
- 20 Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2002;1:72-79.
- 23 Cardenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol* 2003;2:23-29.
- 24 Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-1468.
- 25 Raia S, da Silva LC, Gayotto LC, Forster SC, Fukushima J, Strauss E. Portal hypertension in schistosomiasis: a long-term follow-up of a randomized trial comparing three types of surgery. *Hepatology* 1994; 20:398-403.
- 27 Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.
- 29 Strauss E: Gastropatia da Hipertensão Portal. In: Mincis M, ed. Gastroenterologia e Hepatologia. Diagnóstico e tratamento. 3rd ed. São Paulo: Lemos Ed., 2002;323-330.
- 31 Ferguson JW, Tripathi D, Hayes PC. Review article: the management of acute variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:253-262.
- 35 Lebrec D. A discussion of how terlipressin limits mortality in cases of bleeding oesophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:549-552.
- 36 de Franchis R. Somatostatin, somatostatin analogues and other vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2004;36 Suppl 1:S93-100.
- 38 D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:349-360.
- 41 Van Stiegmann G. Update of endoscopic band ligation therapy for treatment of esophageal varices. *Endoscopy* 2003;35: S5-8.
- 42 Orozco H, Mercado MA, Chan C, Ramos-Gallard G, Galvez-Trevino R, Salgado-Nesme N, Cisneros De-ajuria R, et al. Current role of surgery for the treatment of portal hypertension. *Ann Hepatol* 2002; 1:175-178.
- 44 Rossle M, Grandt D. TIPS: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:99-123.
- 47 Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997;25:63-70.
- 49 Merkel C. Nonselective beta-blockers plus nitrates in portal hypertension: an open question. *Hepatology* 2003; 37:1254-1256.
- 52 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716-721.
- 54 Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, de Sa MF. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542-545.
- 57 Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:453-462.

Manejo de la hipertensión portal en la era del trasplante hepático

Martín Palavecino, Diego Fernández, Eduardo de Santibañes.

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

Introducción

La vena porta es el principal drenaje venoso de la circulación esplácnica, formándose por la confluencia de la vena mesentérica superior, la vena esplénica y la vena mesentérica inferior. Así también es la fuente del mayor flujo sanguíneo al hígado.

La presión portal normal es menor a 10 mmHg y en situaciones de hipertensión portal, puede llegar hasta valores de 50 mmHg aunque habitualmente no excede los 30 mmHg ya que a esta presión, el flujo portal es desviado a través de circulación colateral hacia la circulación sistémica (a través de la vena umbilical, venas de Retzius en el retroperitoneo, plexos hemorroidales y la vena coronaria).

Fisiopatología

La hipertensión portal es la resultante del aumento de la resistencia al flujo sanguíneo que puede ser secundario a causas presinusoidales extrahepáticas (trombosis portal, esplénica o difusa), presinusoidales intrahepáticas (esquistosomiasis, fibrosis hepática, hipertensión portal idiopática), sinusoidales (cirrosis alcohólica, cirrosis biliar primaria o secundaria, cirrosis viral) o postsinusoidales (síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva, pericarditis constrictiva). Los pacientes cirróticos, desarrollan circulación portal aumentada debido a cambios circulatorios complejos no del todo conocidos. Múltiples sustancias tales como el óxido nítrico, glucagón y péptido intestinal vasoactivo tienen un rol fundamental en el desarrollo de la hipertensión portal.

Obedeciendo a la ley de Ohms: $P = Q \times R$, en donde P es la presión portal, E es el flujo y R es la resistencia. Luego, a aumento de la resistencia se obtiene un aumento de la presión portal.

Diagnóstico

La hipertensión portal debe sospecharse en cualquier paciente con una hepatopatía crónica acompañada de esplenomegalia, ascitis y circulación colateral (manifestado por spiders a nivel abdominal). A nivel del laboratorio podemos encontrar signos de hiperesplenismo (leucopenia y trombocitopenia). A nivel endoscópico podemos encontrar várices esofágicas o gástricas y gastropatía portal hipertensiva.

El sangrado variceal puede ser la primera manifestación de hipertensión portal. Esta complicación requiere de un enfoque multidisciplinario para el tratamiento del paciente.

En los pacientes con cirrosis, se utiliza el Score de Child-Pugh para determinar la gravedad de la enfermedad hepática y así determinar cuál es el mejor tratamiento

para las complicaciones.

Tratamiento médico

Screening: los pacientes cirróticos, deben ser controlados con endoscopías cada 2 ó 3 años. En el momento en que se diagnostican las várices, para evitar el sangrado, debe comenzarse con la profilaxis primaria.

Profilaxis primaria: según las características endoscópicas de las várices, se pueden categorizar en dos tipos de paciente:

- Riesgo bajo de sangrado: seguimiento anual con endoscopia.
- Riesgo alto de sangrado: tratamiento con _bloqueantes y ligadura de várices con bandas elásticas.

Profilaxis secundaria: una vez que se presenta el sangrado hay que evitar el resangrado, mediante bloqueantes y ligadura de várices con bandas elásticas y en pacientes no respondedores considerar el uso de nitratos. Si se torna difícil el manejo para evitar el resangrado, hay que considerar tratamientos más agresivos.

Tratamiento inicial

Lo principal es el control del compromiso hemodinámico del paciente. Accesos venosos adecuados, instilación de coloides y cristaloides, hemoderivados, drogas vasoactivas, etc; serán de vital importancia para el cuidado inicial del paciente con sangrado variceal.

La endoscopia de urgencia es mandataria para el tratamiento del sangrado. La escleroterapia y/o ligadura serán utilizadas según el endoscopista considere necesario. Si el tratamiento es adecuado, se debe seguir con el control del paciente. Si no se logra detener el sangrado, se deberá evaluar la colocación de un balón de Sengstaken-Blake-more.

Si hay recurrencia del sangrado, se deberá tratar nuevamente por endoscopia y si esto no brinda una solución, se deberá considerar un tratamiento más agresivo.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico buscará bajar la presión en el circuito portal. La técnica básica consiste en crear un shunt entre la circulación portal y la sistémica, ya sea por medio mínimamente invasivo (TIPS) o mediante cirugía convencional.

TIPS:

Consiste en la colocación por vía percutánea de un stent entre una rama de la vena suprahepática derecha y una rama de la vena porta derecha.

Mediante punción se coloca un alambre guía en la ve-

na yugular interna y se introduce bajo radioscopia en la vena suprahepática derecha. Se avanza una aguja a través del alambre guía y se punza una rama de la porta derecha. Se dilata el trayecto y se coloca un stent autoexpansible.

Las ventajas de este método son la rápida descompresión de la circulación portal, sumado a todas las ventajas de la cirugía invasiva mínima (menor agresividad, menor dolor, rápida recuperación, anestesia local, etc). Las desventajas son la tasa de fracaso, la estenosis y la trombosis del shunt a relativo corto plazo. Por lo tanto son de especial utilidad en aquellos pacientes en lista de espera para trasplante hepático.

Shunts totales:

El flujo portal total es derivado hacia la circulación sistémica. La ventaja de estos procedimientos es la alta tasa de disminución del sangrado variceal. Como contrapartida, la inversión del flujo hepático o la falta de flujo (dependiendo del shunt), provocan niveles de hasta 50% de encefalopatía.

Existen 3 tipos de shunts totales:

- Shunt porto-cava término-lateral: consiste en la transección de la vena porta y la anastomosis término-lateral entre ésta y la vena cava inferior infra-hepática. El hígado queda sin flujo portal. Figura 1

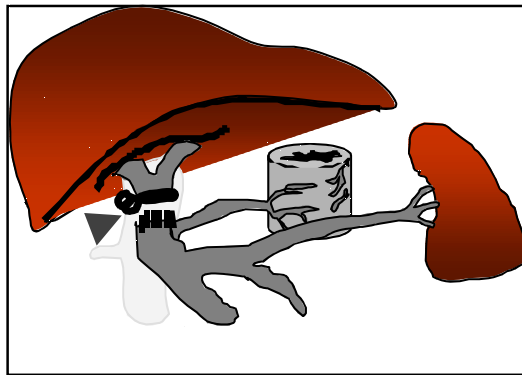


Figura 1. Shunt término lateral

- Shunt porto-cava latero-lateral: acá la vena porta no es seccionada, por lo que el flujo se torna hepatófugo. Figura 2

- Shunt porto-cava en "H": mediante una prótesis de 16 mm de politetrafluoroetileno (PTFE), se realiza un puente entre la vena cava y la vena porta. Figura 3

Shunts parciales:

Este procedimiento consiste en una cirugía similar al shunt porto-cava en "H", sólo que en lugar de usar una prótesis de 16 mm, se utiliza una de 8 mm. Mediante esta cirugía, se logra bajar la presión a valores casi normales, sin flujo hepatófugo por lo que se evita el sangrado variceal sin ocasionar encefalopatía.

Shunts selectivos:

El flujo portal es derivado parcialmente hacia la circulación sistémica. Este procedimiento tiene un menor índice de encefalopatía debido a que no interrumpe el flujo portal (encefalopatía menor al 10%).

Esta cirugía (llamada operación de Warren), consiste en la anastomosis de la vena esplénica distal en forma término-lateral con la vena renal izquierda. También se deben ligar la vena coronaria estomáquica, los vasos cortos y la circulación colateral que el cirujano advierta durante el procedimiento. Este procedimiento parece ser efectivo en paciente con cirrosis de etiología no-alcohólica. Figura 4



Figura 3. Shunt en "H".

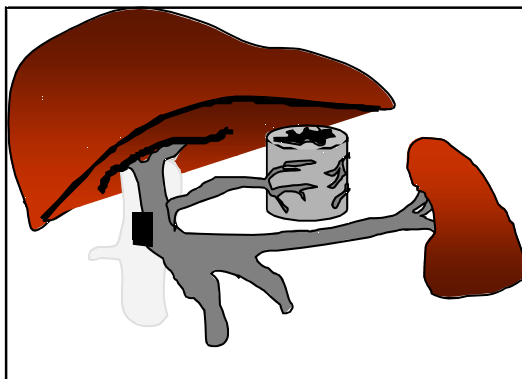


Figura 2. Shunt latero-lateral



Figura 4. Operación de Warren.

Los pacientes con shunts dificultan técnicamente el trasplante, por lo que la técnica a emplear debe ser cuidadosamente evaluada por el cirujano teniendo en cuenta la posibilidad de necesitar un trasplante ulterior.

Trasplante hepático:

El trasplante hepático es el tratamiento de elección de la enfermedad hepática terminal. En pacientes con cirrosis e hipertensión portal, el trasplante restituye la circulación portal normal, por lo tanto constituye la terapéutica ideal para solucionar ambos problemas.

Ya en el año 1988, Iwatsuki comparó los resultados del trasplante en pacientes Child C con sangrado variceal versus pacientes sometidos a tratamientos endoscópicos o mediante shunts, y la diferencia en mortalidad fue ostensiblemente mejor en pacientes transplantados (71% vs. 17-35% a 5 años).

Sin embargo, la desproporción existente entre la lista de espera y la cantidad de donantes determina la existencia de una mortalidad de hasta 30% en lista de espera. La ampliación en los criterios de selección de donantes (donantes marginales), el trasplante con donante vivo relacionado, las técnicas de split y dominó posibilitan mejorar el número de pacientes cirróticos con hipertensión que llegan al trasplante.

La selección de pacientes y el momento en el cual el paciente debe entrar en lista son cruciales para mejorar la supervivencia. Es importante recalcar que el trasplante no es el tratamiento de la hipertensión portal por sí solo, sino que debe estar asociado a disfunción hepática. Por lo tanto los pacientes con hipertensión portal y hepatopatía Child C son candidatos a trasplante. En algunos pacientes con valores de laboratorio aceptables, pero con síntomas que alteran ostensiblemente su calidad de vida, se deben tomar ciertas consideraciones especiales.

Las desventajas del trasplante hepático también deben ser consideradas a la hora de la toma de decisión. La inmunosupresión a largo plazo, la alta morbilidad, como así también los factores psicológicos deben ser tenidos en cuenta.

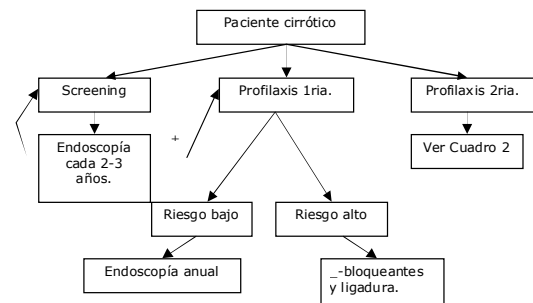
Aquellos pacientes con shunts previos constituyen una dificultad técnica para el cirujano. La operación de Warren, es según la bibliografía, el shunt que ofrece menos dificultad a la hora del trasplante ya que en su confección, no es necesaria la disección del pedículo hepático. Por lo tanto es importante considerar la funcionalidad hepática al momento de elegir un tratamiento para la hipertensión portal. Cuadro 3

Otros: Existen otros procedimientos para control de las manifestaciones de la hipertensión portal, pero que con la mejora en los tratamientos actuales han quedado casi en el desuso (devascularización esofágica, esplenectomía, shunts peritoneo-venosos, etc.)

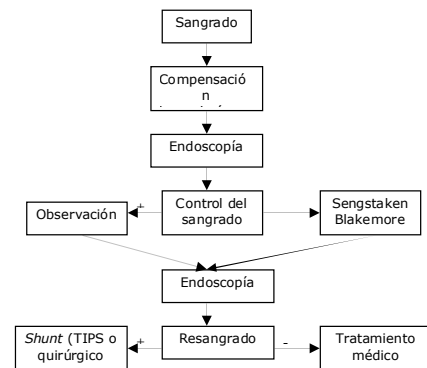
Conclusión

La hipertensión portal constituye un desafío terapéutico para la medicina, en la cual debe interactuar un grupo

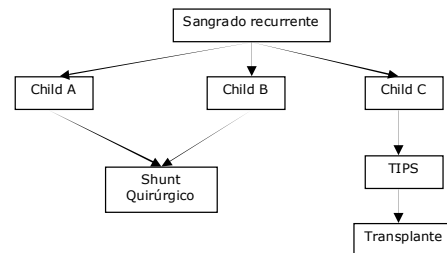
multidisciplinario de profesionales (hepatólogos, cirujanos, endoscopistas, radiólogos intervencionistas, terapeutas, etc). El algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión portal que proponemos es el siguiente:



Cuadro 1. Algoritmo de manejo del paciente cirrótico.



Cuadro 2. Manejo del sangrado agudo.



Cuadro 3. Tratamiento del sangrado recurrente.

Referencias

- Collins JC, Sarfeh J. Surgical Management of Portal Hypertension. West J Med 1995;162:527-535.
- Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, Patch DW, Burroughs AK. Management of portal hypertension. Postgrad Med J 2004;80:634-614.

- Lubel JS, Angus PW. Modern Management of Portal Hypertension. *Intern Med J* 2005;35:45-49.
- Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal Splenorenal Shunt Versus Transjugular Intrahepatic Portal Systematic Shunt for Variceal Bleeding: A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2006;130:1643-1651.
- Sudan D, Shaw B. The Role of Liver Transplantation in the Management of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis.* 1997 May; 1 (1):115-20, xii. Review.
- Hillert C, Fischer L, Broering D, Rogiers X. Liver Transplantation in Patients with Liver Cirrhosis and Esophageal Bleeding. *Langenbeck Arch Surg* 2003;388:150-154.
- Wright A, Rikkers L. Current Management of Portal Hypertension. *J Gastrointest Surg* 2005;9:992-1005.
- Boyer T, Haskal Z. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Management of Portal Hypertension. *Hepatology* 2005;41:386-400.

II) MÓDULO COLESTASIS

Formas colestásicas de las hepatopatías agudas y crónicas clásicamente no colestásicas en el adulto

Juan Antonio Sordá

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

La colestasis es el resultado de un defecto en la formación, secreción o eliminación de la bilis al intestino produciendo una elevación en los niveles de fosfatasa alcalina y gamma glutamiltranspeptidasa. A ello pueden agregarse o no las manifestaciones clínicas características como el prurito y la ictericia. La localización anatómica del defecto puede comprometer a cualquier sector que se extienda desde el citoplasma hepatocelular hasta la papila duodenal. Se adoptó arbitrariamente el tiempo de 6 meses para dividirlos en agudas o crónicas.^{1,2}

La mayoría de los pacientes adultos que se presentan con características clínicas de colestasis crónica padecen de cirrosis biliar primaria (CBP) o de colangitis esclerosante primaria (CEP). No obstante, un pequeño pero significativo número de pacientes, no muestran las manifestaciones clínicas y bioquímicas de estas enfermedades. En algunos de ellos etiologías específicas pueden ser identificadas, así como drogas productoras de colestasis o hepatitis virales, mientras que en otros la causa no puede ser determinada.

Las hepatitis virales agudas de presentación comúnmente no colestásicas pueden adoptar una forma colestásica en situaciones clínicas especiales. La colestasis es frecuentemente observada en las hepatitis virales agudas, constituyendo en algunas ocasiones la característica dominante de la enfermedad, y resultaría principalmente de una alteración en la secreción biliar y de la pérdida de la capacidad contráctil del hepatocito. La forma clínica colestásica ha sido principalmente identificada en la hepatitis por el HAV la cual se caracteriza por un curso más prolongado, menos frecuentemente por el HVB y excepcionalmente por el HCV.³

Por otra parte, algunas hepatopatías crónicas ya sean éstas virales o autoinmunes, habitualmente no colestásicas, pueden evolucionar con un patrón colestásico.

En la hepatitis crónica por el HCV se han identificado partículas virales en las células del epitelio biliar.⁴ Las lesiones de los conductos biliares no son específicas de la enfermedad y los porcentajes hallados han mostrado amplias variaciones dependiendo de cuales fueron los criterios histológicos considerados.⁵ Como características del daño de los conductos biliares han sido descriptas tumefacción, vacuolización, irregularidad nuclear y estratificación de las células epiteliales. Habitualmente estas lesiones se encuentran restringidas a un pequeño número de conductos biliares interlobulares, aunque al igual a lo observado con las enfermedades colestásicas crónicas clásicas, puede existir en una primera etapa proliferación ductular y finalmente un síndrome ductopénico.^{4,6} La presencia de prurito es menor al 5% y habitualmente se observa cuando están presentes estas características histológicas.⁷ Se ha relacionado la ductopenia con el estadio de la enfermedad⁸ y se ha observado una mayor prevalencia de daño de los conductos biliares en pacientes con fibrosis avanzada y en aquellos que muestran evidencias bioquímicas de colestasis.^{7,8} También ha sido descripta una mayor asociación con el genotipo 1b y 3a,⁹ y con el infiltrado linfocitario portal.¹⁰ Existen controversias si estos cambios pueden impactar sobre el curso natural de la enfermedad. Las manifestaciones colestásicas de la hepatitis crónica HBV y HCV son muy poco frecuentes en el contexto del paciente inmunocompetente y cuando están presentes debería descartarse alguna otra condición asociada. En cambio pueden observarse severas formas colestásicas en

los pacientes inmunocomprometidos. Es reconocida la descompensación de la hepatitis crónica HBV en pacientes que han recibido quimioterapia. Estos pacientes pueden desarrollar una falla hepática fulminante o una hepatitis colestásica fibrosante (HCF).^{11,12} La HCF es una forma severa y progresiva de disfunción hepática originalmente descrita en la recurrencia de la infección por el HBV luego del trasplante hepático.¹³ Se manifiesta clínicamente por ictericia y falla hepática rápidamente progresiva. Histológicamente se caracteriza por balonización de los hepatocitos, colestasis, mínima inflamación y extensa fibrosis periportal. Basado sobre la presencia de elevados niveles de replicación viral y escasa inflamación, este síndrome relacionado inicialmente con el HBV parecería estar vinculado con un efecto viral citopático directo.¹⁴ Similar cuadro clínico también fue descrito, aunque con menor frecuencia, con la recurrencia del HCV en el hígado trasplantado^{15,16} y al igual que con el HBV estos pacientes cursan con elevados niveles de viremia. También ha sido observado asociado con el trasplante renal^{17,18} y de médula ósea, o secundariamente a cualquier otra causa que ocasione una inmunodepresión severa, como en los coinfectados HIV-HBV¹⁹ y HIV-HCV.²⁰ En la coinfección HIV-HCV la relación entre los niveles de viremia y la presencia de este síndrome es menos consistente que lo observado con los pacientes trasplantados.²⁰

En los trasplantados renales infectados con el HCV o el HBV la ocurrencia del síndrome ductopénico se desarrolla habitualmente en asociación con elevados niveles de viremia. En algunos pacientes se ha observado desaparición de la colestasis una vez que la inmunosupresión fue suspendida sugiriendo con ello un probable efecto viral citopático.²¹ La hepatitis colestásica acompañada de fibrosis difusa también ha sido descrita en trasplantados renales en ausencia de infección por el HBV o el HCV sugiriendo que otros virus, como el CMV o drogas inmunosupresoras, pueden estar comprometidos en la etiología de esta enfermedad.²²

El tropismo de la familia de los virus herpes humanos no se restringe al hígado y causan habitualmente, en pacientes inmunocompetentes, una hepatitis aguda limitada. En la infección por el virus Epstein-Barr (EBV) el cuadro clínico es generalmente leve, asintomático y suele resolverse espontáneamente. En muy raras instancias la hepatitis por EBV puede desencadenar una falla hepática, la cual suele estar asociada con estados de inmunodepresión.^{23,24} En la infección primaria por el EVB la colestasis ha sido descrita entre un 5 a un 8%²⁵ y su presencia puede constituir un verdadero dilema diagnóstico en especial cuando el cuadro histológico evoluciona hacia un síndrome ductopénico.²⁶ Similar a la infección por el EBV los cuadros clínicos más severos de hepatitis por infección con CMV se producen en individuos con inmunodepresión. No obstante, en algunos casos aislados de primoinfección en pacientes inmunocompetentes han sido observadas formas clínicas colestásicas.^{27,28} La hepatitis por herpes simple (HSV) puede adoptar variantes clínicas seve-

ras²⁹ especialmente en pacientes con inmunodeficiencia y en el embarazo,³⁰ sin embargo una forma colestásica no ha sido identificada.

Una de las características de las hepatitis autoinmunes (HA) es la ausencia de colestasis. Algunas formas atípicas de la enfermedad han sido descritas como aquellas con lesión de los conductos biliares, presencia de anticuerpos antimitocondriales o ausencia de autoanticuerpos (FAN y AML), denominadas también seronegativas o criptogénicas. La colangitis destructiva y ductopenia pueden estar presentes hasta en un 20% de los pacientes que cumplen con los criterios internacionales, ya sea probable o definitivo, para establecer el diagnóstico de la enfermedad. El término HA colestásica ha sido empleado para definir aproximadamente a un 10% de los pacientes con HA que presentan un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina y gamma glutamiltranspeptidasa pero sin evidencias histológicas de compromiso de los conductos biliares.³¹ A pesar de las especulaciones que se han establecido sobre la posibilidad de una asociación con una CEP oculta o con una CBP con ausencia de anticuerpos antimitocondriales, estos pacientes responden satisfactoriamente a la terapia inmunosupresora normalizando las enzimas de colestasis y la probabilidad de sobrevida no estaría afectada. La variante colestásica de la HA podría tener bases genéticas y raciales.³² No obstante cuando la colestasis está presente será importante considerar la probabilidad de un síndrome de sobreposición ya sea con CBP o con CEP. La falla hepática fulminante o subfulminante es una forma de presentación de la HA la cual habitualmente asienta sobre un hígado cirrótico. En esta variante de presentación clínica la colestasis ha sido observada con mayor frecuencia.^{33,34}

Referencias

1. Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987;8566:493-496.
2. Ray Kim W, Ludwig J and Lindor K. Variant Forms of Cholestatic Diseases Involving Small Bile Ducts in Adults. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1130-1138.
3. Mukherjee S, Gilroy R and Schafe D. Severe Cholestasis in a Patient With Acute Hepatitis C Treated With Interferon-2b. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2152-2153.
4. Nouri-Aria KT, Sallie R, Mizokami M et al. Intrahepatic expression of hepatitis C virus antigens in chronic liver disease. *J Pathol* 1995;175:77-83.
5. Kumar KS, Saboorian MH, Lee WM. Cholestatic presentation of chronic hepatitis C: a clinical and histological study with a review of the literature. *Dig Dis Sci* 2001;46:2066-2073.
6. Goldin R, Patel N and Thomas H. Hepatitis C and bile duct loss. *J Clin Pathol* 1996;49:836-6.
7. Chia S, Bergasa N, Kleiner D et al. Pruritus as a presenting symptom of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998;43:2177-2183.
8. Giannini E, Ceppa P, Botta F, et al. Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: Distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. *Liver* 1999;19:432- 437.

9. Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H et al. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology* 1997;25:735-739.
10. Delladetsima J, Rassidakis G, Tassopoulos N et al. Histopathology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors. *J Hepatol* 1996;24:27-32.
11. Zanati SA, Locarnini SA, Dowling JP, et al. Hepatic failure due to fibrosing cholestatic hepatitis in a patient with presurface mutant hepatitis B virus and mixed connective tissue disease treated with prednisolone and chloroquine. *J Clin Virol* 2004;31:53-57.
12. Kojima H; Abei M; Takei N et al. Fatal reactivation of hepatitis B virus following cytotoxic chemotherapy for acute myelogenous leukemia: fibrosing cholestatic Hepatitis. *Eur J Haematol.* 2002; 69:101-104.
13. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991;13:150-157.
14. Lau J, Bain V, Davies S et al. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 1992;102:956-962.
15. Schluger L, Sheiner P, Thung S et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996;23:971-976.
16. Dickson R, Caldwell S, Ishitani M et al. Clinical and histologic patterns of early graft failure due to recurrent hepatitis C in four patients after liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:701-705.
17. Chen C, Chen P, Chu J et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. *Gastroenterology* 107:1514-1518,1994.
18. Lam P, Wachs M, Somberg K et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients. *Transplantation* 61:378-381,1996.
19. Fang J, Wright T, Lau J. Fibrosing cholestatic hepatitis in a patient with HIV and hepatitis B. *Lancet* 1993;342:1175.
20. Rosenberg P, Farrell J, Abraczinskas D et al. Rapidly Progressive Fibrosing Cholestatic Hepatitis-Hepatitis C Virus in HIV Coinfection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:478-483.
21. Delladetsima J, Makris F, Psychogiou M et al. Cholestatic syndrome with bile duct damage and loss in renal transplant recipients with HCV infection. *Liver* 2001;21:81-88.
22. Muñoz de Bustillo E, Benito A, Colina F et al. Fibrosing Cholestatic Hepatitis-Like Syndrome in Hepatitis B Virus-Negative and Hepatitis C Virus-Negative Renal Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:640-645.
23. Markin RS, Linder J, Zuerlein K et al. Hepatitis in fatal infectious mononucleosis. *Gastroenterology* 1987;93:1210-1217.
24. Drebber U, Kasper H, Krupacz J et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. *J of Hepatol* 2006;44:879-885.
25. Hinedi T and Koff R. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult. *Dig Dis Sci.* 2003;48:539-541.
26. Kikuchi K, Miyakawa H, Abe K, et al. Vanishing bile duct syndrome associated with chronic EBV infection. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 160-165.
27. Lamb SG, Stern H. Cytomegalovirus mononucleosis with jaundice as presenting sign. *Lancet* 1996;288:1003-1006.
28. Serna-Higuera C, González-García M, Milicua J et al. Acute Cholestatic Hepatitis by Cytomegalovirus in an Immunocompetent Patient Resolved With Ganciclovir [Brief Reports] *J Clin Gastroenterol* 1999;29:276-277.
29. Sharma S; Mosunjac M. Herpes simplex hepatitis in adults: a search for mucocutaneous clues. *J Clin Gastroenterol* 2004;38: 697-704.
30. Allen R, Tuomala R. Herpes simplex virus hepatitis causing acute liver dysfunction and thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1187-1189.
31. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
32. Zolfino T, Heneghan MA, Norris S et al. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasian ethnic origin. *Gut* 2002;50:713-717.
33. Herzog D, Rasquin-Weber A, Debray D et al. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation *Journal of Hepatology* 1991;21:578-582.
34. Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. *J Hepatol* 1994;21:866-871.

Formas colestáticas das hepatites agudas e crônicas classicamente não colestáticas na infância

Themis Reverbel da Silveira

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

Colestase é a incapacidade da bile normal atingir o duodeno, havendo interferência com o fluxo biliar e/ou com a formação do pigmento biliar. Pode ser extra ou intra-hepática, aguda ou crônica e determina retenção no

sangue das substâncias normalmente excretadas na bile. A icterícia e o prurido são as suas principais manifestações. Quando não reconhecida, a colestase crônica pode ter consequências desastrosas: má absorção, osteodistrofia,

deposição de colesterol, deficiências de vitaminas lipossolúveis, entre outras. Nessa apresentação vamos nos referir apenas às causas intra-hepáticas de etiologia não-genética de colestase. Na infância, na maior parte, estes casos, estão relacionados às hepatites virais agudas e à hepatite auto-imune.

A expressão “hepatite colestática” é utilizada geralmente em 2 contextos: a) quando o quadro clínico é de difícil diagnóstico diferencial com a obstrução biliar extra-hepática e b) quando as alterações histológicas do fígado atribuídas à colestase “pura” são muito salientes. Geralmente a hepatite inicia de maneira convencional mas, a medida que o tempo passa, a icterícia com colúria e a acolia não regredem, o prurido se torna cada vez mais intenso, a anorexia se mantém e o estado geral fica comprometido. A semelhança com obstrução extra-hepática, mecânica, torna necessário, muitas vezes, utilizar métodos complementares de diagnóstico. A evolução é para a cura, apesar da duração e da intensidade do quadro.

O vírus A é a causa mais comum de hepatite colestática. Em condições habituais, nos casos de hepatite A, a hiperbilirrubinemia não costuma ultrapassar 4 semanas, mas o prolongamento do período icterico além desse período e acompanhado por prurido intenso, é relatado por muitos autores. Não há qualquer comprovação de que o vírus A possa ser causa de hepatite crônica embora casos de manutenção da icterícia por até 10 - 12 meses estão descritos. Há, geralmente a manutenção do anti-HVA IgM positivo no soro por longos períodos. Em estudo brasileiro foi observado que em 5 de 157 pacientes (3,2 %) a hepatite adquiriu as características da forma colestática: prurido, icterícia intensa, hiperbilirrubinemia com aumento predominante da fração direta com queda precoce das aminotransferases. Hiperfosfatemia e elevação de gamaglutamiltransferase são as provas que refletem a alteração do fluxo biliar. Numa percentagem variável de 6% a 25% dos pacientes com Hepatite A observa-se a recidiva da infecção. Geralmente ocorre 1 a 3 meses após o início da hepatite com excreção prolongada do vírus A nas fezes durante as recidivas. Porém, nos indivíduos cuja doença grave exigiu hospitalização, a taxa de recidiva foi de apenas 0,14 %. Nas formas bi ou polifásicas de evolução da hepatite A ocorrência de colestase crônica não é marcante, mas pode ocorrer e necessitar ampla investigação incluindo biópsia hepática. A hepatite colestática causada pelo vírus B não é frequente, e na maior par-

te dos casos, evolui para a cura. Já o vírus E determina quadros importantes de colestase crônica que afeta principalmente adultos jovens. O diagnóstico clínico de doença icterica pelo vírus C é feito muito raramente.

Em relação às hepatites crônicas na criança, a principal causa de colestase é a hepatite auto (HAI). As formas de apresentação da HAI são muito variadas, mas frequentemente há icterícia, colúria e acolia prolongadas em jovens do sexo feminino. Cerca de 10% dos pacientes podem não apresentar auto-anticorpos positivos, assim, qualquer paciente, em qualquer faixa etária, com quadro sugestivo de hepatite aguda com marcadores virais negativos, deve ser avaliado para HAI. Pacientes com HAI que apresentem quadros laboratoriais e/ou histológicos de colestase devem ser analisados para as formas de superposição (com colangite esclerosante ou cirrose biliar primária). Finalmente, deve ser lembrado que o Sistema de Escore para o diagnóstico de HAI adotado mundialmente (sensibilidade 97%-100%) não avalia as “síndromes de superposição” e a superposição com colangite esclerosante é bastante comum (~50%) em crianças.

Bibliografia

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929.
2. Bell BP, Shapiro CN, Alter M. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States- implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998;178:1579.
3. Coche G, Sevenet F, Descombes P et al. Cholestatic viral hepatitis A with hepatic portal adenopathy. *Ann Radiol* 1990;33(3):209.
4. Glikson M, Galun E, Oren R et al. Relapsing hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992;71:14.
5. Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, Schiff ER. Prolonged intrahepatic cholestatic secondary acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984; 101:635.
6. Gregorio GV, Portmann B, Karani J et al. Autoimmune hepatitis / sclerosing cholangitis overlap syndrome in child: a 16 year prospective study. *Hepatology* 2001;33:44.
7. Silva LC. Aspectos peculiares e história natural da hepatite A. In *Hepatites Agudas e Crônicas*. 3.Ed. Sarvier, São Paulo, 2003- p. 184
8. Sjogren MH, Tanno U, Fay et al. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Int Med* 1987;106:221.

Colestasis intrahepática del embarazo. Factores etiopatogénicos: ¿Qué hay de nuevo?

Juan Carlos Glasinovic

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

La Colestasis Intrahepática del Embarazo (CIE) es la más frecuente de las enfermedades hepáticas relacionadas al embarazo.¹ El diagnóstico de CIE exige la existencia de prurito característico, aumento de ácidos biliares séricos y desaparición espontánea de estas alteraciones en las semanas siguientes al parto. El prurito puede ser intenso e incapacitante para la madre, aún cuando el curso clínico es benigno. Sin embargo, hay una alta frecuencia de parto prematuro, con mortalidad in utero y durante el parto.² Tanto el origen de la colestasis como la presencia de complicaciones fetales no han sido aclarados. En este resumen pondremos énfasis en la información nueva respecto a su etiología y patogenia. La causa de la CIE no se conoce, pero su patogenia parece estar relacionado al efecto de las hormonas sexuales sobre el hígado de mujeres genéticamente susceptibles.² Datos epidemiológicos, clínicos y experimentales sustentan un rol etiológico de los estrógenos ya que la progesterona tiene escaso efecto sobre la secreción biliar. Desde ya, el embarazo es un estado fisiológico que afecta la función secretoria biliar y por consiguiente pre-colestásico.^{2,3} Se han hecho avances muy importantes en la identificación molecular en el hígado, de proteínas transportadoras de membranas que controlan la formación de bilis.⁴ Esta información ha permitido una mejor comprensión del control del flujo biliar normal y en consecuencia, de los procesos comprometidos en la patogenia de varias formas de enfermedad hepática colestásica. En este sentido, el hallazgo reciente de una mayor frecuencia de infección por virus C en pacientes con historia de CIE,^{1,5} podría explicarse por un efecto de la infección viral a nivel post-transcripcional de los transportadores ABC, determinando una deficiencia relativa, a la que se sumaría el efecto de los estrógenos en el embarazo avanzado sobre la expresión de los transportadores sinusoidales y canaliculares, resultando en el desarrollo de una colestasis sintomática. Entonces, una respuesta exagerada a los niveles elevados de estrógenos en el último trimestre del embarazo, asociada a un defecto genético y/o de un daño inducido por factores exógenos (infecciosos, nutricionales y otros) en una o varias etapas del manejo de xenobióticos por el hígado explicaría probablemente la enfermedad. A pesar de que no se ha identificado un defecto genético específico, se ha descrito la asociación de la CIE con otras enfermedades hepatobiliares cuyo substrato genético podría ser compartido. Así, en la patogenia de un grupo de pacientes con cálculos de colesterol participa una mutación del gen ABCB4 (MDR3) que determi-

na una deficiencia en la secreción de lecitina en la bilis.⁶ Este mismo defecto genético estaría presente en un 15% de los casos de CIE.⁷ Además de los factores genéticos y hormonales, hay factores ambientales, tales como la variación estacional, la recurrencia incompleta y la disminución de la prevalencia en algunas áreas geográficas, que pueden contribuir a la patogenia de la CIE.^{3,5} También hay datos acerca de factores nutricionales, como es la deficiencia de selenio.³ Recientemente se ha encontrado un aumento de la permeabilidad intestinal en mujeres con CIE, durante y después del embarazo.⁹ Este aumento de la permeabilidad del intestino puede participar en la patogenia de la enfermedad, facilitando la absorción de toxinas bacterianas y la circulación enterohepática de metabolitos colestásicos de las hormonas sexuales y de las sales biliares.

Por otro lado, es necesario estudiar las consecuencias de la colestasis en la función de transporte placentario, así como en la capacidad de transporte del hígado fetal. Esto permitiría prevenir el distrés fetal y la muerte intrauterina. Se desconocen los mecanismos involucrados en el parto prematuro y la morbilidad perinatal. Se han relacionado los niveles elevados de ácidos biliares a un aumento de la acción de la oxitocina, desencadenando el parto prematuro,¹⁰ y al daño de los cardiomiocitos en el feto con producción de disritmias y muerte intrauterina.¹¹ El aumento de ácidos biliares en el feto puede provenir de los niveles aumentados en la madre, así como del deterioro de la transferencia placentaria del feto a la madre y de la inmadurez de los sistemas de transporte hepático del feto.¹²

En resumen, nuevos aportes epidemiológicos y experimentales al conocimiento de la CIE y el paralelo aumento del conocimiento de los transportadores hepáticos y sus condicionantes genéticos han permitido avanzar en la comprensión, hasta ahora evasiva, de la etiopatogenia de la enfermedad. Aparece el concepto de que podría tratarse de un grupo heterogéneo de alteraciones hepáticas relacionadas al embarazo.⁵

Referencias

1. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittoma"ki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006;43:723-728.

2. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato S, Williamson C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: An Intriguing Pregnancy-Specific Disorder. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:10-14.
3. Lammert F, Marschall HU, Glantz A and Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Hepatology* 2000;33:1012-1021.
4. Arrese M, Trauner M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis. *TRENDS in Molecular Medicine* 2003;9:558-564.
5. Beuers U, Pusch T. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy - A Heterogeneous Group of Pregnancy-related Disorders? *Hepatology* 2006;43:647-649.
6. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452-459.
7. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int* 2005;25:467-468.
8. Reyes H, Baez ME, Gonzalez MC, Hernandez I, Palma J, Ribalta J. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000;32:542-549.
9. Reyes H, Zapata R, Hernandez I, Gotteland M, Sandoval L, Jiron ML, Palma J, Almuna R, Silva JJ. Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2006;43:715-722.
10. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdés GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189:577-582.
11. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond).* 2001;100:363-9.
12. Howard PhJ and Murphy M. Bile acid stress in the mother and baby unit. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003, Vol 15 N° 3.

Colestasis por drogas

Fernando Bessone

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

La hepatotoxicidad postmarketing es la principal razón por la cual un fármaco debe ser retirado del mercado y la colestasis continúa siendo su manifestación clínica más frecuente.

En los últimos años, se ha podido entender mejor la fisiopatogenia de la lesión colestática por drogas, como así también definir con mayor precisión su historia natural.

El efecto tóxico de una droga en la colestasis es ejercido a través de su metabolito tóxico, el cual puede actuar produciendo injuria de tipo selectiva o bloqueando la captación, procesamiento o excreción de los componentes de la bilis.¹

Estudios ultraestructurales y fisiológicos sobre la formación de la bilis y sobre todo aquellos que han focalizado sobre el bloqueo de los transportadores que impiden la normal eliminación de los diferentes componentes de la bilis, son los que posibilitaron un mejor entendimiento del porqué algunos fármacos pueden causar colestasis. Este fenómeno, es el resultado de un grupo de lesiones estructurales y defectos fisiológicos, donde el metabolito reactivo puede interferir en cualquiera de los pasos y/o participantes en la formación de la bilis canalicular, produciendo regurgitación de bilis al sinusoides y/o alteración en el flujo biliar.^{2,3}

Desde el punto de vista clínico, este tipo de injuria produce frecuentemente una hepatitis de tipo mixto (hepatocelular y colestático) y en ocasiones puede imitar una obstrucción biliar extra-hepática, una cirrosis biliar primaria o una colangitis esclerosante primaria.

En base a estos datos, puede inferirse que la colestasis generada por medicamentos tiene un amplio espectro de presentación. En algunas ocasiones, también puede llegar a producir un cuadro de injuria ductal progresiva, asociado al desaparecimiento o escasez de conductos biliares (ductopenia) conduciendo al paciente al trasplante hepático como consecuencia de una cirrosis biliar secundaria descompensada.⁴

TIPOS HISTOLOGICOS DE DAÑO

A pesar de que la hepatitis colestática o colestasis hepatocanalicular (daño mixto), es la forma de presentación más frecuente, actualmente se describen 5 tipos de colestasis intrahepática por fármacos:⁵

- 1- Hepatocanalicular
- 2- Canalicular
- 3- Ductular (Colangiolar)
- 4- Colangiodestructiva ductal
- 5- Colangioesclerótica o septal

La colestasis hepatocanalicular o hepatitis colestática puede cursar con o sin hipersensibilidad, con o sin granulomas y en ocasiones asociarse a daño ductal. Generalmente no presenta niveles de ALT/AST demasiado elevados pero sí muestra un importante aumento de fosfatasa alcalina (FAL), Gamaglutamil-transpeptidasa (GGT), bilirrubina directa y colesterol. La histología se caracteriza por presentar un infiltrado portal y lobular de grado variable con marcada colestasis a predominio centrolobular. Un ejemplo clásico de este tipo de daño se describe con drogas antiinflamatorias como el Diclofenac y la Nimesulida.^{6,7}

La colestasis canalicular, también llamada colestasis pura, es producida fundamentalmente por estrógenos y anabólicos y se caracteriza por ser parcialmente dosis dependiente. En el laboratorio se observa un aumento de bilirrubina conjugada, FAL y ácidos biliares asociados a niveles habitualmente normales de GGT. La histología hepática muestra una llamativa ausencia de inflamación y/o daño ductal.⁸

La colestasis ductular puede involucrar ductulos, conductos interlobares o septales y su particularidad es producir un daño de tipo excretorio caracterizado por presentar espesos y groseros tapones biliares canaliculares asociados a injuria hepatocelular de grado leve.

El Benoxaprofeno (antiinflamatorio y uricosúrico) fue históricamente uno de sus modelos más conspicuos. La forma colangiodestructiva por su parte, puede presentar un cuadro indistinguible al de una cirrosis biliar primaria en sus estadios iniciales y asociarse a severo daño ductal con ductopenia. Dentro de sus ejemplos más frecuentes figuran algunos tóxicos industriales como el Paraquat y la Metilenedianilina.⁹ Este tipo de lesiones destructivas del epitelio biliar se observan comúnmente en el contexto de una Colestasis Crónica, la cual es definida como la injuria ductal o colangitis por fármacos que se prolonga más allá de 6 meses de comenzado el cuadro. En una revisión reciente realizada por el autor, se observó que se han comunicado más de 40 fármacos capaces de producir lesión de tipo ductal. (ATB, psicofármacos, anticonvulsivantes, antiagregantes plaquetarios, antidiabéticos orales y antiparasitarios están entre los más frecuentes).

Lo más interesante de este síndrome desde el punto de vista clínico, es que el cuadro comienza como una Hepatitis colestática no relacionada con la dosis, es de aparición retardada, severidad variable y puede o no estar asociado a rash y eosinofilia. Los síntomas aparecen frecuentemente entre 1 y 3 semanas luego de la ingesta y en su

evolución el aumento de enzimas hepáticas (principalmente FAL y GGT) pueden persistir a pesar de la suspensión de la droga. En ocasiones puede existir una mejoría fluctuante (desaparición de la ictericia y persistencia del laboratorio de colestasis), a pesar de que su duración suele ser impredecible. El pronóstico es incierto y el cuadro puede resolver en 4 a 12 semanas o persistir por años hasta la evolución a cirrosis con enfermedad hepática terminal.¹⁰

Por último, la colestasis septal o colangioesclerótica, es aquella caracterizada por producir un cuadro indistinguible al de la colangitis esclerosante primaria. Esta situación infrecuente en la práctica hepatológica, ha sido claramente relacionada con la instilación de formalina intraquirúrgica utilizada en la esterilización de quistes hidáticos y o bien secundaria a la infusión de Floxuridina en la arteria hepática para el tratamiento de carcinomas metastáticos.¹¹

Referencias

- 1 Bohan A., Boyer J. Mechanisms of hepatic transport of drugs: Implications for cholestasis drugs reactions. *Sem Liver Dis* 2002, vol. 22:123-136.
- 2 Zimmerman H. Toxic Cholestasis in: *Hepatotoxicity*. Lippincott Williams and Wilkins, 2000:295-323.
- 3 Kaplowitz N. Drug induced hepatocellular injury and cholestasis in: *Mechanisms of acute and chronic liver diseases*. Potgraduate course. AASLD 2002,79-86.
- 4 Fallon MB, Anderson JM, Boyer JL. Intrahepatic cholestasis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Disease of the liver*, 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993:343-362.
- 5 Zimmerman HJ, Ishak, KG. Hepatic injury O, Scheuer R, eds. *Pathology of the liver*, 3rd ed. Oxford: Churchill & Co., 1994: 563-634.
- 6 Bessone F, Tanno H. Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol* 2000,23:200-205.
- 7 Bessone F. Nimesulide: Clinical and histological evidences of severe hepatotoxicity. *J Hepatol* 2001,34:46 A.
- 8 Liebermann DA, Keefe EB, Stenzel P. Severe and prolonged oral contraceptives jaundice. *J Clin Gastroenterol* 6:145,1984.
- 9 Mullick FG, Ishak KG, Mahabir R, et al. Hepatic injury associated with paraquat toxicity in humans. *Liver* 1:209,1981.
- 10 Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *Hepatology* 26: (suppl 1):31,1997.
- 11 Belghiti J, Benhamou JB, Houry H, et al. Caustic sclerosing cholangitis: a complication of the surgical treatment of hydatid disease of the liver. *Arch Surg* 121:1162,1986.

Diagnóstico y tratamiento de las colestasis extrahepáticas.

Arturo Jorge

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

La principal causa de colestasis extrahepática es la litiasis biliar, la cual es fundamentalmente colesterínica. Si bien la obstrucción se encuentra en los conductos extrahepáticos, fisiopatológicamente la enfermedad comienza a nivel del hepatocito.¹ Los enfermos portadores de una colelitiasis colesterínica presentan una bilis litogénica con alteración en la formación de las miscelas debido fundamentalmente a la disminución de fosfolípidos.^{2,3,4} Debido a ello se observa la precipitación de colesterol, que como cristales se acumula en la vesícula, primer paso en la formación de litiasis. Ejemplo de esta alteración fisiopatológica lo constituye el síndrome de Rosmorduc descrito por este autor francés en el año 2001⁵ y conocido como síndrome de disminución de fosfolípidos y microlitiasis de la vía biliar. Se debe a una mutación del transportador de fosfolípidos ABCB4 (MDR3).^{6,7} Figura 1.

la γ -GT y fosfatasa alcalina, y a veces una pancreatitis aguda. En la mayoría de estos casos no se observa la microlitiasis mediante ultrasonografía y son rotuladas como colecistitis agudas alitiásicas, cólicos biliares idiopáticos o pancreatitis agudas idiopáticas.⁹

Colangitis infecciosa aguda: se observa en el 0,15% de los enfermos que tienen una colédoco litiasis.^{10,11}

Colangitis esclerosante primaria: presenta una incidencia del 0,91 x105 en la población general. La incidencia es mayor en los hombres que en las mujeres. El 70% de los casos se acompaña de enfermedades crónicas inflamatorias del intestino, principalmente colitis ulcerosa. Un 5 a un 20% de los enfermos con CEP pueden desarrollar un colangiocarcinoma.^{12,13}

Cáncer de la vesícula biliar: la incidencia es del 0,5% en las autopsias y varía del 1 al 2% en las vesículas rese-

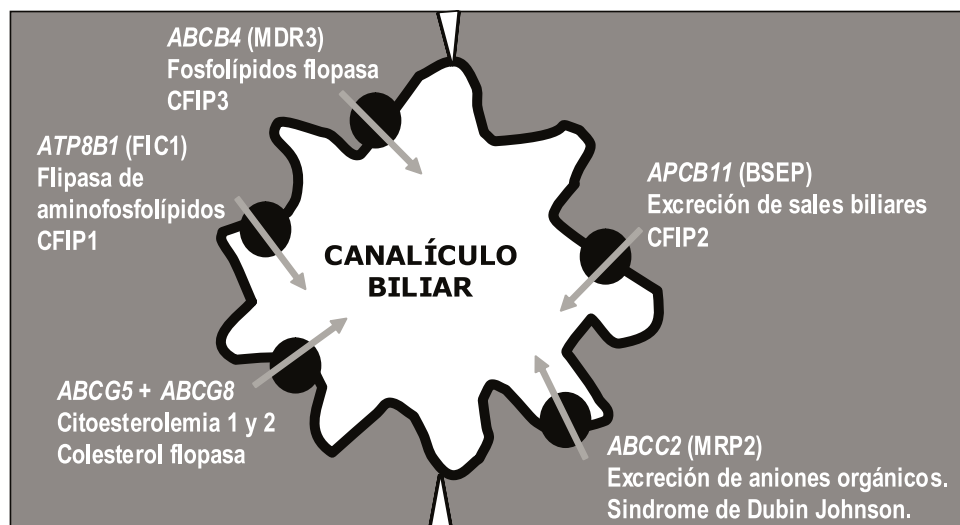


Figura 1.

La prevalencia de la colelitiasis colesterínica en occidente entre los 50 y los 69 años es de alrededor del 29%. En Chile llega a un 42%. De estos enfermos del 7 al 20% desarrolla una litiasis de la vía biliar.⁸

Barro biliar (microlitiasis): muchos de los enfermos presentan típicos cólicos biliares con elevación de las enzimas hepáticas, tanto de las amino transferasas como de

cadav por colelitiasis. Cuando el carcinoma invade la vía biliar principal determina una colestasis extrahepática.¹⁴

Colangiocarcinoma (CC): la incidencia varía mucho en los distintos países. Siendo mayor en el sudeste asiático. En Tailandia se observa con una incidencia de 96 por 105 en los hombres y de 38 por 105 en las mujeres. Mientras que en Australia, dónde existe la menor inci-

dencia, es de 0,2 por 105 para los hombres y 0,1 por 105 para las mujeres.¹⁵ Se ha observado un marcado incremento del CC en occidente, especialmente de la variedad intracelular. En los últimos 20 años en Estados Unidos la incidencia del CC intrahepático a aumentado en un 165%.¹⁶

Tumores de la ampolla de Vater: constituyen el 2% de los tumores del tracto digestivo. Los tumores más comunes son los adenomas (siendo el 70% adenomas vellosos) y los adenocarcinomas. La secuencia adenoma - adenoma vellosa - adenocarcinoma está admitida.

Cáncer de páncreas: es el treceavo cáncer más común en el mundo y se comunican anualmente alrededor de 200.000 nuevos casos. Representa el 2,8% de muerte por cáncer. Es la cuarta causa de muerte por cáncer en el hombre y la quinta en la mujer.

La sobrevida a los 5 años es de alrededor del 4 al 5%. La mayoría son adenocarcinomas. Más del 60% están localizados en la cabeza.

Lesiones iatrogénicas de la vía biliar: la incidencia de lesiones de la vía biliar en la cirugía laparoscópica es de 0,1 al 0,2% en los centros con mucha experiencia y del 1 al 2 % en los que tienen poco entrenamiento. Las lesiones que más se observan son estenosis e interrupción de la vía biliar.

Fasciola hepática: este parásito determina una obstrucción extrahepática cuando las formas adultas se encuentran en la vía biliar principal. Otros parásitos que pueden anidar en la vía biliar son el opisthorchis viverini y el clonorchis sinensis. Estos últimos no se observan en la Argentina.

Diagnóstico clínico: sobretudo la anamnesis es muy importante para orientarnos en la causa etiológica que produce la colestasis extrahepática.

En los casos de litiasis de la vía biliar por impacto brusco de una litiasis se observa elevación marcada hasta de 20 a 30 veces por arriba de lo normal de las aminotransferasas, como así también una elevación importante de la glutamato dehidrogenasa. Esto se debe al incremento importante de ácidos biliares hidrofóbicos (quenodeoxcólico y deoxcólico) que determinan apoptosis.

En los tumores de la vía biliar se observa aumento de la bilirrubina, sobre todo de la bilirrubina conjugada, de las enzimas colestáticas (ALT, AST y fosfatasa alcalina). También un ligero incremento de las aminotransferasas. En estos casos la determinación de antígenos como el CA 19.9 nos puede ayudar en el diagnóstico. Elevación por arriba de 100 U/ml tiene una sensibilidad para CC de un 68 a un 94%, y una especificidad del 76 al 100%.¹⁷ El índice de Ramade, que consiste en la siguiente ecuación = $CA\ 19.9 + (CEA \times 40)$, con un máximo normal hasta 400 tiene según este autor una especificidad del 100% y una sensibilidad del 66%.¹⁸ Sin embargo no todos los autores están de acuerdo. La determinación del CA 125 que determina el antígeno de Lewis tanto el sializado como el no sializado tiene una especificidad del 96% pero una sensibilidad de tan sólo el 28%.¹⁹

En la colangitis infecciosa aguda, la fiebre biliar nos orienta en el diagnóstico y en estos casos se encuentra una leucocitosis muy importante con desviación a la izquierda y elevación de las enzimas colestáticas. El CA 19.9 puede encontrarse elevado, pero luego desciende paulatinamente con la mejoría. En los tumores de la papila de Vater y páncreas se pueden observar las mismas alteraciones de laboratorio referidas al CC.

En la colangitis esclerosante primaria la anamnesis juega un papel muy importante. Estos enfermos presentan prurito, y esta enfermedad se acompaña en un 70% de los casos de enfermedades inflamatorias del intestino. Las enzimas colestáticas están elevadas, las transaminasas poco elevadas y en una proporción importante de casos, especialmente aquellos que se acompañan de colitis ulcerosa, los anticuerpos pANCA están elevados. Cuando la obstrucción se debe a una fasciola hepática el cuadro clínico presenta un periodo agudo de malestar general, fiebre, hepatomegalia y en el 25% esplenomegalia o un periodo crónico latente sin mayor sintomatología que corresponde a que el parásito va invadiendo hígado, el periodo crónico obstructivo cuando el parásito se ha localizado en la vía biliar y determina un síndrome obstructivo. Se observa una eosinofilia que en algunos casos llega al 70%. En las fases agudas el diagnóstico se realiza por la detección de antígenos por Elisa, y en las fases crónicas por la determinación de los huevos en bilis, líquido duodenal o en materia fecal.

Ultrasonografía: la ecografía es muy importante en el diagnóstico y nos orienta cuando existen litiasis de la vesícula y de la vía biliar. En estos casos se puede observar o no, de acuerdo a su localización la dilatación de la vía biliar extra o intrahepática.²⁰

Las colangitis agudas generalmente se acompañan de coledocolitiasis y en algunos casos de abscesos hepáticos. En el CC especialmente en el perihiliar o el tumor de Klatskin se observa una dilatación de ambos o de algunos de los hepáticos, según la localización del tumor y la dilatación de la vía biliar intrahepática. Cuando el CC está localizado en el colédoco distal se observa la dilatación en la vía extra e intrahepática.

En los tumores de la papila de Vater y en los tumores de páncreas la dilatación de la vía biliar es extra e intrahepática, y en muchas oportunidades también de la vía pancreática.

Cuando se sospecha una lesión iatrogénica postquirúrgica de la vía biliar se observa una dilatación por encima de la lesión.

Ultrasonografía endoscópica: es un método de gran utilidad en el diagnóstico de las colestasis extrahepáticas. Nos permite localizar el tumor con mucha precisión, determinar la invasión del mismo, la existencia de metástasis linfáticas y obtener biopsias guiadas.

Mediante la ultrasonografía endoscópica podemos llegar al diagnóstico de microlitiasis vesicular en el 80% de los casos, mientras que con la ultrasonografía convencional nuestras probabilidades no exceden el 45%.

Tomografía axial computada: La TAC ayuda al diagnóstico de lesiones tumorales hepáticas y a determinar la dilatación de la vía biliar. En la TAC con emisión de positrones con 18F 2deoxi-D-glucosa tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 93% en el diagnóstico del CC.²¹

Resonancia nuclear magnética (RNM): permite en algunos casos apreciar con más detalle las lesiones de páncreas y de hígado que la tomografía. Tiene su gran utilidad para efectuar la Colangiopancreatografía por resonancia que nos brinda imágenes de alta calidad, siendo un método no invasivo y sin complicaciones.²²

La colangiografía endoscópica retrógrada: a sido hasta hace poco el gold standard del diagnóstico de las lesiones de la vía biliar y pancreática. Ha sido reemplazada en gran parte por la colangiopancreatografía por resonancia. Hasta la aparición de la colangioresonancia era el gold standard del diagnóstico de la CEP.

Colangiografía transhepática: cuando no se cuenta con colangiografía endoscópica ni tampoco con resonancia magnética, la colangio transhepática especialmente cuando la endosonografía nos revela una dilatación de la vía biliar intrahepática, nos puede ayudar mucho en el diagnóstico topográfico y etiológico de la lesión.

Tratamiento de las colestasis extrahepáticas: en el síndrome de Rosmorduc está indicada la administración de ácido ursodeoxicólico (AUDC) en dosis de 12 a 15 mg por kg de peso por día.

En la colangitis esclerosante primaria el tratamiento medicamentoso es la administración de AUDC en dosis de 22 a 25 mg por kg de peso por día, cuando la lesión está localizada en la vía biliar extrahepática y las estenosis circunscriptas la dilatación endoscópica con balón da buenos resultados.¹²

En los casos de litiasis de la vía biliar extra o intrahepática se efectúa la papilotomía y la extracción de la litiasis con canastilla de Dormia o con balón.

En los CC ubicados a nivel del hilio el tratamiento endoscópico es la colocación de endoprótesis para obtener la permeabilidad de la vía biliar y el tratamiento quirúrgico si ello fuese posible.

Tumores de la papila de Vater: En el caso de adenomas simples o adenomas vellosos sin displasia o con displasia leve, siempre que sea posible, se realiza una resección endoscópica del tumor. Es aconsejable colocar una endoprótesis en el conducto de Wirsung para evitar una pancreatitis.²³

En los tumores malignos el tratamiento es quirúrgico. En enfermos ictericos se aconseja colocar una endoprótesis para tratar la ictericia y luego proceder a la resección quirúrgica del tumor si ello fuese posible, o a la resección endoscópica.

En los carcinomas de cabeza de páncreas el tratamiento es la duodeno pancreatometomía. El tratamiento endoscópico en aquellos enfermos que van a ser operados consiste en colocar un drenaje de la vía biliar y/o de la pancreática.²³

En los enfermos en que no pueda realizar cirugía se coloca una endoprótesis expansible para hacer permeable la vía biliar.

Fasciola hepática: el tratamiento médico consiste en la administración de bithionol 50 mg por kg de peso por día durante 10 días. Se ha empleado también la dehidroemetina en dosis de 1 mg por kg día por vía intramuscular durante 14 días. Últimamente se tiene buena experiencia con el triclabendazole a dosis de 10 mg por kg. en una sola dosis.

Referencias.

- Carey MC, LaMont JT. Cholesterol gallstone formation. 1. Physicochemistry of bile and biliary lipid secretion. *Prog Liver Dis* 10: 136,1992.
- LaMont JT, Carey MC. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathobiology and pathomechanics. *Prog Liver Dis* 10:165,1992.
- Donovan JM. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 28:75,1999.
- Cohen DE. Hepatocellular transport and secretion of biliary phospholipids. *Semin Liver Dis* 16:1991,1996.
- Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1449-1467.
- Oude Elferink RPJ, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006;130:908-925.
- Jorge A, Jorge O. Fisiopatología de la Colestasis. Editores: Juan Manuel Herrerías, Arturo D. Jorge. Colestasis 2004; Capítulo 3: 33-48. Editorial MACAYPA S.A.
- Acalovschi M. Epidemiology of gallstone disease. Edited by: Acalovschi M, Paumgartner G. Kluwer Academic Publishers and Falk Foundation. *Hepatobiliary diseases: cholestasis and gallstones* 2001:117-132.
- Orlando R, Gleason E, Drezner AD. Acute acalculous cholecystitis. *Ital J Surg Sci* 1984;14:333-334.
- Pitt HA, Cameron JL. Acute cholangitis. In Way LW, Pellegrini CA (eds). *Surgery of the gallbladder bile ducts*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1987;295.
- Csendes A, Díaz JC, Burdiles P, et al. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg* 1992;79:655.
- Arturo J, Herrerías JM, Jorge O. Colangitis esclerosante primaria. *Enfermedades inflamatorias del hígado* 2005:141-165. McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Levy C, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis: epidemiology, natural history and prognosis. *Seminars in liver disease* 2006;26 (1):22-30.
- Lowenfels AB, Lindstrom CG, Conway MJ, Hastings PR. Gallstones risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:77.
- Shaib Y, El-Serag H. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease* 2004;24 (2):115-125.
- Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968- 1998. *Gut* 2001;48:816-820.
- Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease* 2004;24 (2):139-154.

18. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-869.
19. Ker CG, Chen JS, Lee KT, Sheen PC, Wu CC. Assessment of serum and bile levels of CA 19-9 and CA 125 in cholangitis and bile duct carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:505-508.
20. Wilson SR, Burns PN. Liver mass evaluation with ultrasound: the impact of microbubble contrast agents and pulse inversion imaging. *Semin in liver disease* 2001;21 (2):147-159.
21. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, Seese A, Huster D, Ber F. Positron emission tomography with 18F fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001;33:1029-1035.
22. Beavers KL, Semelka RC. MRI evaluation of the liver. *Semin in liver disease* 2001;21 (2):161-177.
23. Soehendra N, Binmoeller KF, Seifert H, Schreiber HW. Therapeutic endoscopy: color atlas of operative techniques for the gastrointestinal tract 1998. Thieme Medical Publishers.

III) MÓDULO TUMORES

Diagnóstico temprano del hepatocarcinoma

Lucy Dagher

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

El hepatocarcinoma es la quinta causa más frecuente de neoplasia en el mundo y la tercera causa de mortalidad relacionada con cáncer. Afecta a pacientes con enfermedad hepática crónica que han progresado a cirrosis. Los números actuales indican que ocasiona más de 500.000 muertes/año. El promedio en la sobrevida después del diagnóstico o de la aparición clínica de síntomas relacionados con el hepatocarcinoma es de 1 año.¹ El factor de riesgo principal para su desarrollo es la enfermedad hepática crónica asociada a la infección por el virus de la hepatitis B y C, alcoholismo, ingesta de aflatoxinas. Si la adquisición de factores de riesgo no es prevenida y el paciente progresa a cirrosis, la única opción para mejorar la sobrevida es la detección del tumor en estadios tempranos cuando existe la posibilidad de terapia efectiva.

La detección temprana debe ser dirigida a los grupos identificados como de alto riesgo, los cuales deben ser evaluados cada 6 meses con ultrasonido hepático inicialmente. La determinación de AFP no es un método efectivo de pesquisa. Una vez detectado un nódulo en la pesquisa, debe establecerse un diagnóstico preciso de hepatocarcinoma que se realiza a través de biopsia de la lesión sospechosa o con la aplicación de métodos radiológicos dinámicos no invasivos como son: ultrasonido con potenciadores de imagen, tomografía abdominal computarizada o resonancia magnética.²

Los cambios hemodinámicos intratumorales relacionados con la progresión del hepatocarcinoma son la neovascularización arterial asociada con la escasa circulación portal intratumoral, que se traducen en una captación del contraste en fase arterial y una eliminación del mismo en la fase venosa.³⁻⁵

En este sentido, el diagnóstico y manejo del hepatocarcinoma ha cambiado notoriamente en las últimas dos dé-

cadass, el ultrasonido permite la detección temprana del hepatocarcinoma y los métodos dinámicos de imagen definen el tamaño y características de la lesión. La caracterización del tumor y la evaluación de la reserva funcional hepática son la base para planificar la estrategia terapéutica más apropiada para cada caso (resección quirúrgica, trasplante hepático, ablación percutánea, quimioembolización). En estadios tempranos los tratamientos potencialmente curativos (resección quirúrgica, trasplante hepático y radiofrecuencia) han reportado una sobrevida > del 50% a los 5 años. La investigación actual esta orientada a refinar los métodos de imágenes para la detección de lesiones tempranas e identificar nuevas opciones enfocadas a la vía molecular que determina la progresión del tumor.^{2,4,6}

Bibliografía

- 1 Bosch X, Ribes J, Diaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide Incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov; 127 (5 Suppl 1):S5-S16.
- 2 Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov; 42 (5):1208-1236.
- 3 Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*. 2005;25 (2):133-142.
- 4 Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, Boix L, Vilana R, Llovet JM. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2006 Jun 26;25 (27):3848-3856.
- 5 Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2005;25 (2):162-170.
- 6 Kudo M. Early detection and curative treatment of early-stage hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct; 3 (10 Suppl 2): S144-148.

Diagnóstico y tratamiento del colangiocarcinoma

Luis Gustavo Podestá

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

El colangiocarcinoma (CC) es una neoplasia de baja frecuencia que se desarrolla a partir de células epiteliales del árbol biliar intra o extrahepático. La incidencia es de 1 a 2 casos por 100.000 pacientes y en su mayoría superan los 65 años.¹ Pacientes con enfermedad irrecusable fallecen entre los 6 meses y 1 año de su diagnóstico.^{1,2} Si bien la causa del CC no se conoce, existen factores de riesgo bien definidos. La colangitis esclerosante primaria es el más conocido y la incidencia de CC varía entre 8 y 40 % dependiendo del tipo de estudio.^{3,4} Otros factores de riesgo son: la dilatación quística de la vía biliar y la hepatolitiasis.^{5,6,7} El 60 a 70% de los CC se localizan en la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo (tumor de Klatskin), 20 a 30% en el colédoco distal y 5 a 15% son intrahepáticos.⁸

Los síntomas más frecuentes son: ictericia "silente", prurito, dolor abdominal, pérdida de peso y fiebre. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el tumor de cabeza de páncreas, tumor de ampolla de Vater, carcinoma de duodeno, carcinoma de vesícula, estenosis benignas (postoperatorias), colangitis esclerosante primaria, coledocolitiasis y síndrome de Mirizzi. Los análisis de laboratorio como la bilirrubina y la fosfatasa alcalina no ayudan a diferenciar otras causas de colestasis. Algunos marcadores serológicos de tumores aunque no específicos para CC pueden ser de valor, particularmente en pacientes con colangitis esclerosante primaria.⁹ El CA 19-9 tiene una sensibilidad entre 67-89% y especificidad entre 86-98% cuando sus valores superan las 100 U/ml.^{10,11} Otros marcadores como el CEA, el CA 242 y el CA 125 han sido evaluados pero demostraron menor sensibilidad y especificidad que el CA 19-9.¹² Los estudios de imágenes son esenciales para el diagnóstico y para planear el tratamiento del CC. La ecografía es el procedimiento más accesible y útil en la detección primaria del CC. Determina la presencia de dilatación de la vía biliar intrahepática, el sitio de obstrucción (sensibilidad del 94%)¹³ y la ausencia de litiasis. La ecoendoscopia es útil para estudiar la vía biliar distal. El ecodoppler permite evaluar compromiso vascular y resecabilidad.¹⁴ La Tomografía Axial Computada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con contraste intravenoso trifásicas se utilizan para identificar el CC, su relación con los vasos, la presencia de atrofia o determinación de volúmenes en candidatos a tratamiento resectivo.^{15,16,17} La colangiopancreatografía por RMN es el mejor estudio no invasivo disponible para evaluar la vía biliar proximal y distal a la obstrucción^{18,19} y comparable a la colangiopancreatografía

endoscópica retrógrada (CPER) en la detección del sitio de obstrucción.²⁰ La colangiografía endoscópica retrógrada (CPER) y la transparietohepática (CTPH)) pueden aportar información adicional a través de la citología por cepillado y también ser terapéuticas mediante el drenaje biliar. La elección de uno u otro procedimiento depende en parte del nivel de experiencia disponible en cada caso. En general la CPER es la elección en la colangitis esclerosante primaria y las obstrucciones distales mientras que la CPTH se utiliza en las otras instancias. Un nuevo procedimiento: la tomografía por emisión de positrones (PET scan) parece ser de utilidad en el diagnóstico y estadificación del CC²¹ y también en la detección de CC en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Efectuar el diagnóstico histológico es dificultoso y no debería postergarse la evaluación y el tratamiento ante su ausencia. Para determinar resecabilidad debe utilizarse toda la información clínica y radiológica. La estadificación del CC está basada en datos histológicos (American Joint Commission on Cancer Staging) y sólo predice pronóstico luego de la resección. El sistema de Bismuth-Corlette estadifica pacientes según localización pero no predice resecabilidad o sobrevivencia.^{22,23}

La resección quirúrgica completa con márgenes negativos es el único tratamiento que ofrece curación. La resección hepática es habitualmente necesaria para efectuar una resección curativa en CC proximales. Todos los pacientes deberían ser evaluados para cirugía antes de implementar otros tratamientos. Existen 4 determinantes de resecabilidad: 1-extensión del CC en los conductos biliares, 2-invasión vascular, 3-atrofia hepática y 4-metástasis. La ecoendoscopia y la laparoscopia son útiles para diagnosticar implantes peritoneales o metástasis ganglionares, pero la exploración quirúrgica determina definitivamente la resecabilidad. El drenaje biliar preoperatorio y la embolización portal, aunque controvertido, han permitido mejorar la insuficiencia hepática postoperatoria. La sobrevivencia a 5 años en pacientes sometidos a resección potencialmente curativa varía de 8 a 44%. Los factores pronósticos determinantes en la sobrevivencia postoperatoria son la positividad o no del margen quirúrgico y de los ganglios pediculares. Los CC distales son habitualmente tratados mediante una duodenopancreatectomía cefálica con sobrevivencia de hasta 54% a 5 años. Los CC intrahepáticos se tratan con resección hepática. El trasplante hepático asociado a tratamiento quimio-radiante ha demostrado ser efectivo en casos seleccionados (estadios I y II hiliar).^{24,25} La radioterapia y la quimioterapia, en sus

distintas modalidades han sido poco efectivas en controlar la enfermedad y son necesarios estudios prospectivos para evaluar su utilidad. Los tratamientos paliativos incluyen la colocación de endoprótesis, preferentemente metálicas, por vía endoscópica o percutánea. Habitualmente requieren de reintervenciones para mantenerlas permeables. La derivación biliodigestiva paliativa quirúrgica no ofrece mejor calidad de vida que las endoprótesis metálicas.

Referencia

1. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and páncreas. *Cancer* 1995 ;75 (suppl 1):171-190.
2. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998;228:385-394.
3. Broome U, Olsson R, Loof L. et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-615.
4. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl.Surg* 1995;32:1-90.
5. Hewitt PM, Krige JE, Bormman PC et al. Choledochal cysts in adults. *Br j Surg* 1995;82:382-385.
6. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM et al. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* 1994;220:644-652.
7. Kubo S. Kinoshita H, Hirohashi K et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 637-641.
8. Ahrendt SA, Pitt HA. Biliary tract. In: Townsend C, editor. *Sabiston Textbook of Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:1076-1111.
9. Chari RS. Tumor markers in primary and secondary liver tumors. In: Clavien PA, Fong Y, Morse MA et al., eds. *Malignant Liver Tumors*. Boston, MA: Blackwell Science, 2003.
10. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996; 171: 147-152; discussion 152-153.
11. Patel AH, Harnois DM, Klee GG et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:204-207.
12. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH et al. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer REs* 2002;22:2311-2316.
13. Sharma MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective. *Trop Gastroenterol* 1999;20:167-169.
14. Hann LE, Greatrex KV, Bach AM et al. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:985-989.
15. Valls C, Guma A, Puig I et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 2000;25:490-496.
16. Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH et al. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 198;171:651-658
17. Zhang Y, Uchida M, Abe T et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J comput Assist Tomogr* 1999;23:670-677.
18. Guthrie JA, Ward J, Robinson PJ. Hilar cholangiocarcinomas:T2-weighted spin-echo and gadolinium-enhanced FLASH MR imaging. *Radiology* 1996;201:347-351.
19. Schwartz LH, Coakley FV, Sun Y et al. Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 1998;170:1491-1495.
20. Guibaud L, Bret PM, Reinhold C et al. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology* 1995;197:109-115.
21. Petrocosky H, Wildtrett P, Husbrik D et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2006;45:43-50
22. Jarnagin WR, Fong Y, De Matteo RP et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507-517; discussion 517-519.
23. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:31-38.
24. De Vreede I, Steers JL, Burch PA et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000;6:309-316.
25. Sudan D, De Roover A, Chinnakotla S et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* 2002;2:774-779.

IV) MÓDULO HEPATITIS

Co-infecção HCV-HIV

Mário Pessoa

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

Objetivos

O objetivo deste capítulo é o de fornecer uma atualização na história natural da infecção crônica pelo vírus da hepatite C no paciente co-infectado com o vírus HIV. O prognóstico desta doença é determinado pela progressão da fibrose hepática, que se mostra mais rápida nessa população. Aspectos peculiares do diagnóstico e tratamento também são analisados.

Introdução

Estima-se que existam atualmente 180 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C, distribuídos em todos os continentes, com prevalências variando entre menor que 1% e maior que 10%, segundo dados usualmente providos de bancos de sangue de diferentes países 1.

Desta forma, acredita-se que a pandemia pelo HCV seja responsável por 60% de todas as hepatopatias crônicas e 40% das cirroses hepáticas, resultando numa incidência de descompensação hepática em torno de 4,5% ao ano, e de hepatocarcinoma variando de 1 a 4% ao ano, com um alto índice de morbidade e mortalidade.¹

Atualmente estima-se que existam mais de 40 milhões de indivíduos infectados pelo HIV e os tratamentos disponíveis ainda não possibilitam o clareamento viral definitivo. No entanto, a história natural da doença tem sido modificada pelo uso de anti-retrovirais, em especial os esquemas contendo três ou mais drogas, que são capazes de suprimir a replicação viral, retardar, e até mesmo reconstituir a imunossupressão causada pelo vírus.²

Prevalência da Co-infecção HCV/HIV

Nas diferentes amostras populacionais, a prevalência da co-infecção HCV/HIV varia de 10 a 90%, sendo as maiores prevalências (50-95%) detectadas nas coortes de pacientes usuários de drogas intravenosas, pela exposição percutânea a sangue contaminado e a dificuldade de controle, em termos de redução de risco de infecção, neste grupo.³

A prevalência da co-infecção HCV/HIV no Brasil tem variado de 15% a 55%. Esta grande variabilidade na prevalência em diferentes regiões geográficas do país se deve ao risco de transmissão principal naquela população estudada, aproximando-se de 15%, quando existe predominância de indivíduos que adquirem o vírus por via sexual, e alcançando 55%, quando existe predomínio de indivíduos usuários de drogas.

Diagnóstico

Os procedimentos para o diagnóstico da infecção por HCV no paciente HIV positivo não são diferentes das utilizadas no paciente mono-infectado pelo HCV. O grupo de pacientes co-infectados, no entanto podem ter algum grau de imunodeficiência, uma maior carga viral, uma distribuição característica de genótipos, bem como uma pior resposta à terapia antiviral para o HCV. Os ensaios de terceira geração para detecção de anticorpos contra o HCV (anti-HCV) têm sensibilidade semelhante nos dois grupos de pacientes, como demonstrado em um estudo que comparou 559 HIV positivos e 944 HIV negativos, usuários de drogas intravenosas, 97,8% dos HIV positivos tiveram o anti-HCV positivo por terceira geração e apenas um paciente anti-HCV positivo tinha o HCV RNA positivo por PCR.⁴ No entanto, em casos de suspeita de infecção por HCV em um paciente portador do HIV, deve-se pesquisar o HCV RNA qualitativo naqueles pacientes com anti-HCV negativo.⁵ O método de HCV RNA qualitativo também é utilizado na avaliação de resposta virológica sustentada 6 meses após a interrupção do tratamento.

A quantificação da carga viral deve ser realizada por métodos com grande variação entre os limites máximo e mínimo pela elevada carga viral nessa população e é útil no planejamento do tratamento, e na avaliação da resposta virológica precoce. Na semana 12 de tratamento, foi demonstrado um alto valor preditivo negativo (98%) naqueles pacientes que não obtiveram uma queda $\geq 2 \log_{10}$ em relação à carga viral basal (sem resposta virológica precoce) 6. A quantificação do HCV também pode ser utilizada durante a gravidez para se determinar o risco de transmissão materno-fetal.⁵

A genotipagem deve ser realizada por sequenciamento no paciente co-infectado e não por sorotipagem, por diminuição da sensibilidade do último método nessa população 5. O genótipo deve ser utilizado como fator preditivo de resposta a tratamento, mas não como determinante do tempo de tratamento, como ocorre no paciente mono-infectado pelo HCV, pela alta taxa de recidiva virológica nos pacientes portadores de genótipo 2 e 3 tratados por 24 semanas na população de co-infectados.^{6,7}

História Natural da Co-infecção HCV/HIV.1

1. Influência da infecção pelo HCV na progressão da doença pelo HIV

Estudos que investigaram a influência da infecção pelo HCV na progressão da doença pelo HIV mostram resultados controversos.² Em um trabalho publicado na Europa (Swiss Cohort), pacientes co-infetados HCV/HIV apresentaram menor recuperação da contagem de CD4 após um ano de tratamento com HAART, quando comparados aos pacientes HIV sem infecção pelo HCV, repercutindo em uma maior progressão para desenvolvimento de SIDA e morte no grupo dos co-infetados,⁸ resultados similares a outros estudos europeus com menor número de pacientes.^{9,10} No entanto, uma nova publicação atualizada da coorte Suíça, com 4 anos de acompanhamento já não observou mais impacto negativo na presença da infecção pelo HCV, não havendo diferença no tempo de recuperação do número de células CD4+ entre os dois grupos.^{11,12} Além disso, o estudo EuroSIDA também não encontrou nenhuma diferença em relação ao tempo para atingir HIV RNA < 400 cópias/ml ou tempo para o aumento de 50% na contagem de células CD4+, entre os pacientes co-infetados HCV/HIV e os mono-infetados por HIV.¹²

Metanálise recente com oito estudos envolvendo 6216 pacientes demonstrou um incremento médio menor nos pacientes co-infetados HCV/HIV, de 33,4 céls/mm³, em relação aos mono-infetados com HIV, sugerindo uma menor reconstituição imune após 48 semanas de terapia HAART. Se esse achado tem importância no desfecho clínico dos pacientes co-infetados, ainda precisa ser determinado.¹³ Alguns autores consideram que apesar de um prejuízo inicial na recuperação de células CD4+ nas primeiras semanas de terapia HAART no paciente co-infetado, esta contagem se torna comparável com o passar do tempo entre os pacientes com infecção por HIV, com ou sem co-infecção HCV.²

2. Influência da infecção pelo HIV na progressão da doença pelo HCV

Com o uso do esquema HAART (terapêutica anti-retroviral), foi observado aumento da mortalidade por doença hepática, já que esses pacientes tiveram a sua sobrevivência prolongada. Doença hepática terminal por hepatites virais B e C representaram 50% das causas de mortalidade no paciente HIV positivo no período de 1998-99, comparado a 15% em 1991 em uma casuística de Massachussets nos EUA.¹⁴

A infecção por HIV aumenta a viremia do HCV em 2 a 8 vezes, resultando em uma diminuição de chance de esclarecimento espontâneo do HCV na hepatite C aguda.¹⁵

Estudos de história natural demonstram que pacientes co-infetados com HIV/HCV têm um potencial de evolução para cirrose hepática em espaço de tempo mais curto quando comparado ao indivíduo que só tem infecção pelo vírus da Hepatite C. Enquanto o tempo médio de evolução para a cirrose nos indivíduos mono-infetados pelo HCV foi de 23 anos, nos indivíduos co-infetados HCV/HIV esse tempo médio foi de sete anos.¹⁶ Pacientes co-infetados, principalmente aqueles com CD4+ <200

céls/mm³, têm uma taxa de progressão mais rápida de fibrose.¹⁷ Este impacto negativo da infecção por HIV na evolução da hepatite C também foi observada na coorte EuroSIDA, onde houve um aumento significativo na incidência de morte relacionada a doença hepática no paciente com co-infecção HCV/HIV, com um RR de 11,71.¹² Mais recentemente, alguns estudos têm apresentado resultados diferentes, demonstrando evolução semelhante ao mono-infetados, naqueles pacientes que se encontram com replicação do HIV totalmente suprimida (carga viral negativa). Aparentemente, quando a infecção pelo HIV encontra-se controlada, a progressão da doença pelo vírus C tem um comportamento parecido ao do mono-infetado. Outros estudos são necessários para confirmação dessa hipótese.

Uma característica marcante na co-infecção HCV/HIV é a presença de esteatose. Essa esteatose tem algumas causas principais: o uso do HAART, a hepatotoxicidade, e a possibilidade da presença de síndrome metabólica. O percentual de pacientes com esteatose é alto nessa população, variando de 69% a 90%, associado ou não ao genótipo 3, e parece estar relacionada com maior progressão da fibrose hepática.¹⁸

Tratamento

O início da terapia da co-infecção com interferon convencional e ribavirina, mostrou resultados bastante desanimadores, com resposta virológica sustentada bem inferior ao observado no paciente mono-infetado por HCV. Sulkowski et al. demonstrou uma RVS em apenas 19% de pacientes tratados com 3 UM diariamente de Interferon convencional e ribavirina em baixas doses por 24 semanas.¹⁹

Trabalho realizado na UNICAMP tratou 59 pacientes co-infetados, sendo 60% de usuários de drogas, com Interferon convencional e ribavirina na dose de 1000 mg/dia, por 48 semanas (maioria genótipo 1 e CD4 médio de 529 céls/mm³). Resposta virológica sustentada foi observada em 23% dos pacientes (Maria Helena Pavan, comunicação pessoal).

Quatro grandes estudos avaliaram o uso de PEG-Interferon (PegIFN) e ribavirina (RBV) em pacientes portadores de co-infecção HCV/HIV, tornando esse o tratamento padrão para o paciente co-infetado. No primeiro deles, o estudo APRICOT, foram randomizados 868 pacientes para 3 grupos: Peginterferon alfa-2^a 180 mcg/sem. + placebo ou o Peginterferon alfa-2^a 180 mcg/sem. + Ribavirina 800 mg/dia, versus o Interferon convencional e a Ribavirina 800 mg/dia, tratados durante 48 semanas, e com um seguimento de 24 semanas. Havia uma percentagem muito pequena de pacientes com fibrose em ponte (F3) e cirróticos compensados (16%).

Todos tinham HIV estável, com CD4 (200 céls/mm³, ou entre 100 e 200 céls/mm³, desde que com o HIV RNA indetectável.

A resposta virológica sustentada global foi de 40%, associando o PEG IFN(2^a + Ribavirina 800 mg e de 12%

com IFN + RBV. No genótipo 1, 38% ao final de tratamento, 38% e 29% resposta virológica sustentada. No genótipo 2 e 3 a resposta virológica sustentada foi de 62% PEG IFN(2a + RBV 800 mg. Esses resultados foram significativamente superiores aos encontrados nos 2 outros grupos.⁶

No segundo estudo, 133 pacientes foram randomizados para receber PegINF alfa-2^a 180 mcg/sem + RBV em doses escalonadas de 0,6 a 1g/dia ou IFN(+ RBV 0,6 a 1g/dia por 48 semanas (ACTG 5071). A resposta virológica sustentada global foi de 27%, associando o PEG IFN(2a + RBV e de 12% com IFN e RBV.

No genótipo 1, 14% de resposta virológica sustentada no primeiro grupo, contra 6% no segundo. Nos genótipos 2 e 3, a resposta virológica sustentada foi de 73% com PEG IFN(2a + RBV versus 33% com IFN + RBV 20.

No terceiro estudo, 412 pacientes foram randomizados para receber PegINF alfa-2b 1,5mcg/kg/sem. + RBV 800mg/dia ou IFN(+ RBV 800mg/dia por 48 semanas (RIBAVIC). A resposta virológica sustentada global foi de 27%, associando o PEG IFN(2b + RBV e de 19% com IFN e RBV. No genótipo 1, 17% de resposta virológica sustentada no primeiro grupo, contra 6% no segundo. Nos genótipos 2 e 3, a resposta virológica sustentada foi idêntica nos 2 grupos, de 44% com PEG IFN(2b + RBV versus 43% com IFN + RBV.²¹

No quarto estudo, 95 pacientes foram randomizados para receber PegINF alfa-2b 100-150mcg/sem. + RBV 800-1200 mg/dia, de acordo com peso corpóreo ou IF (+ RBV 800-1200 mg/dia por 48 semanas (Barcelona).

A resposta virológica sustentada global foi de 44%, associando o PEG IFN(2b + RBV e de 21% com IFN e RBV.

Nos genótipo 1 e 4, 38% de resposta virológica sustentada no primeiro grupo, contra 7% no segundo. Nos genótipos 2 e 3, a resposta virológica sustentada foi semelhante nos 2 grupos, de 53% com PEG IFN(2b + RBV versus 47% com IFN + RBV.²² A resposta bem superior no primeiro grupo (genótipos 1 e 4) se deve provavelmente a um número grande de pacientes do genótipo 4 nesse grupo.

Em relação às características pré-tratamento, os valores de CD4 eram elevados nos quatro estudos. Presença de cirrose hepática foi um pouco maior no RIBAVIC e no LAGUNO. Proporção de genótipo 1, no ACTG, 77%; no APRICOT, 67%; no RIBAVIC, 69%; e no LAGUNO, 63%. Genótipo e carga viral basal foram os principais fatores preditivos de resposta. A dose de Ribavirina foi variável nos 4 estudos. O estudo Barcelona obtém um resultado bom usando uma dose de Ribavirina de 800-1.200 mg/dia, ou seja, uma dose de Ribavirina maior do que nos outros estudos. Esse último estudo nos mostrou que existe a possibilidade de utilização de uma dose maior de ribavirina, apesar de uma hemólise também maior quando da associação com o AZT.

Quanto à interação de drogas, no estudo RIBAVIC, quase 3% dos pacientes tiveram acidose láctica ou pan-

creatite 21. Nove pacientes estavam recebendo ddl e outros 9 estavam recebendo ddl + d4T. Nove pacientes que apresentaram pancreatite foram a óbito. No estudo APRICOT houve descompensação da cirrose em 14 pacientes, com 5 óbitos entre esses pacientes. O uso de ddl foi um fator de risco importante nessa descompensação 6.

Dados quanto à durabilidade da resposta virológica sustentada são ainda escassos na população de co-infectados. Um estudo avaliou a durabilidade da resposta em 77 pacientes co-infectados tratados com interferon em monoterapia ou IFN + ribavirina. Após um período de acompanhamento de 58 semanas pós tratamento, nenhum dos 77 pacientes mostrou recidiva virológica.²³

Conclusões

Até o momento os estudos de história natural da co-infecção HCV/HIV nos mostraram que o HIV tem um impacto negativo, acelerando a progressão da doença pelo vírus C. Alguns estudos mais recentes sugerem que talvez essa história natural no co-infectado se aproxime da do mono-infectado pelo HCV quando o HIV está controlado. Dados de cinética viral durante o tratamento ainda são escassos nesse grupo de pacientes e serão extremamente úteis na otimização do tempo de tratamento e doses dos medicamentos nos diferentes genótipos.

Referências

1. Alberti A, Benvenuto L, Boccato S, Pistis R, Ferrari A, Sebastiani G. Natural History of Hepatitis c and Prognostic Factors of Disease Progression, In International Conference on the Management of Patients with Viral Hepatitis, Paris, 26-27, 2005.
2. Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006;44:S25-7.
3. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44:S6-9.
4. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38:575-7.
5. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *J Hepatol* 2006; 44: S35-9.
6. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H, Jr., Pisse S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT. Peginterferon Alfa-2^a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.
7. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Martin-Carbonero L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *Aids* 2003;17:1023-8.
8. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA, Dore GJ. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *Aids* 2004; 18:1169-77.

9. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, Mouton Y, Bouchard O, Raffi F, Rey D, Peyramond D, Gourdon F, Drobacheff C, Lombart ML, Lucht F, Besnier JM, Bernard L, Chavanet P, Portier H. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat* 2000;7:302-308.
10. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, Poggio A, Pagano G, Tositti G, Cadeo G, Macor A, Toti M, D'Arminio Monforte A. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med* 2002;162:2125-2132.
11. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Teleni A, Hirschel B, Ledergerber B, Vernazza P, Bernasconi E, Rickenbach M, Egger M, Battegay M. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003;163:2187-2195.
12. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002.
13. Miller ME, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:713-720.
14. McGovern B, Fiore J, Wurcel A, Taglienti P, Bradley M, Galvin S, Libone G, Ramsey J, Molinaro-Gudas V, Drewniak S, Amick C, Andalkar A, Scheft H, Bica I. Delivering therapy for hepatitis C virus infection to incarcerated HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 1:S56-62.
15. Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, Stieritz DD, Chang KM. Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population. *Hepatology* 2004;40:892-899.
16. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengochea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales Gilabert M, Gonzalez F, Miron P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis [see comments]. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
17. Koziel MJ. Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. *J Hepatol* 2006;44:S14-18.
18. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, Schwartzapfel B, Rindler E, Fiorino AM, Zaman MT, Sax PE, Graeme-Cook F, Hibberd PL. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43:365-372.
19. Sulkowski MS, Felizarta F, Smith C, Slim J, Berggren R, Goodman R, Ball L, Khalili M, Dieterich DT. Daily versus thrice-weekly interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected persons: a multicenter randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:464-472.
20. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-459.
21. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;292:2839-2848.
22. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, Bargallo X, Garcia-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, Leon A, Lonca M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *Aids* 2004;18:F27-36.
23. Soriano V, Perez-Olmeda M, Rios P, Nunez M, Garcia-Samaniego J, Gonzalez-Lahoz J. Hepatitis C virus (HCV) relapses after anti-HCV therapy are more frequent in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:351-353.

Hepatitis alcohólica. Tratamiento

Gustavo Romero

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

La hepatitis alcohólica (HA) es un cuadro clínico patológico descrito por primera vez a principios de la década del 60 por Beckett y col en pacientes con ingesta copiosa de alcohol que desarrollaban ictericia.¹

La mortalidad de la HA oscila desde 1.5-17% en pa-

cientes hospitalizados con enfermedad leve, a 35-46% en hepatitis alcohólica severa (HAS). La "función discriminante" modificada de Maddrey (FD) definida por la fórmula (4.6) (tiempo de protrombina en segundos sobre el normal) + bilirrubina en mg/dl) ha permitido definir co-

mo HAS a aquellas con $FD > 32$).² Estudios recientes han mostrado que un MELD > 11 ó 18 y un score de Glasgow (a 9 también se asocian a una alta mortalidad).

La lista de las terapéuticas que han sido ensayadas en la HA es muy amplia. Dados los límites de esta revisión me referiré fundamentalmente a las controversias sobre el tratamiento con corticoides, a datos recientes sobre el uso de fármacos anti-factor de necrosis tumoral (FNT) como la pentoxifilina y el infliximab, a la utilización del MARS (molecular adsorbent recirculating system) y al trasplante hepático.

A pesar de las recomendaciones del American College of Gastroenterology sobre el uso de corticoides en HAS³ este tratamiento aún no está aceptado por la FDA y muchos Centros no lo aplican por temor a las complicaciones.

Existen 17 trabajos publicados que incluyen más de 900 pacientes sobre tratamiento esteroideo en HA, 12 de ellos randomizados y controlados con placebo, siendo sus resultados contradictorios. Sólo 5 de ellos mostraron una reducción de la mortalidad a corto plazo mientras que los restantes no hallaron diferencias. Se han publicado 4 metanálisis de estos trabajos evaluando la utilidad de los corticoides en HA, 3 mostraron resultados beneficiosos sobre la sobrevida⁴⁻⁶ y uno fue negativo.⁷ La mayoría de los trabajos utilizaron dosis de 40 mg de prednisona durante 30 días con una rápida reducción y suspensión posterior. Recientemente se publicó un análisis de los datos individuales de los últimos tres trabajos sobre esteroides comparados contra placebo seleccionando 215 pacientes con HAS, concluyendo que los mismos reducen en forma significativa la mortalidad a los 30 días.⁸ Si bien las controversias sobre su utilidad terapéutica continúan, los corticoides parecen ser una alternativa útil en pacientes con HAS (Maddrey > 32 y encefalopatía) que no tengan sangrado gastrointestinal. Se considera que deberían tratarse aproximadamente 7 pacientes sin encefalopatía y 4 con esta complicación para prevenir una muerte.

Basándose en la intervención de las citoquinas en la fisiopatología de la HA se ha publicado un trabajo sobre la utilidad de la pentoxifilina (PTX) que es un inhibidor de la síntesis de FNT en el tratamiento de la HAS.⁹ Este estudio mostró que la administración de 1200 mg/día de PTX durante 4 semanas en pacientes con HAS (definida como un FD de Maddrey > 32) redujo la mortalidad a corto plazo en forma significativa comparada con placebo (25 vs 46%), y también, en forma significativa, el riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal que es una causa frecuente de muerte en estos pacientes. Esta reducción del 40 % en la mortalidad es mayor que la lograda con los corticoides pero debería confirmarse en otros estudios controlados. Un estudio de nuestra Unidad con 4 semanas de 1200 mg/días de pentoxifilina en HAS mostró una sobrevida del 88% y mejoría de los índices pronósticos a corto plazo (datos no publicados).

La utilización de Anti-FNT (Infliximab) ha sido investigada en 3 pequeños estudios. En uno de ellos se utilizó

sólo en una infusión única sin grupo control,¹⁰ incluyendo 12 pacientes con HAS y observando una sobrevida mayor de 7 meses en 10 de ellos. El segundo¹¹ combinó Infliximab con corticoides versus placebo en 20 pacientes con HAS observándose una mejoría del Maddrey a los 28 días junto a una reducción de las IL6 e IL 8 en el grupo con anti FNT. Ambos estudios mostraron buena tolerancia. A pesar de que los resultados de estos estudios son alentadores, un reciente trabajo multicéntrico francés de infliximab en HAS fue interrumpido por la agencia de control de drogas por un aumento significativo de las infecciones y aumento en la mortalidad.¹² Dadas las altas dosis de infliximab utilizadas en este trabajo francés es probable que un nuevo estudio multicéntrico a gran escala con menor dosis sea necesario antes de recomendar esta terapéutica para la HAS. Un estudio piloto en 13 pacientes con HA moderada y severa con otro agente anti-FNT, el Etanercept, que es un alfareceptor soluble de TNF que se une y neutraliza al TNF, mostró una sobrevida de 92% a los 30 días. Esto ha llevado a la puesta en marcha de un estudio randomizado contra placebo.¹³

Otro pequeño estudio piloto evaluó la utilidad del MARS en 8 pacientes con HAS, todos con encefalopatía y cinco con síndrome hepatorenal tipo 1.¹⁴ Se observó mejoría clínica y hemodinámica con una mortalidad del 50% a los 3 meses, la cual es aceptable dada las características de los pacientes incluidos.

La indicación de TX en la HA es controvertida y muchos centros la consideran una contraindicación para el mismo. Sin embargo datos recientes demuestran que la sobrevida en pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica fue la misma independientemente de que tuvieran hallazgos histológicos de HA en el explante. Asimismo, la sobrevida no se alteró en forma relacionada con la FD de Maddrey.¹⁵ La tasa de recidiva del alcoholismo fue baja (10%) y no fue influenciada por la presencia de HA. Sin embargo en este trabajo la definición de HA fue histológica y se desconoce si estos datos son aplicables a pacientes que se presenten con el cuadro clínico florido de HA. Otro estudio observó una baja aplicabilidad del TX para la HA por alta mortalidad inicial o recidiva del alcoholismo sugiriendo acortar el período requerido de abstinencia a 3 meses para evaluar la chance de recuperación espontánea o con tratamiento médico.¹⁶ Es probable que se requiera de un estudio controlado de TX versus tratamiento médico en HAS para dilucidar si realmente el trasplante es útil para estos pacientes. Sin embargo, su realización parece poco probable.

Como conclusión el diagnóstico y tratamiento de la HAS continua siendo un desafío, pudiendo afirmarse en base a la información disponible que no existe un tratamiento ideal para esta entidad. Los corticoides serían útiles en la mejoría de la sobrevida temprana en pacientes con HAS seleccionados, mientras que los resultados promisorios de los nuevos tratamientos modulando el metabolismo de las citoquinas especialmente la pentoxifilina, merecen mayores estudios.

Referencias

1. Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR. Acute alcoholic hepatitis. *Br Med J* 1961 Oct 28;5260:1113-1119.
2. Carithers JrRL, Herlong HF, Dichl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-690.
3. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-2036.
4. Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Yousfi A, Michael H, Gremy F. Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:223-228.
5. Reynolds TB, Benhamou JP, Blake J, Naccarato H. Treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Int* 1989;2:208-216.
6. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
7. Christensen E, Gluud C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcohol hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113-118.
8. Mathurin P, Mendenhall C, Carithers RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, Rueff B, Naveau S, Chaput JC, Poynard T. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J. of Hepatol* 2002;36:480-487.
9. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Hans S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1618.
10. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, Ludwigczek O, Shawcross D, Zoller H, Alisa A, Mookerjee RP, Graziadei I, Datz C, Trauner M, Schuppan D, Obrist P, Vogel W, Willians R. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2003;38:419-425.
11. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, Fischer M, Egger H, Hadengue A. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002 oct; 37(4):448.
12. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MR, Davion T, Oberti F, Broet P, Emilie D. A double-Blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004 May; 39(5):1390-1397.
13. Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, Wiesner RH, Gores GJ, Peine CJ, Shah V. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Feb;99(2):255-260
14. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Akisa A, Willians R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24-31.
15. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, Abdulkar I, Forteza J, Bustamante M, Varo E. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36: 793-798.
16. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, Brissot P, Deugnier Y, Moirand R. Indication for liver transplantation in severe alcoholic cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36: 793-798.

Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico: Definición, características clínicas y opciones terapéuticas

Jaime Poniachik T.

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:Supl 3

Definición.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es parte de la condición conocida como hígado graso no alcohólico (HGNA), que se define por la presencia de esteatosis en más de 5% de los hepatocitos en ausencia de consumo significativo de alcohol. La EHNA representa una etapa más avanzada caracterizada por inflamación, daño hepatocelular con o sin fibrosis, al igual que en la hepatopatía

alcohólica. El HGNA es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente como causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de daño hepático crónico. Clínicamente suele cursar en forma asintomática. Las pruebas hepáticas pueden ser normales o mostrar discreta elevación de aminotransferasas a predominio de la pirúvica. Existen factores asociados, tales como: obesidad y sobrepeso (69-100%), diabetes mellitus

tipo 2 (36-75%), hiperlipidemia (20-80%), y otros.^{1,2} Su prevalencia varía entre 10 a 25% de la población general, siendo entre el 50- 80% en individuos obesos, de 2.6 % en población pediátrica y del 22 a 53% de niños obesos. Además representan entre el 1-10% de las biopsias hepáticas en centros de referencias. En el último tiempo se ha reconocido la asociación de insulino resistencia (IR) e hígado graso. La IR se encontraría presente aún en los pacientes no obesos y, el riesgo de esteatosis aumenta cuando se asocia a un mayor número de componentes del síndrome metabólico.^{3,4} En un trabajo de nuestro grupo, el análisis de la biopsia hepática en obesos mórbidos demostró HGNA en 91%, fibrosis en 47%, EHNA en 45% y cirrosis en 1,4% de los pacientes.⁵

Características Clínicas.

En la mayoría de los casos el HGNA es asintomático, sin embargo puede progresar hasta una cirrosis en ausencia de manifestaciones clínicas. En ocasiones pueden existir astenia y dolor en el hipocondrio derecho con hepatomegalia dentro del examen físico. Los exámenes de laboratorio pueden ser normales o con leves alteraciones, tales como un aumento de aminotransferasas (2-3 veces su valor normal), con menor frecuencia una elevación de fosfatasa alcalina y GGT. Los parámetros de función hepatocelular no suelen estar alterados. El grado de obesidad se correlaciona con la severidad histológica.⁵ La historia natural de la enfermedad es incierta aún, dada su naturaleza indolente, la falta de estudios prospectivos y la presencia de algunos subgrupos de esta patología. Las características histológicas son importantes en su evolución clínica, siendo mayor el riesgo de progresar a cirrosis (15 a 20%) y las complicaciones, como el hepatocarcinoma, en los pacientes con fibrosis.⁶ El HGNA se encuentra entre las causas de cirrosis criptogenética, siendo aproximadamente el 50 % de ellas.

Diagnóstico

El HGNA siempre debe ser incluida entre las posibilidades diagnósticas de pacientes con hipertransaminasemia crónica sin otra causa identificable, especialmente en presencia de los factores de riesgo (obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipemia), la elevación de aminotransferasas y la presencia de un hígado graso en la ecografía. Para establecer el diagnóstico de HGNA es necesario que se cumplan tres condiciones: 1- Ausencia de exposición al alcohol (ingesta menor a 40 g semanales).

2- Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica, aunque éstas pueden coexistir.

3- Biopsia hepática con lesiones compatibles.

La presencia de esteatosis pura en la biopsia hepática parece claramente tener un mejor pronóstico, a diferencia de los pacientes que presentan fibrosis, aunque ésta sea inicial.

Etiopatogenia

No se conocen los mecanismos etiopatogénicos del

HGNA, sin embargo en la actualidad se acepta que la esteatosis hepática constituye la lesión precursora necesaria para la aparición de inflamación y luego fibrosis. En esta evolución se han implicado tres mecanismos: la hiperinsulinemia e insulinoresistencia, la formación de radicales libres del oxígeno (ROS) a partir de la peroxidación de la grasa, y la liberación de determinadas citoquinas proinflamatorias. Investigaciones desarrolladas en los últimos años por nuestro grupo, mostraron un aumento del estrés oxidativo (EO) en HGNA. El EO puede determinar depleción de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga determinando un aumento de la peroxidación. (7-10) También hemos observado un aumento en el contenido y la actividad del citocromo p450 2E1 (CYP2E1) en el hígado de estos pacientes.¹¹

Tratamiento

No existe ninguna medida terapéutica que hasta la fecha haya probado su eficacia de manera científica en la mejoría de las lesiones del HGNA ni tampoco en evitar la progresión de la enfermedad. Se recomienda un balance calórico negativo con régimen alimenticio que reduzca 500 a 1000 calorías al día, restringiendo especialmente el consumo de fructosa que se convierte principalmente en triglicéridos y el de grasas saturadas, favorecer la normoglicemia y tratar la dislipidemia. El uso de fármacos para bajar de peso como la sibutramina y orlistat, se ha asociado en un estudio reciente, no randomizado, a mejoría de pruebas hepáticas y disminución de la esteatosis ultrasonográfica en pacientes con EHNA).¹² La cirugía bariátrica se reserva para pacientes con IMC mayor a 35 y comorbilidad asociada, o con IMC mayor a 40, algunos estudios muestran mejoría histológica después de la disminución de peso y su estabilización a largo plazo.¹³ Tratamiento farmacológico de la EHNA: aún no existe una droga efectiva, segura y demostrada para esta condición, por lo cual en la práctica clínica debe balancearse su costo-beneficio. Actualmente están en estudio dos líneas de tratamiento: Agentes sensibilizadores a la insulina: - Tiazolidinedionas (agonistas PPAR- α), hay pequeños estudios fase II con mejoría histológica; uno controlado con pioglitazona más vitamina E versus vitamina E sola, siendo mejor la terapia combinada.¹⁴ - Metformina, esta biguanida disminuye el riesgo de desarrollar diabetes en sujetos con factores de riesgo como obesidad. En un estudio de pacientes con EHNA se normalizaron las pruebas hepáticas, aunque sin estudio histológico,¹⁵ estando en desarrollo estudios fase III. Nuestro grupo presentó un informe preliminar sobre su uso en pacientes con EHNA contra placebo, con control histológico pre y post tratamiento, observándose una tendencia a la mejoría de la inflamación y fibrosis cuyos resultados definitivos están pendientes.¹⁶ Drogas hepatoprotectoras-antioxidantes: Hay varios estudios pequeños y sin control histológico, como con ácido ursodeoxicólico, que en un trabajo reciente en pacientes con HGNA no demostró utilidad sobre el placebo,¹⁷ si bien la dosis pudo haber sido insuficiente.

Con vitamina E se observó mejoría bioquímica y de la esteatosis histológica en población pediátrica, pero no de la EHNA, estando pendientes otros estudios fase III.¹⁸ La betaína, precursor metabólico de la S-adenosil metionina con función hepatoprotectora, se asoció a mejoría histológica en un estudio pequeño¹⁹ y debe evaluarse su utilidad clínica en grandes estudios.

Referencias

- 1- Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis.* 2004;8:501-519 vii
- 2- Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
- 3- Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, Best JD, Jenkins AJ, Desmond PV. Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005;28:1222-1224.
- 4- Araya V, Valera JM., Contreras J, Csendes A, Díaz JC, Burdiles P, Rojas J, Maluenda F, Smok G, Poniachik J. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Médica de Chile.* (Aceptada para publicación)
- 5- Poniachik J, Mancilla C, Contreras J, Csendes A, Smok G, Cavada G, et al. Obesity: risk factor for steatohepatitis and hepatic fibrosis. *Rev Med Chile* 2002;130:731-736.
- 6- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80
- 7- Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernández V, Tapia G, Contreras J, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver nonalcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci* 2004;106:261-268.
- 8- Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1499-1507.
- 9- Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci* 2004;106:635-643.
- 10- Poniachik J, Csendes A, Díaz JC, Rojas J, Burdiles P, Maluenda F, Smok G, Rodrigo R, Videla LA. Increased production of IL-1alpha and TNF-alpha in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine.* 2006 Mar 7;33(5):252-257
- 11- Orellana M, Rodrigo R, Varela N, Araya J, Poniachik J, Csendes A, et al. Relationship between in vivo chlorzoxazone hydroxylation, hepatic cytochrome P450 2E1 content and liver injury in obese non-alcoholic fatty liver disease patients. *Hepatol Res* 2006;28:57-63.
- 12- Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, et al. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003;12:189-92.
- 13- Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, et al. Parallel reversibility of biological markers of the metabolic syndrome and liver steatosis after gastroplasty-induced weight loss in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4293.
- 14- Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1107-1115.
- 15- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
- 16- Valera JM, Poniachik J, Araya V, et al. Protocolo doble ciego randomizado de metformina en la terapia del hígado graso no alcohólico: informe preliminar. *Gastr Latinoam* 2004;15:284(A).17-
- 17- Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.
- 18- Vajro P, Mandato C, Franzese A, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:48-55.
- 19- Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ. S-adenosylmethionine generation and prevention of alcoholic fatty liver by betaine. *Alcohol* 1994;11:501-503.

HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES Y COLESTÁSICAS

P

¿ES LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA?: ROL DE LA CHLAMYDIA PNEUMONIAE.

ARCOS, M; DUARTE, I; ARRESE, M; GONZALEZ, R; PEREZ AYUSO, R; SOZA, A. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE. LAS CONDES, SANTIAGO, CHILE.

Antecedentes : La Cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica de etiología no aclarada. Se ha mencionado a enfermedades infecciosas y al mimetismo molecular como potenciales factores etiopatogénicos. Chlamydia pneumoniae es un patógeno intracelular de amplia distribución y que recientemente se ha podido aislar de tejido hepático lo cual abre una gran expectativa en la eventualidad que su tratamiento pudiese modificar la historia natural de la CBP.

Objetivo : Determinar la presencia de Chlamydia pneumoniae en suero y tejido hepático de pacientes con CBP comparándola con un grupo control.

Material y Método : Desde Julio del 2004 hasta Marzo del 2005 se enrolaron 20 pacientes con CBP y un grupo control de 20 pacientes con patologías hepáticas de otra etiología. Se realizó determinación de IgG para Chlamydia pneumoniae en muestras de suero de todos los pacientes. Se realizó estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales específicos y PCR para determinar la presencia de antígenos bacterianos y ADN en tejido hepático.

Resultados : Se realizó serología para Chlamydia pneumoniae en todos los pacientes, considerando títulos positivos valores $> 1:64$. 6/20 (30%) pacientes con CBP y 10/20 (50%) del grupo control tuvieron resultados positivos (p=033). En ninguna de las 26 (13/13) muestras de tejido hepático se logró determinar la presencia de antígenos de Chlamydia pneumoniae. Además no se logró identificar ADN bacteriano en ninguna de las muestras analizadas (5/5). **CONCLUSIONES:** No se encontró mayor incidencia de serología para Chlamydia pneumoniae en pacientes con CBP. No se determinó antígenos ni ADN en las muestras de tejido hepático analizadas. Esto no apoyaría la relación entre la infección por Chlamydia y la etiopatogenia de la CBP.

P

EFICACIA DEL MOFETIL MICOFENOLATO EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES RESISTENTES O INTOLERANTES A TRATAMIENTO CONVENCIONAL.

RODRIGUEZ, R; DELGADO, M; FORTES, M; MACHADO, I; DAGHER, L. CENTRO MEDICO DOCENTE LA TRINIDAD. CARACAS, MARACAIBO, VENEZUELA.

Introducción: El tratamiento clásico de la HAI está bien establecido, consiste en la combinación de corticosteroides y azatioprina, la combinación de ambos fármacos inmunosupresores permite suministrar menores dosis de corticoides. Aproximadamente un 9 - 10 % de los pacientes con HAI no responden a los corticoides, un 15% tiene respuesta parcial y un 13% sufre toxicidad, lo que obliga a suspender prematuramente el tratamiento. Una pequeña porción puede elevar los valores de las transaminasas después de una respuesta inicial beneficiosa, en estos casos se requiere la disponibilidad alternativas terapéuticas.

Objetivo: Evaluar la eficacia del Mofetil Micofenolato (MMF) como opción terapéutica en pacientes con Hepatitis Autoinmune (HAI), que no responden o no toleran la prednisona y/o azatioprina.

Pacientes y Métodos: Se evaluaron 6 pacientes con diagnóstico de HAI tipo 1, entre 36 a 61 años, quienes fueron tratados inicialmente con Azatioprina sola o combinada con esteroides sin respuesta bioquímica, o con intolerancia estos medicamentos. Se administró 1 gr B.I.D a todos los pacientes, 2 pacientes recibieron sólo MMF y 4 pacientes recibieron esteroides a dosis mínimas y MMF. Se evaluó el efecto del MMF en el valor de las enzimas hepáticas (AST y ALT), de la bilirrubina y en la concentración de inmunoglobulina G (IgG), los cuales se determinaron después del inicio del MMF cada 3 a 6 meses. Los pacientes fueron evaluados durante 27 $\pm$ 19 meses.

Resultados: La edad promedio de los pacientes era de 49 ± 12 años; 5 (83,3%) pacientes eran femeninos y 1 (16,6%) paciente masculino. La puntuación para HAI de los 6 pacientes era de 16 ± 3 , histológicamente 3 / 50% pacientes tenían cirrosis y el resto sin cirrosis 3 / 50%, el 100% tenía actividad necroinflamatoria moderada-severa al momento del diagnóstico. Los valores de AST, ALT mejoraron de 3 a 26 veces su valor en los 6 pacientes y se normalizaron en 3 pacientes; la bilirrubina y la concentración de IgG disminuyeron de 1 a 5 veces su valor en los 6 pacientes.

CONCLUSIONES: El MMF en HAI, sólo o en combinación con esteroides resulta eficaz para el control de la inflamación hepática demostrado por la mejoría de los parámetros bioquímicos y disminución de IgG, por lo que puede ser una alternativa a

P

ESPECTRO CLINICO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES VENEZOLANOS.

LEON, R; MACHADO, I; HUNG, S; WANDERLINDER, J; HINESTROSA, H; RUIZ, M. HOSPITAL DOMINGO LUCIANI IVSS E INSTITUTO MEDICO LA FLORESTA. CARACAS, VENEZUELA.

Introducción: la hepatitis autoinmune (HAI) es un cuadro de necro-inflamación hepática crónica de etiología desconocida, caracterizado por la presencia de hepatitis de interfase desde el punto de vista histológico, hipergamaglobulinemia y presencia de autoanticuerpos específicos en sangre. Cerca del 40% de aquellos que debutan con enfermedad severa fallecen en un lapso de 6 meses y aproximadamente el 60% de los supervivientes desarrollan cirrosis. **Objetivo:** describir las características clínicas de la HAI en pacientes venezolanos. **Pacientes y métodos:** entre Agosto 1997 y Agosto 2006, 4550 pacientes (pts) fueron valorados en dos consultas de referencia de Hepatología en Caracas, Venezuela, estableciéndose el diagnóstico de HAI en 126 de ellos, aunque 20 fueron excluidos del análisis debido a presentar data incompleta en cuanto a seguimiento. El diagnóstico de HAI se estableció con base a los criterios del International Autoimmune Hepatitis Group (J Hepatol 1999;31:929-38) y de Poupon R et al (Clin Liver Dis 2003;7:865-78). **Resultados:** los rasgos de la población estudiada se muestran en la tabla 1. La HAI constituyó la 6ta causa de hepatopatía en nuestro medio (3% del total). La biopsia hepática fue practicada en 73 pts (69%), en quienes la presencia de cirrosis no era obvia desde el punto de vista clínico y/o paraclínico, siendo la vía de obtención de la misma: percutánea: 49 pts, (67%), laparoscopia: 19 pts, (26%) y laparotomía: 5 pts (7%). En estos pacientes, el 64% mostró fibrosis avanzada o cirrosis, mientras en el grupo en forma global, 78 de 106 pts (74%) presentaron fibrosis avanzada o cirrosis desde la perspectiva clínica y/o histológica. La presencia de signos de descompensación entre los cirróticos se distribuyó de la siguiente manera: ascitis: 47%, presencia de várices esofágicas (con o sin sangrado): 51%, sangrado variceal (entre portadores de várices): 18% y otras complicaciones como encefalopatía hepática, síndrome hepatopulmonar y peritonitis bacteriana espontánea: 8%. Finalmente, el 74% de los pacientes fueron candidatos y recibieron terapia inmunosupresora, de los cuales el 72% eran portadores de cirrosis (compensada y descompensada).

Tabla

	N	% total	Edad prom	Femenino	Cirrosis clínica o histológica
CLASICA	82	77%	47	89%	75%
Ac (-)	9	8%	44	67%	56%
OVERLAP	5	5%	39	80%	60%
COLESTASIS	7	7%	56	86%	71%
DAÑO DUCTOS BILIARES	2	2%	58	100%	100%
AMA (+)	1	1%	44	100%	100%

CONCLUSIONES: La HAI es una causa infrecuente de hepatopatía en nuestro medio, aunque la severidad de la misma al momento del diagnóstico es desproporcionadamente elevada cuando se compara a otras etiologías. La forma clásica de la enfermedad es la más prevalente, observándose en menores porcentajes formas variantes de la misma. La biopsia hepática continúa siendo un método eficiente de diagnóstico, caracterización y estadiaje de los afectados. Las dos terceras partes de los pacientes fueron abordados con terapia inmunosupresora (resultados descritos en abstractos adicionales).

P

ABORDAJE TERAPÉUTICO INICIAL DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES VENEZOLANOS.

LEON, R; HUNG, S; MACHADO, I; RUIZ, M; HINESTROSA, H. HOSPITAL DOMINGO LUCIANI E INSTITUTO MEDICO LA FLORESTA, CARACAS, VENEZUELA.

Introducción: la hepatitis autoinmune (AIH) a pesar de constituir una causa poco frecuente de enfermedad hepática, en nuestro medio se presenta clínicamente con cirrosis en un importante número de pacientes (74%), por lo que una terapia inmunosupresora eficaz es fundamental en el manejo de los afectados con esta entidad. El uso de prednisona (PRED) sola o en combinación con azatioprina (AZA) es considerada la modalidad de abordaje terapéutico estándar.

Objetivo: describir los resultados obtenidos con diferentes modalidades de abordaje terapéutico en pacientes venezolanos portadores de HAI.

Pacientes y métodos: entre Agosto 1997 y Agosto 2006, 4550 pacientes (pts) fueron valorados en dos consultas de referencia de Hepatología en Caracas, Venezuela, estableciéndose el diagnóstico de HAI en 126 de ellos, aunque 20 fueron excluidos del análisis debido a presentar data incompleta en cuanto a seguimiento. De los restantes 106 pts, 78 (74%) recibieron tratamiento, 19 (18%) no se consideraron candidatos y en 9 (8%) no se dispuso de información en cuanto a su seguimiento. La respuesta al tratamiento fue definida como efectiva cuando se logró normalización de las aminotransferasas y bilirrubina séricas, al igual que mejoría clínica significativa en pacientes portadores de cirrosis descompensada.

Resultados: cirrosis o fibrosis avanzada fue observada en 56 pts tratados (72%), presentando signos de descompensación (ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática) 40 de los mismos. Las diferentes modalidades terapéuticas empleadas de acuerdo a la variante de HAI se detallan en la tabla 1. En pacientes con HAI clásica (n: 60) los porcentajes de respuesta efectiva según el régimen de tratamiento empleado fue: PRED + AZA (34 pts, 74%), PRED + micofenolato mofetil (3 pts, 100%), PRED sola (7 pts, 67%) y ursodiol (0 pts, 0%).

Se apreciaron eventos adversos en 20 pts (26%) relacionados con el uso de terapia inmunosupresora: Síndrome de Cushing (5 pts), neoplasia (2 pts), infecciones (11 pts), hiperglicemia (3 pts), hipertensión arterial (2 pts) y depresión medular (1 pt).

Tabla

	PRED + AZA	PRED + AZA + URSO	PRED + MMF	PRED SOLA	URSO SOLO	TOTAL
TOTAL	56	2	3	14	3	78
CLASICA	45	0	3	11	1	60
Ac (-)	4	0	0	2	0	6
OVERLAP	4	1	0	0	0	5
COLESTASIS	1	1	0	1	2	5
DAÑO DUCTOS BILIARES	1	0	0	0	0	1
AMA (+)	1	0	0	0	0	1

CONCLUSIONES: Dos tercios de los pts con HAI candidatos a tratamiento son portadores de fibrosis avanzada o cirrosis. El abordaje terapéutico inicial fue variado y dependió en gran medida de la variante clásica de la enfermedad. En portadores de HAI clásica los porcentajes de respuesta

P

MICOFENOLATO MOFETIL COMO TERAPIA DE RESCATE EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.

LEON, R; MACHADO, I; HUNG, S; RUIZ, M; HINESTROSA, H; WAN-
DERLINDER, J. HOSPITAL DOMINGO LUCIANI E INSTITUTO MEDICO
LA FLORESTA. CARACAS, VENEZUELA.

Introducción: la hepatitis autoinmune (HAI) es una causa importante, aunque relativamen-
te infrecuente de enfermedad hepática, que puede ser responsable de aparición de cirrosis
e insuficiencia hepática fulminante. La terapia inmunosupresora estándar con prednisona
(PRED) y azatioprina (AZA) no es efectiva en todos aquellos afectados con esta entidad,
al igual que se ha asociado a efectos adversos de diverso tipo y severidad, llevando a la ne-
cesidad de utilizar regímenes de tratamiento alternativos. Actualmente, el Micofenolato
mofetil (MMF) es considerada como una droga experimental en el manejo de ciertas enfer-
medades autoinmunes en las cuales la terapia convencional ha fracasado o no ha sido bien
tolerada.

Objetivo: evaluar el papel del MMF utilizado en combinación con PRED, en pacientes con
HAI en quienes el uso de AZA demostró ser inefectivo en lograr ahorro u omisión del este-
roide o se asoció a eventos adversos tales como pancreatitis, citopenia y hepatotoxicidad.
Pacientes y métodos: entre Agosto 1997 y Agosto 2006, 78 de 106 pacientes (pts) con diag-
nóstico de Hepatitis autoinmune (clásica y formas variantes) recibieron terapia inmunosu-
presora con PRED sola o en combinación con AZA. De ellos, 20 pts, ameritaron modifica-
ciones en dicho régimen terapéutico (terapia de rescate), debido a falla primaria de PRED
(4 pts), imposibilidad de AZA en reducir requerimientos de PRED (12 pts) y efectos adver-
sos de AZA (4 pts).

El MMF dosificado a razón de 1 gr. VO cada 12 horas, se utilizó como terapia de rescate
en 16/20 pts (80%), en combinación con PRED en aquellos con HAI clásica (10 pts) y adi-
cionando a estas drogas ursodiol, en los portadores de formas variantes de HAI (6 pts). La
respuesta al tratamiento fue definida como efectiva cuando se logró normalización de las
aminotransferasas y bilirrubina, al igual que mejoría clínica significativa en pacientes por-
tadores de cirrosis descompensada.

	AIH CLASICA (PRED + MMF)	HAI VARIANTE (PRDE + MMF + URSO)
Nro	10	6
Edad prom	39 años	34 años
Femenino	60%	83%
Fibrosis avanzada o cirrosis	50%	50%
Cirrosis descompensada	20%	17%

CONCLUSIONES: La terapia de rescate con MMF en pacientes con HAI que no respon-
den a azatioprina o prednisona o que muestran intolerancia a azatioprina, es efectiva y se-
gura, con una aparente mejor respuesta en aquellos portadores de formas clásicas de dicha
enfermedad.

Estudios controlados y que incluyan un mayor número de pacientes son necesarios a fin de
establecer el papel exacto de esta droga en pacientes con HAI.

PO

IMPORTANCIA DE LA CIRROSIS EN EL DIAGNÓSTICO INICIAL DE HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO I.

FERNANDEZ, G; D AMICO, C; KRAYESKY, M; MANERO, E; GONZA-
LEZ BALLERGA, E; SORDA, J; DARUICH, J; FINDOR, J. SECCIÓN HE-
PATOLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN, UBA.
BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción. La presencia de cirrosis al momento del diagnóstico de hepatitis autoinmune
tipo I (HAI), su efecto sobre el curso de la enfermedad y la respuesta terapéutica son aún
temas de debate. Probablemente existan diferencias según el área geográfica analizada.

Objetivo. Determinar si la probabilidad de sobrevida es menor en el grupo de pacientes con
HAI con cirrosis al momento del diagnóstico comparado con aquellos sin cirrosis.

Material y métodos. Se revisaron las historias clínicas de pacientes seguidos en nues-
tro servicio entre los años 1980 y 2005. Se incluyeron 212 pacientes con HAI >18
años, que reunieron los siguientes criterios: Score de hepatitis autoinmune >= 10 pun-
tos pretratamiento y >= 12 puntos postratamiento (criterios del International Autoim-
mune Hepatitis Group, 1999), biopsia hepática o criterios clínicos, por imágenes y
bioquímicos compatibles y seguimiento por al menos 4 semanas. Se excluyeron los
que tenían otras causas de enfermedad hepática crónica. El seguimiento se realizó me-
diante controles clínicos y de laboratorio cada 3 a 6 meses. Análisis estadístico: tests
de Student, Chi square, Logrank y curva de sobrevida de Kaplan Meier.

Resultados. De los 212 pacientes, 94 (44,33%) tenían cirrosis al diagnóstico, Grupo 1
(G1). El Grupo 2 (G2) está constituido por 118 (55,66%) sin cirrosis al diagnóstico,
de éstos 32 (27,11%) se perdieron durante el seguimiento y, de los 86 restantes
(72,88%), 16 (18,6%) desarrollaron cirrosis. El tiempo de seguimiento medio fue de
80,55 + 71,77 meses. La edad media al momento del diagnóstico fue 49 años + 17,1
para el G1 y 43 + 16,2 para el G2 (p=0,01). No se observaron diferencias significati-
vas en: sexo, presencia de síntomas y manifestaciones extrahepáticas. Los niveles me-
dios de albúmina fueron 3,3 + 0,52 (G1) vs. 3,66 g/dl + 0,56 (G2) (p=0,0003), gam-
ma globulina 2,86 + 0,87 (G1) vs. 2,49 g/dl + 1,20 (G2) (p=0,005) y GGT 4,86 + 3,08
(G1) vs. 2,79 g/dl + 2,71 (G2) (p=0,07). La muerte o trasplante se observó en 6/118
pacientes del G2 (5,08%) y en 21/94 del G1 (22,34%) (p=0,0001). La probabilidad de
sobrevida fue mayor en el G2 que en el G1, siendo 90,5% (IC95% 88,65-91,34) vs.
62,6% (IC95% 59,98%-64,01%) (p=0,03). En los 16 pacientes del G2 (18,6%) que
desarrollaron cirrosis no se observaron casos de muerte o trasplante durante el tie-
po de seguimiento.

CONCLUSIONES: La frecuencia de cirrosis al diagnóstico en portadores de HAI en
nuestro servicio fue similar a las observadas en algunas otras áreas geográficas. Los
pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico tuvieron una sobrevida significati-
vamente menor que aquellos sin cirrosis. No se observaron diferencias en relación a
sexo, síntomas y manifestaciones extrahepáticas entre los enfermos con HAI sin y con
cirrosis al diagnóstico. Menos del 20% de los pacientes desarrollaron cirrosis duran-

PO

SUSCEPTIBILIDAD GENETICA HACIA HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1 EN POBLACION MESTIZA VENEZOLANA.

FORTES, M; TASSINARI, P; DAGHER, L; LEON, R; SENIOR, M; ALBOR-
NOZ, A; GARASSINI, M; PIÑERO, R; NOGUERA, M; LOPEZ, C; MA-
CHADO, I. INSTITUTO DE INMUNOLOGIA, FACULTAD DE MEDICI-
NA, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA. CARACAS, VENE-
ZUELA.

Antecedentes: La patogénesis de la hepatitis autoinmune aún no se conoce pero la
susceptibilidad para su desarrollo parece estar principalmente determinada por su
asociación con alelos del Complejo Principal de Histocompatibilidad clase II. Así,
en americanos y europeos los alelos DRB1*0301, DRB1*0401 y DRB3 se asocian
a hepatitis autoinmune mientras que en japoneses se ha descrito asociación con
DRB1*0405. En América Latina la hepatitis autoinmune se ha asociado al
DRB1*0404 en mejicanos, a los alelos DRB1*0405 y DRB1*1301 en adultos y
niños argentinos, respectivamente, y, al DRB1*1301 en pacientes brasileños. La
población mestiza venezolana se caracteriza por una mezcla de tres etnias: negra,
Amerindia y blanca no siendo la hepatitis autoinmune una enfermedad frecuente.
Objetivo: Evaluar la posible asociación de alelos del Complejo Principal de His-
tocompatibilidad con el desarrollo de hepatitis autoinmune en pacientes mestizos
venezolanos. Pacientes y Métodos: En 41 pacientes con hepatitis autoinmune tipo
1 definitiva pareados con 111 controles venezolanos sanos no relacionados, inves-
tigamos los genes del sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) A-B-
C y HLA-DQ-DR mediante la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa
con Secuencias Iniciadoras Específicas (PCR-SSP) en baja y alta resolución mo-
lecular. Los métodos estadísticos incluyeron: Test exacto de Fisher con corrección
de Bonferroni para calcular la significancia estadística al comparar las frecuencias
de alelos de los pacientes y controles, método de Máxima Verosimilitud (Progra-
ma Arlequin) para el cálculo de la frecuencia de haplotipos. Resultados: en el gru-
po de pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1 se identificó frecuencia alta y sig-
nificativa de los alelos DRB1*1301 (p=0.0001) y DRB1*0301 (p=0.05). En con-
traste, en este mismo grupo, la frecuencia del alelo DQB1*04 se encontró signifi-
cativamente baja (p<0.01). Aún más, se demostró frecuencia significativamente
aumentada de los haplotipos A*01-B*08-DQB1*02-DRB1*0301-DRB3,
DQB1*05-DRB1*1301, DQB1*06-DRB1*1301, A*02-DRB1*1301, B*45-
DRB3 y DRB1*07-DRB3.

CONCLUSIONES: Nuestros resultados indican que en pacientes mestizos vene-
zolanos la susceptibilidad de sufrir hepatitis autoinmune tipo 1 se asocia principal-
mente con el alelo DRB1*1301 y de manera secundaria e independiente con el ale-
lo DRB1*0301. A diferencia de los hallazgos en otros grupos étnicos nuestros re-
sultados sugieren que, en nuestra población, el alelo DQB1*04 pudiese conferir
protección para el desarrollo de la enfermedad.

P

COLESTASIS DEL EMBARAZO Y ACIDO URSODESOXICOLICO.

SANTI, C; BRODERSEN, C; GARCIA, M; SEGAL, E. HOSPITAL DU-
RAND. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: En los diferentes trabajos publicados, el ácido ursodesoxicólico demostró ser
eficaz en el tratamiento de la colestasis del embarazo. Redujo el nivel de ácidos biliares ma-
ternos y fetales, mejoró el prurito materno, la bioquímica hepática y el pronóstico fetal fina-
lizando el embarazo cercano al término y disminuyendo el riesgo de prematuréz y muerte in-
trauterina. Si bien en los resultados de dichos estudios las tendencias fueron significativas,
el número de pacientes que ingresaron fue escaso (máximo 20 pacientes) debido a que es una
patología infrecuente (10 casos por 10.000 embarazos). Objetivos: observar la respuesta al
tratamiento con ácido ursodesoxicólico en la colestasis del embarazo

Materiales y Métodos: el siguiente es un reporte preliminar de un estudio analítico prospec-
tivo observacional. Fueron evaluadas 20 pacientes, desde julio de 2004 hasta julio de 2006.
Todas ellas presentaban diagnóstico de sospecha de colestasis del embarazo por signos y sín-
tomas y hallazgos de laboratorio. Se administró ácido ursodesoxicólico (UDCA) en dosis
ajustada al peso (10-15 mg/kg de peso corporal) desde el diagnóstico hasta la finalización del
embarazo.

Resultados: Dos pacientes fueron excluidas debido a que recibieron UDCA sólo 2 días (una
por inducción del parto en el término y otra por cesárea de urgencia por líquido amniótico me-
conial). El promedio de la respuesta en el prurito fue de 4 días con un rango entre 2 y 10 días.
Seis pacientes requirieron interrupción del embarazo. El 38,8% de los embarazos finalizó pre-
término, promedio 34.2 semanas, con un rango de 30 a 36,3 semanas y el 27,7% de los recién
nacidos tuvieron bajo peso para la edad gestacional. No se registró ninguna muerte fetal ni
materna. Una sola paciente refirió vómitos con la ingesta del ácido ursodesoxicólico que ce-
dieron con la administración de metoclopramida previo a la toma, sin otros efectos adversos.

	evolución desfavorable
consulta < 2 semanas	37,5%
consulta > 2 semanas	80 %
segundo trimestre	75%
tercer trimestre	57 %
Ictericia y coluria	100 %
Colestasis en embarazos previos	100 %
Bilirrubina elevada	87,5 %
Transaminasas elevadas	71 %
Fosfatasa alcalina > 1000	100 %

CONCLUSIONES: A pesar que la mayoría de las pacientes respondió con mejoría o desa-
parición del prurito, no se observó mejoría bioquímica marcada con la administración de áci-
do ursodesoxicólico, debemos aumentar el número de pacientes para interpretar estos datos.
Las pacientes con falta de respuesta al tratamiento fueron aquellas con presentación de la co-
lestasis en el segundo trimestre, consulta tardía mayor a 4 semanas del comienzo de los sín-
tomas con retardo en el inicio del tratamiento, presencia de ictericia y/o coluria, anteceden-
tes de colestasis en embarazos previos, transaminasas elevadas y fosfatasa alcalina > 1000.

O

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE ÁCIDO URSO-DESOXICÓLICO Y BEZAFIBRATO EN EL TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.

LINARES, M; FINDOR, J; GONZALEZ BALLERGA, E; DARUICH, J; SORDA, J. SECCIÓN HEPATOLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN, UBA. BUENOS AIRES, ARGENTINA

Objetivo: Evaluar la eficacia terapéutica de la combinación de bezafibrato (BZ) y ácido ursodesoxicólico (AUDC) en pacientes (ptes) con cirrosis biliar primaria (CBP). Material y métodos: Fueron incluidos 48 ptes con CBP sin normalización en los niveles de fosfatasa alcalina (FA) luego de por lo menos 6 meses de tratamiento con AUDC en una dosis de 15 mg/Kg/día. Cuarenta y seis eran mujeres y 2 varones con una mediana de edad de 59 (51-84), 31 ptes presentaban un estadio histológico I-II y 17 un estadio III -IV. A todos ellos se les adicionó 400 mg/día de BZ. Se excluyeron aquellos con cirrosis descompensada, hipotiroidismo, enfermedad celíaca y síndrome de sobreposición. Este grupo fue comparado con un grupo control historico de 72 ptes tratados con AUDC con similar esquema y en quienes tampoco se observó una normalización de la FA a los 6 meses. Para la evaluación estadística se emplearon las pruebas de Fisher y de Kruskal-Wallis. Resultados: De los 48 ptes, 2 suspendieron el tratamiento por efectos adversos y 1 se perdió durante el estudio. El tiempo de seguimiento fue de 22 (6-39) meses. Treinta y seis cumplieron por lo menos 12 meses de tratamiento y 9 solo 6 meses. En todos se observó una disminución en los niveles de FA que persistió durante el estudio. Seis de 9 (66.6%) con 6 meses y 30/36 (83.3%) con 12 meses de terapia normalizaron la FA. Considerando el estadio histológico 22/28 (78.5%) con I-II y 14/17 (82.3%) con III-IV normalizaron la FA (p=0.53). A los 6 meses de tratamiento el nivel de FA en 45 ptes fue de 0,732±0,71 (xVN) comparado con el basal de 2,094±1,514 (p=0.0000) y en los 36 que recibieron esta combinación durante 12 meses el nivel de FA final fue 0.76±0.75 (xVN) (p=0.0000). Al comparar los niveles de FA a los 12 meses con el grupo control la diferencia fue significativa (0.7±0.25 vs 2.61± 1.59) (p=0.0064).

CONCLUSIONES: Estos resultados muestran que la combinación de AUDC con BZ es eficaz en lograr una significativa disminución o normalización de la FA independientemente del estadio histológico inicial. Para evaluar el verdadero efecto de esta combinación sobre el curso natural de la enfermedad son necesarios estudios que incluyan pacientes con un tiempo de tratamiento más prolongado y posterior evaluación histológica, los cuales están en fase de realización.

CC

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA ASOCIADA A CREST, POLIMIOSITIS Y ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE

WISZNIOWSKI, V; TRIGO, P; ABALLAY SOTERAS, G; CEJAS, N; VARELA, E; BRASLAVSKY, G; IMVENTARZA, O; LENDOIRE, J. HOSPITAL ARGERICH, UNIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO. CIUDAD AUTONOMA DE BS. AS., ARGENTINA.

INTRODUCCION: La cirrosis biliar primaria es una enfermedad multisistémica, que puede estar asociada a enfermedades del colágeno, especialmente esclerodermia limitada. Es infrecuente que se asocie además a polimiositis y anemia hemolítica.

OBJETIVO: describir un caso de cirrosis biliar primaria asociada a CREST, polimiositis y anemia autoinmune.

PACIENTE: sexo femenino de 59 años de edad que presenta en el año 1994 alteración en la visión del ojo derecho, astenia y adinamia de 1 mes de evolución, consulta en el servicio de oftalmología del Hospital Durand en donde le diagnosticaron uveítis, es derivada al servicio de reumatología del mismo hospital en donde se constata esclerodactilia, telangiectasias en cara y síndrome de Raynaud. Capilaroscopia con patrón de esclerodermia; autoanticuerpos ANA (+) anticentrómero, Scl 70 (-), interpretándose el cuadro como CREST. Se inicia tratamiento con nifedipina y colchicina con regular evolución. En julio de 1996 presenta alteración del hepatograma FAL 415 U/L, /GT 260 U/L; por lo que se deriva al servicio de gastroenterología. Se solicitan: serología para virus de la hepatitis A, B y C siendo estas (-); autoanticuerpos: AMA (+) 1/640, ANA (+) 1/1280; biopsia hepática compatible con cirrosis biliar primaria estadio I, se indica ácido ursodesoxicólico y se deriva al servicio de trasplante hepático del hospital Argerich. Al ingreso a nuestro hospital refirió intenso prurito

RESULTADO: hepatograma: bilirrubina total 0,80 mg/dl; FAL 453 U/L; /GT 215 U/L; TGO 49 U/L; TGP 119 U/L; se solicitan estudios pretrasplante. En mayo de 2005 densitometría ósea: osteoporosis, t score lumbar (-2,80), t score cuello femoral (-1,8). En julio de 2005 es internada por hemorragia digestiva alta por pólipos gástrico prepilórico, intercurriendo con anemia hemolítica autoinmune: hematocrito 12%; LDH 853 U/L; Coombs indirecta (+); PCD (+); recibe tres pulsos de metilprednisolona 1g/día, gammaglobulina por 48 hs, meprednisona 40 mg/día, ácido fólico y complejo B con buena respuesta. Enero de 2006 astenia, lumbalgia intensa, mialgias y pérdida de fuerza proximal en cuatro miembros, que le impiden realizar tareas habituales, consulta al servicio de reumatología, CPK 840 U/L, aldolasa 25, electromiograma compatible con polimiositis, se indica meprednisona 60 mg. Evoluciona en marzo 2006 con empeoramiento de la lumbalgia que le imposibilitaba la deambulacion, se solicito RMN de columna en la que se observó aplastamiento de L1 por osteoporosis.

CONCLUSIONES: La cirrosis biliar primaria es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, puede asociarse a esclerodermia limitada en un 15% de los casos, y en un 59% el CREST puede preceder al diagnóstico de CBP, como ocurrió con nuestra paciente. Sólo hay pocos casos publicados de asociación con polimiositis; pero no se ha encontrado la asociación conjunta de CREST, polimiositis

P

SINDROME DE SUPERPOSICION CIRROSIS BILIAR PRIMARIA- /HEPATITIS AUTOINMUNE: LA EVOLUCION A LARGO PLAZO SUGIERE QUE SE TRATARIA DE UNA CBP CON UN COMPONENTE "HEPATITICO" SOBREGREGADO.

VILLAMIL, A; MULLEN, E; GALDAME, O; BUSTOS, D; GADANO, A. HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: El síndrome de superposición (SS) se define como la asociación de CBP y HAI en forma sucesiva o concomitante. Sin embargo aún no se ha clarificado si se trata de una entidad independiente o una enfermedad con características de la otra. El curso clínico y la evolución histopatológica alejada de la enfermedad no han sido descriptas, pese a que ello podría proveer información adicional para clarificar este punto. Objetivo: Definir la evolución clínica y anatómo-patológica a más de un año del diagnóstico en pacientes con SS. Pacientes y Métodos: Se incluyeron 16 pacientes con SS evaluados entre enero 2002 y Diciembre de 2005. El diagnóstico se realizó en base a los criterios de Chazouilleres. Resultados: En 12 pacientes ambas enfermedades se presentaron en forma simultánea y en 4 la presentación fue sucesiva (tiempo medio 1.4 años, 0.5-2 años). Al momento de la presentación 5 pacientes se presentaron como una hepatitis aguda, 5 presentaban alteración crónica del hepatograma y 6 referían prurito persistente moderado. Variables bioquímicas al diagnóstico: fosfatasa alcalina 488±230 UI/L, TGO 298±137UI/L, TGP 370±102 UI mg/L, gammaglobulina 2.41±0.9 gr/dL. La biopsia inicial presentaba hepatitis de interfase y/o lobulillar de moderada a severa (n=8), asociada a cambios ductales (n= 5). En 6 pacientes la biopsia era compatible con CBP (estadio 2: n=3, estadio 3: n=2, estadio 4: n=1). 15/16 pacientes iniciaron meprednisona 20 a 40 mg /día, azatioprina 50 mg/día y UDCA 750 a 900 mg/día. Seguimiento (tiempo medio 26 meses, 18-35m): En 1 solo paciente se observó persistencia de transaminasas >x5 luego de 1 año de tratamiento inmunosupresor. En 14/16 pacientes la gammaglobulina se mantuvo en niveles normales post-tratamiento y desarrollaron un patrón bioquímico predominantemente colestático. El prurito fue el síntoma predominante en 12/16 pacientes. En todos los pacientes se obtuvieron biopsias de seguimiento entre 18 y 24 meses post-diagnóstico. En 14 /16 la biopsia de seguimiento era compatible con CBP, sin actividad inflamatoria significativa de interfase o lobulillar. En 4 pacientes se observó una progresión de la fibrosis acelerada. Una paciente presentaba en la biopsia actividad inflamatoria persistente severa pese a AZA y esteroides con cambios ductales de mínimos a moderados. Dos pacientes fallecieron durante el período de seguimiento (sarcoma de Kaposi, n=1; hepatocarcinoma, n=1) y dos pacientes ingresaron en lista para Tx hepático. En 11/16 pacientes se realizó el retiro de esteroides y AZA a menos de 1 año de tratamiento, sin evidencias de ninguna recaída "hepática". Todos los pacientes mantuvieron tratamiento con UDCA.

CONCLUSIONES: Conclusión: La evolución a largo plazo clínica, bioquímica y anatómo-patológica post-tratamiento sugiere que el síndrome de superposición es más probablemente una CBP con un componente "hepático" sobregregado que puede ser controlado adecuadamente con tratamiento inmunosupresor.

O

IMPACTO DE LA PRESENCIA DE CIRROSIS EN EL TIEMPO DEL DIAGNOSTICO Y DE RECAIDA DURANTE EL SEGUIMIENTO EN LA EVOLUCION DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1.

LANDEIRA, G; MORISE, S; FASSIO, E; RAMONET, M; ALVAREZ, E; CAGLIO, P; LONGO, C; DOMINGUEZ, N. HOSPITAL NACIONAL PROF. ALEJANDRO POSADAS. RAMOS MEJÍA, ARGENTINA.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una entidad cuyos criterios diagnósticos y tratamiento inmunosupresor (TIS) son bien conocidos. Sin embargo algunos aspectos de su evolución y manejo permanecen indefinidos. Roberts et al publicaron que los pacientes (PTES) que presentan cirrosis (C) en el tiempo del diagnóstico muestran similar respuesta (RTA) al TIS y sobrevida (SV) a 10 años que PTES sin C, mientras que Feld et al, hallaron menor SV en C. Otro aspecto no resuelto es la conducta a seguir luego de obtenida la remisión (suspensión del TIS o dosis bajas en forma prolongada) y cuál es el impacto de las recaídas (R) en la evolución. OBJETIVO: analizar en una serie de PTES con HAI tipo 1 la influencia de la presencia de C en el diagnóstico y de la ocurrencia de R sobre la evolución y SV. PTES Y METODOS: 139 PTES con diagnóstico de HAI tipo 1 de acuerdo a los criterios del IAHG, en seguimiento activo o cuyo resultado final [muerte o trasplante (Tx)] fuera bien conocido fueron incluidos en el estudio: 113 mujeres, edad mediana 46 años (2-79), seguimiento mediana 58 meses (rango intercuartil 27-106). TIS fue indicado en PTES con actividad inflamatoria de acuerdo a criterios bioquímicos e histológicos con prednisona (P) solo o asociado a azatioprina. Luego de la remisión, se continuó con dosis bajas de TIS en forma prolongada. RTA y R fueron definidos de acuerdo a los criterios del IAHG. En el análisis del 1° objetivo los PTES fueron separados en 2 grupos: con y sin C en la presentación y el resultado analizado fue la SV global. En cuanto al 2° objetivo, los PTES fueron separados en: con y sin R durante el seguimiento comparándose entre ellos la SV global y la mortalidad hepática y/o Tx. Curvas de SV fueron construidas de acuerdo a Kaplan-Meier y comparadas con el log-rank test. RESULTADOS: TIS fue indicado en 85% de PTES, con RTA completa en 91%, parcial en 4%. C en la presentación 45,8% de los PTES. Durante el seguimiento 20 PTES presentaron R (asociada a suspensión del TIS en 15), 18 PTES fallecieron (10 muertes no hepáticas, 8 hepáticas), 8 PTES recibieron Tx. La SV global fue de 81.7% a 120 meses (IC 95, 72.7-91.8%). PTES con C en la presentación tenían mayor edad que aquellos sin C [edad mediana (rango intercuartil) 50.1 (29.2-79.5) años versus 32.4 (10.8-49.2), respectivamente] (p 0.0002) y actividad de protrombina, albúmina, bilirrubina, AST/ALT significativamente (SIGN) menores. No hubo diferencias significativas en el tiempo de seguimiento ni en la RTA al TIS entre ambos grupos. La SV global a los 120 meses fue SIGN menor en PTES con C que en aquellos sin C en la presentación (67.1%IC 95, 51.3-87.6% versus 94.4%IC 95, 86.9-100%, respectivamente). Los PTES con R durante el seguimiento tenían una edad SIGN menor que aquellos sin R, sin diferencias en porcentaje de C, RTA al TIS o tiempo de seguimiento; mostraron una tendencia a menor SV global a 120 meses (62.9%, IC 95, 37.5-100%) que aquellos sin R (84.2%, IC 95, 73.3-96.7%) (p 0.0995). La probabilidad de permanecer libre de muerte hepática y/o Tx fue SIGN menor en PTES con R durante el seguimiento (62.2% a 120 meses, IC 95, 36.8-100%) que en aquellos sin R (95.1% a 120 meses, IC 95, 90.5-100%) (p 0.0004).

CONCLUSIONES: Pese a que la RTA al TIS es similar en PTES con C en la presentación que en aquellos sin C, la SV es menor. La ocurrencia de R durante el seguimiento se asoció a una

P**LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA SE ASOCIA A UNA MARCADA CAÍDA DEL ÍNDICE DE RESISTENCIA VASCULAR INTRAHEPÁTICA: COMPARACIÓN CON LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y LA HEPATITIS CRÓNICA HCV.**

VILLAMIL, A; ALVAREZ, D; DIAZ, C; CASCIATO, P; CARTIER, M; TERG, R; GADANO, A. HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: La fisiopatogenia de la colangitis esclerosante primaria (CEP) no ha sido claramente definida. La isquemia del tracto biliar produce cambios indistinguibles de la CEP. Disturbios a nivel de la circulación del plexo vascular peri-via biliar que depende de la arteria hepática han sido observados en estos pacientes, y, por ende, alteraciones hemodinámicas intrahepáticas podrían asociarse al desarrollo de esta patología. Objetivo: 1) Evaluar el comportamiento hemodinámico hepático en pacientes con CEP en relación con otras enfermedades hepáticas colestásicas y no colestásicas. 2) Correlacionar esas variaciones hemodinámicas con el estadio de la CEP y el desarrollo de cirrosis e hipertensión portal. Pacientes y Métodos: Grupo A (n=10): Pacientes con dx de CEP confirmado por colangiografía. Grupo B (n=20): Pacientes con dx de cirrosis biliar primaria en base a la presencia de AMA+ y bx hepática con cambios ductales floridos. Grupo C (n=20): Pacientes con dx de hepatitis crónica por virus HCV, con PCR-HCV+ y biopsia hepática compatible. Asimismo, dentro del grupo A se compararon los hallazgos entre los pacientes con CEP con y sin cirrosis. A todos los pacientes se les efectuó valoración hemodinámica no invasiva mediante el uso de ecografía Doppler. Se evaluaron: diámetro de Vena Porta y Arteria Hepática, velocidad portal, velocidad sistólica pico y velocidad de fin de diástole en Arteria Hepática y velocidad en Venas Suprahepáticas. En todos los pacientes se obtuvo el índice de resistencia de la Arteria Hepática (Velocidad sistólica pico - Velocidad de fin de diástole/ Velocidad sistólica pico). Para minimizar variaciones inter-observador, todos los casos fueron evaluados por 2 operadores distintos que desconocían el dx de base, en dos ocasiones diferentes, con un ayuno mínimo de 8 horas, y los resultados promediados. Resultados: No se observaron diferencias significativas en velocidad portal, diámetro portal ni velocidad en venas suprahepáticas entre los tres grupos. Los pacientes del Grupo A presentaron un mayor diámetro de la arteria hepática, pero dicha diferencia no fue significativa (5.1 ± 0.7 mm, 4.4 ± 0.5 mm, 4.6 ± 0.7 mm respectivamente, $p=0.7$). Los pacientes con CEP presentaron un menor índice de resistencia intrahepática y dicha diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con los pacientes con cirrosis biliar primaria (0.6 ± 0.1 vs 0.8 ± 0.1 , $p=0.005$) y hepatitis crónica por HCV (0.6 ± 0.1 vs 0.8 ± 0.1 , $p=0.006$). Dicha menor resistencia intrahepática en el Grupo A fue fundamentalmente a expensas de una mayor velocidad de fin de diástole, aunque dicha diferencia no alcanzó significancia estadística (23.0 ± 8.2 , 18.7 ± 8.3 , 19.1 ± 9.1 mm/seg, $p=NS$). Dentro del Grupo A todos los pacientes, con (n=5) o sin cirrosis (n=5), presentaron igual comportamiento hemodinámico respecto a la resistencia intrahepática, velocidad de fin de diástole y diámetro de arteria hepática, aunque en el subgrupo con cirrosis se observó una menor velocidad en las venas suprahepáticas respecto a los pacientes con CEP sin cirrosis (34.8 ± 7.3 vs 46.8 ± 6.7 cm/seg, $p=0.006$). CONCLUSIONES: La colangitis esclerosante primaria se asocia a un comportamiento hemodinámico característico, dado por una disminución marcada del índice de resistencia de la arteria hepática, que no se encuentra presente en otras hepatopatías crónicas. Asimismo, dicho comportamiento no se modifica tras el desarrollo de cirrosis. La relevancia fisiopatogénica de dicho hallazgo deberá ser clarificada.

CC**COLESTASIS EN POLIMIALGIA REUMÁTICA**

SISAMON, I; CALVO, H; TONN, F; BASILE, M; LABORDA, J. HOSPITAL PRIVADO DE COMUNIDAD. MAR DEL PLATA, ARGENTINA.

La polimialgia reumática (PMR) es una enfermedad de relativa frecuencia, que se presenta en pacientes mayores de 50 años con dolor persistente (mayor a un mes) y bilateral en el cuello, los hombros y la cintura pélvica. Además, se acompaña de valores elevados de eritrosedimentación (VSG >40 mm/h) y una respuesta rápida a dosis de 20 mg de prednisona o menos. Alrededor de un tercio de estos pacientes presentan distintas alteraciones en el hepatograma 2-3. Presentamos dos pacientes derivados al consultorio por colestasis anictérica, que no mostraron alteraciones orientadoras de etiología en los estudios de imágenes, ni en los análisis de laboratorio. Por otro lado, ambos pacientes cumplían criterios para PMR.

La primera, es una paciente de 66 años, con antecedentes de histerectomía, apendicectomía e hipotiroidismo. Sin historia de alcoholismo, medicada con levotiroxina, recibió transfusiones de sangre y tuvo hepatitis a los 20 años. Se presentó con colestasis anictérica (FAL 655; GGT 206), sin elevación de transaminasas y una vía biliar de calibre normal, sin litiasis (por ECO y RNM). La serología viral fue negativa para HVC, HVB. El estudio inmunológico mostró AML 1/40, siendo negativos los AMA, FAN y el proteinograma electroforético normal. El patrón del hierro fue normal. Se realizó una biopsia hepática que mostró hepatitis crónica leve e inespecífica. La paciente presentaba dolores escapulares bilaterales, una VSG: 88 mm/h y presentó signos de sinovitis en la centellografía. Inició tratamiento con 20 mg de prednisona por día con una respuesta rápida en el estado general y la VSG. Redujo progresivamente la dosis de esteroides y normalizó los valores del hepatograma.

Otro paciente, de 70 años fue evaluado por colestasis en una internación por neumonía aguda. Él tenía patrón de colestasis anictérica (FAL 1173; GGT 267), de 18 meses de evolución con fluctuaciones en los valores de FAL. Tampoco tuvo elevación de transaminasas. La vía biliar era normal (por ECO y TC). La serología para HVB, HVC, el estudio inmunológico y el proteinograma fueron normales. Él tuvo una buena evolución en el tratamiento de su neumonía pero se reinternó a los dos meses por anemia sintomática que requirió transfusiones de sangre. En el estudio de la anemia, el patrón del hierro tenía características de trastornos crónicos. Con una biopsia de médula ósea compatible. Posteriormente, agregó impotencia funcional de ambas cinturas que le impedían la movilidad por sus propios medios. Se realizó una gamagrafía sinovial que mostró captaciones patológicas en ambas cinturas, la VSG fue mayor a 150 mm/h e inició tratamiento con prednisona 40 mg en dosis decrecientes con una rápida respuesta clínica y de laboratorio, normalizando los valores de FAL, VSG y hematocrito.

CONCLUSIONES: El compromiso hepático en la PMR es poco frecuente, pero que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la colestasis, luego de descartar otras etiologías más frecuentes. Y en ocasiones, puede convertirse en una clave diagnóstica o una forma de presentación.

En pacientes seleccionados que cumplen criterios para PMR, pero presentan importante compromiso sistémico, podría evaluarse la real utilidad de la biopsia hepática previo a la instauración del tratamiento.

1.- Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. Semin Arthritis Rheum 1984;13:322-8.

2.- Dixon AS. Polymyalgia rheumatica and liver disease. Lancet 1974; 1 (7849): 178.

3.- Long R, James O. Polymyalgia rheumatica and liver disease. Lancet 1974; 1 (7847): 77-9.

INVESTIGACIÓN BÁSICA

O

EFFECTO BENEFICIOSO DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y UN BLOQUEANTE DEL RECEPTOR AT1 EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ESTEATOHEPATITIS

MELLA, J; PEREYRA, L; TOBLI, J; CAO, G; CHAO, S; MASTAI, R. HOSPITAL ALEMÁN. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Conocimiento de base y Objetivos: Se conoce que tanto la esteatosis hepática como la esteatohepatitis son causas importantes de enfermedad hepática avanzada. Hasta la actualidad, ningún tratamiento ha sido beneficioso en el manejo de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En los últimos años, se ha demostrado que la angiotensina II (Ang II) juega un papel importante en la fibrogenesis en diferentes órganos, incluyendo el hígado, y que su inhibición podría ser beneficiosa. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), utilizando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y un bloqueante del receptor AT1 (BRA), puede ser de utilidad en un modelo experimental de EHNA. Materiales y Métodos: Ratas Zucker machos de 10 semanas de edad fueron separados en 5 grupos: Grupo 1 (OZR, n=10), Grupo 2 (OZR+Perindopril (P), n=10), Grupo 3 (OZR+Irbesartan (IRB), n=10), Grupo 4 (OZR+Amlodipine (AML), n=10), y Grupo 5 control (ratas Zucker sin obesidad (LZR), n=10). Durante 6 meses, el G2 recibió 3 mg/kg/día de P, el G3 IRB 50 mg/kg/día y el G4 AML 5 mg/kg/día. El G1 y el G5 recibieron solución fisiológica solamente. Parámetros clínicos y bioquímicos fueron medidos a nivel basal y al final del estudio. Después de los 6 meses de tratamiento, las ratas fueron sacrificadas. Los desenlaces principales fueron la evaluación de la esteatosis, la fibrosis hepática y el nivel de Ang II en tejido hepático al final de los 6 meses. Los valores fueron expresados como media ± desvío estándar. Todos los análisis estadísticos fueron desarrollados utilizando valores absolutos.

Resultados: el G1 presentó un incremento significativo ($p<0.01$) en la tensión arterial sistólica en comparación con el G5 durante el estudio; el G2, el G3 y el G4 tuvieron valores similares de tensión arterial sistólica, sin diferencias significativas entre ellos y con respecto al G1. El G2 y el G3 presentaron disminución significativa ($p<0.01$) en los niveles de insulina plasmáticos, en la relación insulina plasmática/glucemia y en los triglicéridos plasmáticos en comparación con el G1 y el G4. Además, el G1 y el G4 mostraron incremento significativo ($p<0.01$) de las enzimas hepáticas en comparación con el G5, el G2 y el G3; entre estos tres últimos grupos no se evidenciaron variaciones enzimáticas significativas. Los hallazgos histológicos (desenlaces principales) al final de los seis meses de tratamiento se presentan en la tabla confeccionada.

Hallazgos histológicos	G 1 (media +/- DE)	G 2 (media +/- DE)	G 3 (media +/- DE)	G 4 (media +/- DE)	G 5 (media +/- DE)
Tinción Oil red O (% tinción positiva/mm.)	19.7 ± 2.7 *	2.2 ± 0.5 †	2.6 ± 0.7 †	17.9 ± 3.3 *	0.6 ± 0.2
Fibrosis hepática (% tinción positiva/mm.)	13.0 ± 2.7 *	2.1 ± 0.7	3.1 ± 1.1	10.7 ± 1.7 *	1.1 ± 0.3
Ang II hepática (% tinción positiva/mm.)	15.3 ± 3.0 ††	4.1 ± 1.1	14.2 ± 2.3 ††	15.2 ± 2.7 ††	3.2 ± 1.3

* $p<0.01$ versus G2, G3 y G5; † $p<0.01$ versus G5; †† $p<0.01$ versus G2 y G5

CONCLUSIONES: Estos resultados indican que la expresión de Ang II hepática está aumentada en el hígado de estos animales con EHNA. La disminución de la injuria hepática (esteatosis y fibrosis) con un IECA o un BRA en este modelo experimental, evidencia que la Ang II podría jugar un rol causal en la perpetuación de la esteatohepatitis. Es por esto que sugerimos que la Ang II juega un papel importante en la inflamación severa y en los caminos proinflamatorios de la esteatohepatitis. Consecuentemente en el futuro, los IECA y los BRA podrían representar un nuevo abordaje en la prevención o en el tratamiento de pacientes con EHNA.

O

EL TRATAMIENTO REITERADO CON PARACETAMOL MODIFICA SU PROPIA FARMACOCINÉTICA Y TOXICIDAD AL INDUCIR EL TRANSPORTADOR HEPÁTICO BASOLATERAL DE ANIONES ORGÁNICOS MRP3.

GHANEM, C; RUIZ, M; VILLANUEVA, S; LUQUITA, M; CATANIA, V; BENGOCHEA, L; MOTTINO, A. CÁTEDRA DE FISIOPATOLOGÍA. FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA, UBA. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

El tratamiento crónico con paracetamol (P) induce resistencia a la toxicidad de la droga, tanto en humanos como en animales, aunque el mecanismo permanece incierto. Su principal metabolito, el glucurónido de P (glu-P), es transportado por las proteínas de resistencia a multidrogas MRP2 y MRP3, localizadas en el polo biliar y sinusoidal del hepatocito respectivamente. Estas proteínas, también conocidas como transportadores de aniones orgánicos, median su excreción desde el hepatocito hacia la bilis y sangre, respectivamente, permitiendo su eliminación en heces y orina. Previamente, exploramos el efecto del tratamiento con dosis tóxicas de la droga sobre el transporte hepatocelular y farmacocinética de P y glu-P. En este estudio desarrollamos un protocolo de resistencia a la toxicidad del P en ratas, por la administración de tres dosis consecutivas subtóxicas y crecientes de la droga. Se evaluó su influencia sobre la expresión de MRP2 y MRP3 en hígado. Se estudió además, la farmacocinética y recirculación enterohepática de una cuarta dosis letal de P, y su asociación con la toxicidad de la droga.

Métodos: Grupo P: ratas Wistar machos recibieron dosis crecientes de P por 3 días consecutivos (0.2, 0.3 y 0.6 g/kg, i.p.). Grupo C: dosis equivalente de vehículo. Primero se evaluó si la funcionalidad hepática y renal se afectó por el tratamiento. Se determinó la expresión de MRP2 y MRP3 por inmunoblot e inmunofluorescencia indirecta. A otro lote de animales se le administró una dosis tóxica de P (1 g/kg, i.p.) 24 h después de la última inyección repetida con la droga y se determinó la excreción biliar y urinaria de P y glu-P in vivo (60-120 min), y el contenido hepático de ambos, por HPLC. En otro lote de ratas se preservó el circuito enterohepático y se estudió la concentración intrahepática de P y glu-P 6 horas después de administrar la dosis de 1 g/kg. Los resultados se expresan a continuación como media ± DE (N=3-5).

Resultados: El grupo tratado reiteradamente con P no presentó movilización de las transaminasas hepáticas ni tampoco se alteró su funcionalidad renal al ser comparado con C. El nivel de MRP2 en membrana plasmática aumentó un 70% y el de MRP3 un 400% en P respecto de C ($p<0.05$). La inmunofluorescencia indirecta confirmó estos hallazgos. Luego de la administración de la dosis de 1 g/kg, la excreción biliar acumulativa de glu-P (% de dosis) disminuyó en P (8.6±0.9) respecto de C (11.6±1.9), mientras que la excreción urinaria aumentó en P (13.1±3.9) respecto de C (6.6±1.9) ($p<0.05$). La excreción biliar y urinaria de P intacto no se modificó. El contenido hepático de glu-P disminuyó un 37% en P respecto de C ($p<0.05$) y el contenido de P no se modificó entre ambos grupos. En condiciones de preservación del circuito enterohepático, luego de 6 horas de la administración de la dosis tóxica, las concentraciones hepáticas de glu-P y P disminuyeron en un 69 y 26% respectivamente ($p<0.05$).

CONCLUSIONES: El aumento preferencial de MRP3 sobre MRP2 favoreció la eliminación de glu-P a sangre y subsecuentemente a orina, por sobre la excreción biliar. Se sabe que el glu-P excretado a bilis puede ser hidrolizado por glucuronidas intestinales, liberando P libre capaz de ser reabsorbido, reingresando a hígado. En consecuencia, el cambio observado en la relación de expresión entre MRP2

PO

ACTIVIDAD DE CALPAINA II EN EL HIGADO DE RATA SOMETIDO A INJURIA POST-ISQUEMICA

CUTRÌN, J C; PERRELLI, M; CAVALIERI, B; POLI, G. DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE E BIOLOGICHE, FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA, UNIVERSITÀ DI TORINO, ITALIA; CENTRO DE PATOLOGÍA EXPERIMENTAL, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: las formas ubiquitarias de la calpaina I y II, se diferencian por la diversa concentración de Ca^{2+} necesaria "in vitro" para activarlas: 50-100 μ M y 0.2-0.8 μ M, respectivamente. Durante la fase temprana de reperusión se ha descrito que la proteólisis asociada con el aumento de la actividad de la calpaina I es uno de los mecanismos patogénicos determinantes de la injuria celular irreversible. La alteración de proteínas que asocian la membrana plasmática al citoesqueleto de actina (talina, etc.), como de aquellas que regulan la apertura del poro de permeabilidad transitoria en las mitocondrias (bax, etc.), sería responsable de la formación de "blebs" y de la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, dos lesiones que precipitan la muerte celular por oncosis. Estudios de inmunomicroscopía electrónica conducidos en hígados de rata han indicado la presencia de calpaina I en la matriz mitocondrial. Objetivo: sin embargo y de acuerdo a nuestros conocimientos no existe evidencia de actividad de calpaina II en el parénquima hepático. Por tal motivo se estudió su comportamiento en el curso del daño reperfusivo en el hígado de ratas Wistar macho (250 ± 10 g). Materiales y Métodos: en una primera etapa se evaluó mediante técnicas de inmunoprecipitación la presencia del dominio III (dominio regulatorio) de la calpaina II en fracciones de membranas y mitocondrias en muestras de hígado de ratas controles. Posteriormente en extractos citosólicos enriquecidos con membranas y en mitocondrias aisladas provenientes además de hígados sometidos a isquemia lobar selectiva de 90 min y una hora de reperusión (IR) a 37.0 ± 0.5 °C de temperatura corporea, se determinó la actividad de la enzima mediante fluorimetría a través de la liberación de amino-metilcumarina (AMC)/mg prot/min. Se estudiaron también los niveles de talina y bax por medio de "western blotting" en las fracciones de membrana y mitocondria respectivamente y el grado de fosforilación del dominio III con inmunoprecipitación en ambas muestras. La extensión del daño hepatocelular se evaluó morfológicamente en secciones histológicas coloreadas con la técnica de hematoxilina-eosina y bioquímicamente midiendo la actividad de ALT en muestras de plasma. Resultados: se comprobó la presencia de calpaina II en los extractos de membranas y mitocondrias; la IR determinó, en las respectivas fracciones estudiadas: aumento de su actividad en un 67% y 95% (control: 3.4 ± 0.5 nmol AMC/mg prot/min y 23.3 ± 6.0 pmol AMC/mg prot/min, respectivamente); disminución del nivel de fosforilación del dominio III en un 31% y 65% (control: 36 ± 0.3 y 57 ± 0.9 unidades arbitrarias, respectivamente); la mayor actividad de calpaina se asoció con una pérdida de talina (33%) y de bax (32%). En línea con estas observaciones la actividad de ALT en el plasma aumentó un 98% (control: 50.5 ± U/l).

CONCLUSIONES: La presencia de calpaina II en las fracciones de membrana y mitocondria indicaría modificaciones proteolíticas determinantes, al menos en parte, de la pérdida de la estabilidad de la membrana plasmática (disminución de la concentración de talina) y de la regulación de la apertura del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (bax clivado); alteraciones responsables del colapso energético irreversible descrito en la fase temprana de la injuria celular post-isquémica. La desfosforilación de su dominio regulatorio jugaría un papel clave en el aumento de su actividad.

P

ALTERACIONES HEPÁTICAS PRODUCIDAS POR EL LAPACHOL EN RATONES BALB-C.

ARIAS, N; SORIA DE GONZALEZ, A. LABORATORIO DE PATOLOGÍA MOLECULAR. FACULTAD DE BIOQUÍMICA, QUÍMICA Y FARMACIA. UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMÁN. HOSPITAL CENTRO DE SALUD.SAN MIGUEL DE TUCUMÁN, ARGENTINA.

El lapachol es una naftoquinona natural cuyo consumo se relaciona con efectos antitumorales, antivirales, antimicrobianos etc. Sin embargo, la evidencia científica es controvertida al evaluar particularmente el efecto antitumoral. El objetivo de este trabajo fue estudiar las alteraciones histopatológicas, bioquímicas y ultraestructurales provocadas por el lapachol en hígado de ratones Balb-c.

Se trabajaron con 28 animales los cuales fueron divididos en tres lotes: (L) 10 tratados con 100 mg/Kg/día de lapachol intramuscular cuyo vehículo fue el bicarbonato de sodio 0,17 M administrados en 4 dosis semanales. (C Bi) 6 animales tratados con el vehículo, (C) 12 animales controles. Los animales fueron sacrificados por luxación cervical a 37 días y 57 días lo que corresponde a dosis de 63 mg (A63) y 129 mg (A129) de lapachol respectivamente. Se realizaron estudios: histopatológicos; determinación de las enzimas lisosomales Fosfatasa Ácida (F Ac), Hexosaminidasa (Hex) y B-Galactosidasa (B-Gal) en homogenato de hígado; y microscopía electrónica.

El estudio anatomopatológico reveló la aparición de procesos de necrosis focal en el lote C Bi, que se intensificó en los lotes A63 y A129 con aumento de eosinofilia y binucleación. La actividad de las enzimas lisosomales en el lote A63 fue de 597,3+147,4, 462,2+218,8, 124,1+41,2 nmoles PNP/mg prot./h.; para el lote A129 3844,0+270,2, 1404,5+67,0, 683,8+35,2 nmoles PNP/mg prot./h.; para el lote C Bi 368,5+103,7, 366,1+83,9, 162,9+52,8 nmoles PNP/mg prot./h. para el lote C 323,3+70,5, 286,6+108,1, 150,4+75,4 nmoles PNP/mg prot./h para F Ac, Hex y B-Gal respectivamente. Los valores de las enzimas dosadas guardan una relación con el tamaño y aspecto de los lisosomas observados por ultraestructura, como asimismo con los hallazgos anatomopatológicos. CONCLUSIONES: Estos resultados sugieren que el lapachol se comportaría como un agente hepatotóxico provocando alteraciones histopatológicas, bioquímicas y ultraestructurales en hígado de ratones Balb-c.

PO

PREVENCION DE LA ESTEATOHEPATITIS ALCOHOLICA EN RATONES DEFICIENTES EN P66 SHC.

CRAVERO, A; FUSCO, S; COLAVITTI, R; FARRE, S; PANI, G; GALEOTTI, T; KOCH, O. DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: Experiencias recientes evidencian que la delección de la molécula adaptativa p66shc en ratones aumenta la resistencia al estrés oxidativo (EO), protege de la aterosclerosis y prolonga la vida media. Si bien el mecanismo molecular subsecuente a la inactivación del gen p66 no está establecido, una reducción en la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) a nivel mitocondrial ha sido demostrado.

En ratones, la ingesta de etanol se acompaña de una sobreproducción de especies reactivas del oxígeno en el hígado, y daño hepático subsecuente a EO con alteraciones de las defensas antioxidantes (disminución del contenido de vitamina E y sobreregulación de la enzima mitocondrial MnSOD).

Objetivos: Dado que los ratones p66 deficientes son resistentes al EO, consideramos evaluar si la inactivación del p66 puede proteger el daño hepático por etanol.

Métodos: ratones 129sv/C57Bl6 salvajes y P66 KO fueron alimentados con una dieta basal balanceada y una solución de etanol-sucrosa como bebida por 6 semanas. Animales controles consumieron agua y en forma pareada una dieta isocalórica en la cual las calorías del etanol fueron reemplazadas por hidratos de carbono. Los hígados fueron evaluados histológicamente y bioquímicamente (expresión de MnSOD y p66shc por Western blot). Niveles de ASAT y ALAT se valoraron en plasma.

Resultados: Los ratones salvajes o P66 KO consumieron cantidades similares de etanol. No se evidenciaron diferencias en la evolución el peso corporal entre los animales tratados y controles. Los ratones salvajes con etanol mostraron elevación de transaminasas, tumefacción hepática y un marcado hígado graso. Estos cambios estuvieron marcadamente atenuados en los ratones p66KO. El análisis bioquímico del hígado mostró una inducción de la proteína P66 por el etanol en los animales salvajes y en los mutantes, una significativa sobreregulación de la MnSOD que estuvo prácticamente ausente en los controles. Adicionales evidencias sobre una correlación inversa entre los niveles de expresión de la p66 y la protección del estrés oxidativo hepático y la citotoxicidad inducidos por el etanol fue confirmada in vitro en células 3T3L1, una línea celular murina pre-adipocítica capaz de acumular grasa, preparadas para sobreexpresar p66 humana.

CONCLUSIONES: Las observaciones indican claramente que la delección de p66 protege a los ratones del daño hepático inducido por etanol. Este efecto es posible que se relacione con un aumento en la resistencia al EO, posiblemente a través de la sobreregulación de la enzima mitocondrial MnSOD. La desregulación de la SOD en ausencia de p66 podría representar un enlace entre la delección de p66, la resistencia al EO y la longevidad.

(Este trabajo fue financiado con subsidios de la UBA y del Ministero degli Affari Esteri de Italia).

O

LA SOBRE-EXPRESIÓN DE CAVEOLINA-1 EN EL HÍGADO DE RATONES SENSIBILIZA AL DAÑO HEPÁTICO MEDIADO POR SALES BILIARES

SOTO, C; MOLINA, H; AMIGO, L; SOLIS, N; PIZARRO, M; ARRESE, M; MIQUEL, J. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE. VALPARAÍSO, CHILE.

Introducción. Las sales biliares (SB) son productos de la metabolización del colesterol necesarias para la absorción, transporte y excreción de lípidos. Los niveles intrahepáticos de SB son muy bajos y está demostrado que el aumento de concentración intrahepática es altamente tóxico provocando muerte celular ya sea por apoptosis o necrosis dependiendo directamente de las concentraciones intracelulares alcanzadas. La caveolina-1 es una proteína de 22-24 Kd, expresada en microdominios de la membrana plasmática ricos en colesterol llamados caveolas. Resultados de estudios previos respecto al rol de la caveolina-1 han relacionado a esta proteína con la susceptibilidad a apoptosis en fibroblastos y células epiteliales. Su rol en susceptibilidad a apoptosis en hepatocitos no ha sido evaluado. Objetivo. Evaluar si la caveolina-1 sensibiliza al daño hepático mediado por SB vía apoptosis. Metodología: Se utilizaron ratones C57BL/6J de entre 8 y 10 semanas. Se tomaron dos grupos, uno de ellos fue infectado con adenovirus delta E1 (Ad-E1, infección control), y el segundo grupo con adenovirus recombinante con inserto de cDNA de caveolina-1 humana (Ad-Cav), lo que permite sobre-expresar Cav-1 en hepatocitos (Hepatology 2003;38:1477). Al tercer día, los grupos fueron subdivididos entre los que recibieron dieta suplementada con ácido quenodeoxicólico (QDCA) 0,5% y los que recibieron ácido litocólico 8mg/día por gavage. Al cuarto día fueron intervenidos y se recolectó bilis por 15 minutos, para evaluar flujo biliar y secreción de sales biliares, se tomó muestra de sangre para estudio de niveles plasmáticos de fosfatasa alcalinas, transaminasas y SB. Se tomó muestra de hígado para tinción con hematoxilina eosina y para westerblot de caveolina-1 y caspasa-3.

Resultados. Todos los ratones infectados con Ad-Cav sobre-expresaron caveolina-1. Los niveles plasmáticos de transaminasas y fosfatasa alcalinas se elevaron significativamente en el grupo que recibió litocólico y sobre-expresó caveolina-1. El flujo biliar y la secreción de sales biliares se elevaron significativamente en el grupo que recibió QDCA y sobre-expresó caveolina-1. No se observaron cambios histológicos relevantes en ninguno de los grupos. El grupo que recibió QDCA mostró inducción de caspasa-3 siendo mayor la intensidad de la banda de westernblot en el grupo que sobre-expresó caveolina-1. No se observó inducción de caspasa-3 en el grupo que recibió ácido litocólico.

CONCLUSIONES: La sobre-expresión de caveolina-1 sensibiliza al daño hepático mediado por SB. El QDCA induce apoptosis con activación de la vía de las caspa-

PO

EFFECTO DEL TRATAMIENTO AGUDO DE ETANOL EN RATONES LONGEVOS GENETICAMENTE MODIFICADOS.

FUSCO, S; BORRELLO, S; FARRE, S; CRAVERO, A; PANI, G; GALEOTTI, T; KOCH, O. DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, ARGENTINA E INSTITUTO DE PATOLOGÍA GENERAL, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL SACRO CUORE, ROMA, ITALIA.

Antecedentes. Un estudio previo de nuestro grupo (Giavarotti et al., Free Radical Res.,2002), demostró que las ratas maduras o viejas (más de seis meses de edad), tratadas en forma aguda con etanol, muestran una necrosis hepática centrolobular que no se observa en animales jóvenes, esta lesión se asocia con aumento de los niveles plasmáticos de transaminasas y un estrés oxidativo hepático fundamentalmente derivado de una reducción de los niveles tisulares de vitamina E y betacarotenos.

Los ratones genéticamente carentes de la molécula de señal p66 Shc parecen ser resistentes al envejecimiento y son por lo tanto más longevos que sus respectivos controles. Tales características se correlacionan con reducción en la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) a nivel mitocondrial, y con una marcada resistencia celular al estrés oxidativo, a través de mecanismos no del todo claros. En particular, la apoptosis ROS y p53 dependiente parece estar comprometida en células y tejidos carentes de p66 Shc. Dadas estas características, los animales p66 KO representan un óptimo modelo experimental para el estudio de la acción de los radicales libres en la hepatotoxicidad dependiente del etanol.

Objetivos: Evaluar si el daño hepático inducido por etanol en ratas maduras era modificado en ratones genéticamente longevos P66 KO tratados con una dosis aguda de alcohol. Materiales y métodos: Se trató un grupo de ratones (wild type o P66 Shc KO) de 3 y 6 meses de edad con una dosis única de etanol (3g x kg peso corporal). Animales controles de la misma edad se inyectaron con una solución salina. El grado de necrosis hepática se valoró con histología convencional y mediciones séricas de transaminasas. También se realizaron evaluaciones de estrés oxidativo con mediciones de sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico (TBARS) y contenidos hepáticos de superóxido dismutasa mitocondrial (MnSOD) y vitamina E.

Resultados: No se observaron diferencias entre los animales tratados con etanol (salvajes y p66 KO) y sus respectivos controles tanto en los niveles de transaminasas séricas, TBARS y contenidos hepáticos de vitamina E y MnSOD. Histológicamente se observó que los animales de la cepa salvaje tratados con etanol mostraron un moderado cambio graso micro y macrovacuolar en la zona 3 acinar, mientras que el resto de los grupos no mostraron esteatosis alguna.

CONCLUSIONES: Los hallazgos encontrados demuestran que el hígado graso secundario a una dosis aguda de etanol se previene en animales genéticamente longevos. Este cambio no parece estar relacionado con estrés oxidativo ni se asocia a otras alteraciones morfofuncionales hepáticas durante los periodos estudiados.

(Este trabajo fue financiado con subsidios de la UBA y del Ministero degli Affari Esteri de Italia).

EFFECTO HEPATOPROTECTOR DE LA CURCUMINA EN LA HIPERTENSION PORTAL EXPERIMENTAL.

COLL, C T; BALESTRASSE, K; ROSELLO, D; COLL, S; COLL, T; TOMARO, M; LEMBERG, A; PERAZZO, J. LAB.DE HIPERTENSIÓN PORTAL - CÁTEDRA FISIOPATOLOGÍA - FAC. FCIA. Y BIOQUÍMICA - UBA. BS. AS., ARGENTINA

Introducción: La Hipertensión Portal (HP) es una complicación presente en cirrosis, trombosis de la vena porta y enfermedades que aumentan el flujo normal de sangre del sistema venoso portal. Dicha patología cursa con circulación esplácnica hiperdinámica e hiperémica y alteraciones en la circulación sistémica. En la patogenia de la HP intervienen las especies reactivas del oxígeno. Objetivo: Estudiar la respuesta a la administración de sustancias antioxidantes en la evolución de un cuadro de hipertensión portal prehepática.

Materiales y métodos: Se usaron ratas Wistar macho con peso inicial de 230 - 250 gr.

Los animales se dividieron en 3 grupos:

- 1) Sham, controles con cirugía simulada.
- 2) Hipertensas portales, por estreches regulada de la vena Porta, (metodo Grossman).
- 3) Hipertensas portales, igual que el grupo (2), con tratamiento antioxidante.

Se utilizó Curcumina (100 mg/Kg peso corporal) por tener un efecto varias veces más potente que la Vitamina E como depurador de radicales libres.

Se aplicaron tres dosis los días 7, 9 y 11 post cirugía.

A los 14 días post cirugía se sacrificaron, obteniendo plasma y homogenato hepático para dosar parámetros bioquímicos de funcionalidad hepática, transaminasas, fosfatasa alcalina y albúmina e indicadores de stress oxidativo, superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px), enzimas intracelulares que catalizan la conversión y depuración (Scavenger) de especies prooxidantes y radicales libres, glutatión (GSH) sustrato de las enzimas antioxidantes y malonaldehído (MDA) producto de la peroxidación lipídica y contribuyente en la formación de tiobarbital (TBARS) En el análisis estadístico se utilizó varianza de una vía (ANOVA), tomando p<0,05 como valor significativo.

Resultados: Expresados en la tabla adjunta como la media ± el error standar de la media (SEM).

Parámetros	Grupo Sham	Hipert. portal s/trat.	Hipert. portal c/trat.
GOT (ASAT)	148±27	252±45	176±8
GPT (ALAT)	45±5	71±4	45±4
Fosfatasa alcalina	461±91	1058±10	390±24
Albúmina	4,10±0,06	3,65±0,07	4,20±0,10
SOD	29,5±0,9	11,3±1,9	22,3±2,4
MDA	0,21±0,03	0,27±0,02	0,23±0,01
GSH-Px	0,93±0,08	0,76±0,08	0,89±0,02
GSH	66,7±8,7	36,4±3,7	54,0±16,0

CONCLUSIONES: Se observan en el grupo tratado valores de los parámetros bioquímicos similares al grupo control y significativamente diferentes al grupo hipertenso portal sin tratar.

El glutatión, disminuido y el malonaldehído, aumentado, en el grupo sin tratar representa la peroxidación lipídica generada por el stress oxidativo.

La superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa disminuidas en las sin tratar, indican el consumo de las enzimas antioxidantes.

Estos resultados sugieren que la Hipertensión Portal experimental produce daño oxidativo en hígado.

MISCELÁNEAS

P

BIOPSIAS HEPÁTICAS POSTMORTEM EN PACIENTES FALLECIDOS EN UN HOSPITAL ZONAL.

PEREZ, C; OVIEDO, J; GONZALEZ, M; GAVASSI, E; CURCIARELLO, J; BUONAUGURIO, J; LUNA, S. H.Z.G.A. HORACIO CESTINO, ENSENADA. LA PLATA, ARGENTINA.

INTRODUCCIÓN: A pesar de los notables avances, la prevalencia de las enfermedades hepáticas dista mucho de ser conocida, este nivel de desconocimiento es inversamente proporcional al grado de desarrollo de cada país. Infiuye en esto la utilización cada vez menos frecuente de autopsias regladas, cuya realización en nuestro medio, con instalaciones y equipamiento adecuados, junto con personal calificado, parece ser una meta si no imposible, al menos muy difícil de alcanzar a corto plazo. OBJETIVOS: Determinar mediante punción hepática postmortem: a) La presencia de enfermedad hepática y su discriminación histopatológica, b) Relacionar los hallazgos anteriores con: edad, sexo, causa de óbito, comorbilidades, hábitos tóxicos y presencia de estigmas hepáticos, c) Evaluar discrepancia diagnóstica pre y postmortem. PACIENTES Y MÉTODOS: Se tomaron biopsias hepáticas percutáneas consecutivas durante 1 año, a ciegas, con aguja tipo Menghini, dentro de la hora después del óbito. El procesamiento y la clasificación de las muestras se realizaron de acuerdo a las normas actuales. En la comparación de muestras se utilizaron Chi cuadrado, con corrección de Fisher Exact

RESULTADOS: de 119 defunciones se pudieron analizar 73, ya que 43 no nos fueron comunicadas o se lo hizo fuera del límite establecido y 3 no pudieron procesarse por fallas en las muestras. La media de edad de los pacientes fallecidos fue de 69,8 (± 14,58) años, 35 correspondieron a mujeres (47,9%) -media de edad de 72,7 años (± 15,84), 38 a hombres (52,1%) -media de edad de 67,2 años (± 14,58), 32 biopsias (43,8%) fueron normales: 19 (59,4%) fueron mujeres y 13 (41,6%) hombres, con una media de edad de 69 años (± 14,58). Como primer causa de muerte se registró la patología tumoral maligna con 12 (37,5%) casos, sepsis 6 (18,7%); insuficiencia cardíaca 3 (9,4%), neumonía 3 (9,4%), TEP 2 (6,3%), card. isquémica 2 (6,3%), metrorragia, insuf. renal, úlcus perforado y arritmia cardíaca 1 (3,1%) deceso cada una. De los 41 (56,2%) pacientes con biopsias anormales, 16 (39%) resultaron mujeres y 25 (61%) hombres; la media de edad fue de 72,6 años (± 15,84). La causa de muerte más frecuente en este grupo fue la patología tumoral, 11 casos (26,9%), sepsis, insuficiencia y arritmia cardíacas 5 (12,2%) cada patología; ACV 4 (9,9%), insuficiencia respiratoria 2 (4,9%), insuf. hepática 2 (4,9%), paro cardíaco, hemorragia digestiva, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cardiopatía isquémica, neumonía, enfermedad de Cushing y desnutrición 1 (2,4%) óbito cada una. En 21 pacientes (51,2%) el diagnóstico de la enfermedad hepática no fue realizado en vida del enfermo.

El detalle histopatológico es el siguiente: 32 (43,8%) normales, EHGA 11 (15,2%), 7 mujeres (63,6%) y 4 hombres (36,4%), hepatitis crónica no filiada 10 (13,7%), 6 mujeres (60%) y 4 hombres (40%), hepatopatía medicamentosa 7 (9,6%), 3 mujeres (42,8%) y 4 hombres (57,2%), Cirrosis 6 (8,2%), todos (100%) fueron hombres, hepatopatía alcohólica (no cirrótica) 4 (5,4%) (sexo masculino 100%), tumores 3 (4,1%), 1 primitivo y 2 secundarios, siendo los 3 varones. Las diferencias de edad, sexo, comorbilidad, ingesta de alcohol y/o fármacos y presencia de estigmas hepáticos entre los grupos de pacientes con biopsias normales y anormales no presentaron diferencias significativas.

CONCLUSIONES: En más de la mitad de los pacientes fallecidos las biopsias hepáticas fueron anormales. En la mayoría de esos pacientes se ignoraba la enfermedad hepática subyacente. Sería interesante tener en cuenta la biopsia por punción percutánea postmortem, que como forma de necropsia parcial puede aportar datos sobre la prevalencia de enfermedades hepáticas.

P

RELACION DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINA TIPO I Y LA MALNUTRICION EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA COMPENSADA.

ROMERO SANQUIZ, G; CAMARRILLO, N; ANDERSON, H; BRAVO, A; LIZARZABAL, M. SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARACAIBO, EDO ZULIA. MARACAIBO, VENEZUELA.

Los pacientes con hepatopatía crónica presentan malnutrición en grados variables. Uno de los factores implicados en la malnutrición es la deficiencia del Factor de Crecimiento Insulina tipo I. Objetivo: determinar la relación del factor de crecimiento Insulina I y la malnutrición en pacientes con enfermedad hepática crónica compensada.

Materiales y Métodos: Grupo A formado por 31 pacientes con enfermedad hepática crónica Child Pugh A y Grupo B 16 controles sanos. A los pacientes se les realizó historia clínica, laboratorio, evaluación antropométrica y se determinó el FCI-1 por técnica de inmunoensayo enzimático. Se aplicó T student con el programa computarizado SPSS y un valor de p < 0.05 fue estadísticamente significativo.

Resultados: Grupo A 31 pacientes con enfermedad hepática crónica alcohólica y no alcohólica edad entre 40 y 66 años, grupo B: control 16 sujetos en edades entre 30 y 62 años. En el grupo A se encontró un 41,94% de pacientes normales, 38,71% con sobrepeso, 12,9% con obesidad tipo 1 y 6,45% con déficit. En el Grupo B todos los controles eran sanos, nutricionalmente. El FCI-1 en el grupo A fue de 47 ± 22ng/ml y en controles 79 ± 33 ng/ml p < 0,05.

Conclusion: los niveles sericos de F CI-1 son estadísticamente menor (p < 0,05) en pacientes con enfermedad hepática crónica compensada que en controles sanos y parecen relacionarse con el grado de malnutrición.

Palabras claves: enfermedad hepática crónica, malnutrición, factor de crecimiento insulina tipo I.

Tabla			
Niveles séricos del Factor de Crecimiento-1 Semejante a la Insulina (IGF-1) en los pacientes con hepatopatías y controles			
		Pacientes *	
Parámetro	Grupo A (con hepatopatía)(n=31)	Grupo B (sin hepatopatía)(n=16)	Valores de referencia
IGF-1 (ng/ml)	47±22 **	79±33 **	71 – 290 ng/ml

CONCLUSIONES: 1. La evaluación antropométrica determinó que no existen diferencias significativas en cuanto al peso y la talla, entre los pacientes y los controles, y determino diferencias significativas en cuanto a la circunferencia muscular del brazo (CMB) y el indice de masa corporal (IMC, entre ambos grupos. 2. Los niveles sericos del factor de crecimiento insulina tipo I (FCI-1) se encontraron en mayor concentración en los controles que en los pacientes con enfermedad hepática crónica 3. La cronicidad de la enfermedad hepática parece determinar la disminución del IGF-1. 4. Mientras mayor es el grado de malnutrición por déficit o por exceso en pacientes con enfermedad hepática crónica, menores los niveles del IGF-1. 5. Los pacientes con enfermedad hepática crónica con Child Pugh A presentan disminución de los niveles sericos de IGF-1.

PO

VALOR DE LA LAPAROSCOPIA COMO MÉTODO COMPLEMENTARIO EN EL DIAGNÓSTICO Y ESTADIAMIENTO DE LAS HEPATOPATÍAS. A PROPÓSITO DE UNA NUEVA CLASIFICACIÓN LAPAROSCÓPICA.

VILAR, E; GRA, B; ARUS, E; RUENES, C; CASTELLANO, M. INSTITUTO NACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA. HABANA, CUBA.

Introducción. La biopsia hepática constituye la prueba de oro para el diagnóstico y estadiamiento de las hepatopatías crónicas. La sensibilidad y especificidad de la misma es alta, aunque puede estar influenciada de forma marcada por la calidad de la muestra del tejido y la homogeneidad en el grado de afectación tisular. La laparoscopia es un método complementario en el diagnóstico de las afecciones hepáticas crónicas. Objetivo. Evaluar el grado de precisión y concordancia de la laparoscopia en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas en comparación con la biopsia hepática. Métodos. Se reclutaron 304 pacientes con sospecha de hepatitis crónica. Un estudio laparoscópico asociado a biopsia hepática fue realizado a todos los pacientes. Una nueva clasificación laparoscópica (hígado normal, esteatosis, hepatitis crónica sin fibrosis, hepatitis crónica con fibrosis, sin fibrosis y cirrosis) fue empleada para el diagnóstico y estadiamiento de las hepatitis crónicas. Dicha clasificación fue comparada con una prueba oro (biopsia hepática) con el objetivo de identificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la misma, así como el grado de concordancia (índice de concordancia Kappa) entre los hallazgos laparoscópicos y los resultados histológicos. Dicha comparación fue realizada a ciegas para cada observador (laparoscopista y patólogo) y de forma prospectiva e independiente. Consentimiento informado por escrito fue solicitado a todos los participantes en el estudio. Resultados. Ante la presencia macroscópica de hígado normal la sensibilidad fue 51% y especificidad 90%, el valor predictivo positivo 64 y valor predictivo negativo 84, con una concordancia moderada (0.42). Para la hepatitis crónica sin fibrosis la sensibilidad fue de 50%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 58, valor predictivo negativo 89, concordancia moderada [0.43]. En relación a la esteatosis se observó alta sensibilidad y especificidad de 84% y 94% respectivamente, con valor predictivo positivo de 82, valor predictivo negativo de 85 y concordancia sustancial (0.72). Para la hepatitis crónica con fibrosis se observó sensibilidad de 80% y especificidad de 90%, con valor predictivo positivo de 62, valor predictivo negativo de 96 y concordancia sustancial (0.65). Para cirrosis los resultados fueron: sensibilidad [100], especificidad [98], valor predictivo positivo [87], valor predictivo negativo [100] y Kappa casi perfecto [0.92]. El valor integral de laparoscopia como prueba diagnóstica en las hepatopatías resultó en sensibilidad de 83%, especificidad de 83%, valor predictivo positivo de 74, valor predictivo negativo de 90 y kappa multinominal de 0.62, que implica concordancia sustancial entre laparoscopia y biopsia hepática.

CONCLUSIONES: La laparoscopia en conjunto a la nueva clasificación macroscópica demostró ser un método confiable para el diagnóstico complementario de las hepatopatías, en especial aquellas con esteatosis, fibrosis y cirrosis.

P

SEGURANÇA E EXEQUIBILIDADE DO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS DA MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES COM DOENÇA CRÔNICA AVANÇADA DO FÍGADO.

LYRA, A; SOARES, M; SILVA, L; FORTES, M; GOYANNA, A; MOTA, A; OLIVEIRA, S; BRAGA, E; CARVALHO, W; GENSER, B; RAMOS, C; CARVALHO, D; MASCARENHAS, A; RIBEIRO DOS SANTOS, R; LYRA, L. UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, HOSPITAL SAO RAFAEL. SALVADOR, BA, BRASIL.

INTRODUÇÃO:Métodos alternativos são necessários para aumentar a sobrevida dos pacientes na lista para transplante hepático. Estudos em animais mostraram que o transplante de células da medula óssea (CMO) promove regeneração e melhora da função hepática.OBJETIVOS:Avaliar a segurança e exequibilidade do transplante de CMO em pacientes com doença crônica do fígado em lista de transplante.MÉTODOS:De Set/05 a Jan/06, 10 pacientes (8 homens) foram submetidos à infusão de CMO autóloga. Sete pacientes foram classificados como Child-Pugh B e 3 como C.A análise inicial incluiu avaliação clínica/laboratorial e RM do abdome; 50 ml de aspirado de medula óssea foram preparados por centrifugação num gradiente de "ficoll-hypaque".Um mínimo de 100 milhões de CMO enriquecidas foi injetado na artéria hepática através da técnica usada para embolização hepática.Os pacientes foram monitorados quanto a efeitos adversos e submetidos a avaliações clínico-laboratoriais consecutivas.RESULTADOS:A mediana da idade foi 52 anos (24-70). Quatro pacientes tinham hepatopatia alcoólica , 4 hepatic C, 1 colangite esclerosante,1 cirrose criptogénica. A quantidade de CMO injetada foi maior (13,1 x 10+8) no paciente mais jovem com doença coléscística e menor (1,6 x 10+8) no mais idoso (70 anos). Dois pacientes referiram dor leve no local da punção da medula. Não houve outros efeitos colaterais relacionados ao procedimento.Os níveis séricos de bilirrubina total (BT)estavam reduzidos em 21% após 1 mês (média=2.19) e em 24% após 4 meses (média=2.10) do transplante de CMO, comparados aos níveis iniciais (média=2.78).Os perfis individuais de resposta mostrou que os níveis de BT diminuíram em 7 de 10 pacientes. Os níveis de albumina encontravam-se 1% mais baixo após 1 mês (média=3.44) e 7% mais elevado 4 meses depois do transplante (média=3.73), comparados com os níveis iniciais (média=3.47).Os perfis individuais mostraram níveis de albumina aumentados em 6 pacientes e reduzidos em 1 paciente 4 meses após o transplante.O RNI diminuiu de 1,46 para 1,44 e 1,42, respectivamente, 1 e 4 meses depois da infusão de CMO (tabela 1).

Tabla						
Bilirrubina total (mg/dl)						
	Min	Max	Média	Mediana	Desvio padrão (SD)	Alteração da média em relação ao basal (%)
Basal	1,20	4,83	2,78	2,45	1,16	
1 mês	0,50	3,56	2,19	2,28	0,91	-21
4 meses	0,72	4,16	2,10	1,87	1,04	-24
Albumina (g/dl)						
	Min	Max	Média	Mediana	Desvio padrão (SD)	Alteração da média em relação ao basal (%)
Basal	2,50	4,40	3,47	3,50	0,51	
1 mês	2,90	4,50	3,44	3,25	0,52	-1
4 meses	3,10	4,80	3,73	3,60	0,51	+7
RNI basal	1,08	1,89	1,46	1,48	0,23	
RNI após 4 meses	1,16	1,75	1,42	1,43	0,18	-3

CONCLUSIONES: Este estudo de fase I demonstrou que a infusão de CMO na artéria hepática de pacientes com doença crônica avançada do fígado é segura e exequível. Foi observada melhora dos níveis séricos de bilirrubina, albumi-

CC

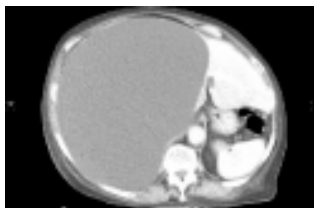
QUISTE HEPATICO SIMPLE GIGANTE SINTOMATICO Y SU DRENAJE POR LAPAROSCOPIA : A PROPOSITO DE UN CASO

MATEO, A S; GANEM, G; GONZALEZ, H; GIAVEDONI, P; PRIETO, F. HOSPITAL ESCUELA EVA PERON, G BAIGORRIA, SERVICIOS DE GASTROENTEROLOGIA Y CIRUGIA. ROSARIO, ARGENTINA.

Paciente sexo femenino de 57 años que consulta por cuadro progresivo de 1 año de distensión abdominal progresiva, palpación de tumoración en hipocondrio derecho, saciedad precoz, con disminución progresiva de la ingesta y pérdida de peso no cuantificada. Agrega vómitos e intolerancia total un mes antes de la consulta. Laboratorio: Hto 41% hb 12 gr/dl VES 18 Albúmina 2,5gr% ASAT 16 ALAT 18 FAlc. 272 (h230) GGT 88 (h50) Tasa protrombina 63,5% IFI (-) Hidatidosis, Arco 5to (-). Endoscopia digestiva alta: sin particularidades, excepto por compresión extrínseca en cara anterior gástrica. Se le practica una ecografía que informa al menos un quiste gigante que ocupa todo el lóbulo derecho hepático. Se le realiza una tomografía de abdomen que informa quiste hepático gigante de 220 x 180 mm que ocupa todo el lóbulo derecho, no impresiona tener paredes propias y desplaza vena cava inferior, estómago y otras estructuras vecinas,

Se le practica laparoscopia con drenaje de líquido de aspecto citrino (3,5 litros) y resección parcial de la pared del quiste.

El estudio anatomopatológico confirmó la presencia de un quiste hepático simple. En los meses siguientes, la paciente presentó una recuperación completa de su estado general y su estado nutricional.



CONCLUSIONES: El interés del caso radica en reportar una forma de presentación poco frecuente de una patología benigna y habitualmente asintomática.

P

“HEPATOPATIAS: HALLAZGOS HISTOLOGICOS, CLINICOS Y BIOQUIMICOS”

FOLKMANAS, W; PESTANA, E. HOSPITAL LOS MAGALLANES DE CATIA, SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA” DR. SIMON BEKER” CARACAS, VENEZUELA.

Introducción: La biopsia hepática es uno de los parámetros a evaluar al determinar la etiología y la severidad de la enfermedad hepática.

El Objetivo General: Conocer los datos epidemiológicos de la patología hepática de los pacientes que consultan al Servicio de Gastroenterología del hospital.

Método: Se realizó un estudio prospectivo, con los pacientes que ingresaron a la consulta de hepatología, en el lapso comprendido entre Marzo a Octubre 2004.

Resultados: Se estudiaron un total de 25 pacientes, doce hombres (48%) y trece mujeres (52%). Acorde al resultado de las biopsias el 44% se correspondieron a Esteatosis Hepática, 24% esteatohepatitis, 20% Hepatitis Crónica, 8% Cirrosis y 4% Fibrosis Hepática.

Solo el 36% de los pacientes presentaban valores de AST por encima del su valor superior y el 56% de los pacientes tenían valores de ALT por encima de su valor normal, con una relación AST / ALT > 1.

Conclusiones: 1.- El ecosonograma tiene una Sensibilidad del 100% y una Especificidad 75%. 2.- Los datos clínicos presentan una Sensibilidad del 88% y una Especificidad del 100%. 3.- El 44% de los pacientes tenían valores de aminotransferasas dentro del límite de la normalidad, con hallazgos patológicos a la biopsia Hepática

Recomendaciones: Todos los pacientes con sospecha de hepatopatía, independiente de la alteración de la aminotransferasas, se les debe realizar una biopsia hepática.

CONCLUSIONES: 1.- De acuerdo a la biopsia el 44% presentan Esteatosis Hepática, el 24% esteatohepatitis, 20% Hepatitis Crónica por Virus C, el 8% Cirrosis y 4% Fibrosis Hepática.

2.- El ecosonograma tiene una sensibilidad del 100% y una Especificidad 75% en el diagnóstico de Esteatosis Hepática al compararlo con la biopsia hepática.

3.- Los datos clínicos tienen una Sensibilidad del 88% y una Especificidad del 100%, al compararlos con la biopsia hepática.

4.- Los valores de plaquetas no se correlacionan con la severidad del daño hepático.

5.- El 44% de los pacientes tenían valores de aminotransferasas dentro de los

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN PACIENTES CON HEPATOPATIAS CRONICAS.

CRIVELLI, A N; BARBERO, R; SELVAGGIO, G; PIZARRO, B; LA MOTTA CASCO, G; CANIGGIA, M; VIOLA, M; DE BARRIO, S; PICCINELLI, G; JMEINITZKY, A; GOMEZ, J. HOSPITAL SAN MARTIN. LA PLATA, ARGENTINA.

Varios autores han reportado un aumento en la prevalencia de enfermedad celiaca (EC) en los pacientes con hepatopatías crónicas (HC) así como una alta tasa de resultados falso positivos de sus anticuerpos marcadores.

Objetivos: evaluar la prevalencia de EC y sus anticuerpos en pacientes con HC de diversa etiología y establecer el mejor método de screening en este grupo.

Material y método: se estudiaron 156 pacientes ambulatorios consecutivos (76 mujeres, 80 varones, edad media 52.8 ± 12.7 años) con los siguientes diagnósticos: 27 CBP, 60 cirrosis alcohólica (CA), 37 hepatitis autoinmune (HCA), 11 cirrosis criptogénica (CCr), 15 hepatitis crónica viral (HCV) y 6 Otras. Se investigaron anticuerpos anti gliadina IgA (AGA-A) e IgG (AGA-G), anti-transglutaminasa pig (atTG-pig) y recombinante humana (atTG-H) ambas tipo IgA y antiendomisio IgA (EmA). Se utilizó la clasificación de Child-Pugh para evaluar severidad de la enfermedad hepática. Los resultados de anticuerpos se compararon con nuestra población control (PC) de 1000 individuos de exámenes prenupciales. Se realizaron biopsias endoscópicas de 2ª porción duodenal y se las evaluó con la clasificación de Marsh.

Resultados: hallamos 11 pacientes con EC (7.05%), 1 con diagnóstico previo, EmA (-) cumpliendo dieta sin gluten y 10 durante el estudio, dos con EmA (-). Seis presentaban HCA (54.5%), 3 CA (27.3%) y 2 HCV (18.2%). El 80% era asintomático y el 27.2% presentaba otra enfermedad autoinmune asociada. Todos presentaron atrofia vellositaria dentro del grado III de Marsh al momento del diagnóstico de EC. La prevalencia de AGA-A (+) entre los pacientes con hepatopatías crónicas no celíacos (n=145), todos EmA (-) fue 26.2% (PC 0.9%, p<0.0001), AGA-G (+) 20% (PC 11.4%, p 0.005), atTG-pig 17.7% (PC 1.2%, p<0.0001) y atTG-H 29.3% (PC 6.4%, p<0.0001). La prevalencia de atTG-H falso positiva se correlacionó con la severidad de la HC.

En 27/145 con EmA(-) y algún anticuerpo (+) que se sometieron a endoscopia para control de várices esofágicas y consintieron la biopsia duodenal observamos igualmente una diferencia significativa con la PC en los AGA-A, AGA-G y atTG pig y H positivos (p 0.001 para cada uno) y sus biopsias fueron normales.

	AGA-A (+)	AGA-G (+)	EmA-A (+)	atTG-pig (+)	atTG-H (+)
HC con EC (11)	81.8%	90.9%	72.7%	54.5%	100%
HC sin EC (145)	26.2%	20.0%	0%	17.7%	29.3%
PC	0.9%	11.4%	0%	1.2%	6.4%

CONCLUSIONES: La prevalencia de EC en pacientes con hepatopatías crónicas es mayor que en la población control (7.05% vs. 0.7%, p 0.0001). Por otro lado la alta prevalencia de anticuerpos AGA-A (+), AGA-G (+) y ambas atTG (+) en pacientes con hepatopatías crónicas no celíacos podría deberse a un fenómeno inmunológico inespecífico, al daño mucoso del intestino delgado por la hipertensión portal, aumento de la permeabilidad intestinal, la apoptosis asociada a la fibrosis o sensibilidad al gluten en esta población particular. El método de screening recomendado en pacientes con HC es la realización de EmA-A e IgA sérica y utilizar conjuntamente la atTG-H para no excluir a los pacientes con EC y EmA (-) que representó el 20% de nuestra población. No recomendamos la realización de atTG-pig derivada del hígado de cobayo como fuente de antígeno por contener proteínas hepáticas contaminantes como probable causante de falsos (+) en estos pacientes.

CC

INCLUSIONES EN PSEUDOVIDRIO ESMERILADO EN BIOPSIAS HEPATICAS: PRESENTACION DE DOS CASOS DE UNA NUEVA LESION

VICENS, J; RIDRUEJO, E; MANDO, O; VILCHES, A; AVAGNINA, A. CEMIC. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: Los hepatocitos con citoplasma en vidrio esmerilado son considerados característicos de la infección por el virus de Hepatitis B (HBV). Recientemente se han descrito inclusiones similares, denominadas “pseudovidrio esmerilado” asociadas a otras condiciones, especialmente en el contexto de inmunosupresión. Presentamos dos casos con este tipo de inclusión, no relacionados con el virus de Hepatitis B.

Resultados: Dos pacientes de sexo masculino, de 53 y 39 años de edad, con diagnóstico de diabetes de tipo 1 diagnosticada a los 11 y 21 años, respectivamente. Ambos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Uno de ellos recibió un trasplante renopancreático, con pérdida del injerto pancreático cuatro años más tarde. Ambos presentaban patología asociada a su enfermedad de base, como vasculopatía periférica, retinopatía, enfermedad coronaria, polineuropatía, hipertensión arterial. Uno de los pacientes tenía PCR positiva para virus C. La serología del virus B resultó negativa en ambos casos. Ambos pacientes estaban en tratamiento con diversos fármacos: micofenolato, ciclosporina, del-tisona, carvedilol, hidralazina, ácido acetil salicílico, clopidogrel, cilostazol, furosemida, insulina, fluoxetina, clonazepam, ranitidina, mononitrato de isosorbida, insulina, EPO. Las biopsias hepáticas mostraban numerosos hepatocitos con inclusiones citoplasmáticas esencialmente similares a las descritas en la infección crónica por HBV (o a cuerpos de Lafora), de aspecto esmerilado, bien delimitadas y rodeadas de un halo periférico de citoplasma normal. Eran PAS+, diastasa sensibles. La inmunomarcación para antígeno de superficie y core del HBV resultó negativa. La microscopía electrónica de uno de los casos mostró agrupaciones anormales de gránulos de glucógeno, sin evidencia de partículas virales.

CONCLUSIONES: Inclusiones citoplasmáticas en pseudovidrio esmerilado han sido recientemente descritas en condiciones diferentes a infección por HBV. La mayoría de los casos reportados hasta ahora son inmunosuprimidos y/o tratados con numerosos fármacos, entre los cuales diversos inmunosupresores e insulina parecen tener un rol central. La microscopía electrónica ha demostrado que representan acumulos anormales de glucógeno. Su significado clínico

CC

ASCITIS QUILOSA

TONATTO, C; ALDANA, F; PATRON COSTAS, G. HOSPITAL SAN BERNARDO. SALTA, ARGENTINA.

La ascitis quillosa es una patología rara, presente en menos del 1% de los enfermos con ascitis y generalmente con mal pronóstico, ya que se asocia en la mayoría de los casos a proceso neoplásicos. Se caracteriza por la concentración elevada de triglicéridos (por encima de 200 mg/dl) en el líquido ascítico, con aspecto lechoso blancoamarillento, espeso. Existen muchas causas siendo las más comunes en el mundo occidental son las neoplasias abdominales, produciendo el linfoma el 50 al 60% de casos al obstruir los canales linfáticos por infiltración neoplásica y la cirrosis en 0,5% a 1%, entre las cuales representan el 60% de los casos; a diferencia de los países en vías de desarrollo donde las causas principales son filariasis y tuberculosis. Otras causas descritas son las congénitas, inflamatoria, idiopática, postoperatorias de cirugía de aneurismas de Aorta abdominal y derivaciones mesocava, traumáticas por ruptura de vasos linfáticos y misceláneas (insuficiencia cardíaca).

Se presenta el caso de una mujer de 38 años, con antecedentes de bostomocosis diagnóstica a los 16 años de edad por biopsia de ganglio cervical, tratada con ketoconazol e Itraconazol. Presenta recaída al año siguiente recibiendo tratamiento con Anfotericina B. Consulta por presentar a este nosocomio con diagnóstico de síndrome ascítico edematoso de 1 año de evolución, tratado con espironolactona sin respuesta a la misma. A su ingreso se constata paciente en regular estado general, adelgazada, palida, con ascitis moderada a la palpación abdominal, sin visceromegalias ni estigmas de hepatopatía crónica y edema de miembros inferiores godet ++ hasta rodilla. Se realiza laboratorio donde se constata Hematocrito 26%, Hemoglobina 9 gr/dl, Leucocitos 2700 cel/mm, Plaquetas 283000 cel/mm, albumina 1.7 gr/dl, Gammaglobulinas 1.14 (1.68), colesterol 83 gr/dl, GOT 22 (40), GPT 10 (40), GGT 12 (40), Tiempo de Protrombina 100%, Fosfatasa Alcalina 66 (200). Serología para HCV, HBV y HAV negativa. Anticuerpos ANA, ASMA, AMA, LKM1 negativos, HIV negativo. Serología para Blastomocosis sudamericana, Histoplasmosis y Coccidioidomicosis negativa. Ecografía abdominal con presencia de ascitis, hígado, vía biliar, páncreas, bazo, vena porta y suprahepáticas normales. FEDA normal. Ecografía ginecológica, Rx de torax, ECG y examen cardiovascular normal. Se realizó paracentesis diagnóstica, obteniéndose líquido de aspecto lechoso con nivel de triglicéridos de 632 mg/dl y colesterol de 53 mg/dl, proteínas totales 1.9 gr/dl, albumina 0.7 gr/dl, compatible con ascitis quillosa. GASA: 1. Se realizó ADA, búsqueda de BAAR y examen micológico directo, cultivo para gérmenes comunes, mycobacterias y hongos siendo estos negativos. Se practica una TAC abdominopélvica en la que se observó ascitis moderada, sin otra particularidad. Se decide realizar laparoscopia exploradora con toma de biopsia de peritoneo la cual informa la presencia de tejido fibromuscular, e infiltrado con polimorfonucleares y células reactivadas compatible con inflamación crónica, sin células neoplásicas y biopsia hepática normal. Se realiza evacuación del líquido ascítico y se indica dieta con triglicéridos de cadena media, con buena evolución.

CONCLUSIONES: Se presenta el caso por la baja prevalencia de esta patología, siendo dentro de la misma la etiología idiopática aun mas infrecuente.

O

FIBROSIS HEPATICA ASOCIADA A LA INFECCION POR FASCIO-LA HEPATICA: ESTUDIOS IN VIVO E IN VITRO.

MARCOS, L; TERASHIMA, A; YI, P; CUBERO, J; ALVAREZ, E, C; CANALES, M; HERRERA, P; ESPINOZA, J, R; TEIXEIRA, R; FRIEDMAN, L, S; GOTUZZO, E; ALBANIS, E. LIVER DISEASE CENTER, MOUNT SINAI SCHOOL OF MEDICINE, NEW YORK, NY. INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE ALEXANDER VON HUMBOLDT, UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA, LIMA, PERU, IAG/HC/UFGM/ BRASIL, UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE, TEXAS, USA. BELO HORIZONTE, BRASIL.

INTRODUCCION: Los mecanismos de fibrosis hepática asociados a la infección por Fasciola hepática (FH) son desconocidos. Fas2, una cisteína proteínasa derivada del parásito, podría estar comprometida en este proceso ya que degrada colágeno tipo I y elastina. Las células esteladas del hígado (HSCs) son el mayor tipo celular fibrogénico en fibrosis hepática.

OBJETIVO: Evaluar los mecanismos de fibrosis hepática causada por FH in vivo (en un modelo de rata) e in vitro (Fas2, expresión de genes fibrogénicos en la línea celular LX2-HSC).

MÉTODOS: In vivo: 18 ratas fueron infectadas con metacercarias de FH por gavage. Grupo I: 10 metacercarias (leve; n=6); Grupo II: 20 (moderada; n=6); y Grupo III: 30 (severa; n=6). Grupo control, n=3. Se realizaron biopsias de los hígados a las semanas 8 (infección crónica temprana) y 16 (infección avanzada). La fibrosis fue clasificada como leve (METAVIR F1-F2) o severa (METAVIR F3-F4). In vitro: Las células LX2 en inanición fueron expuestas a dosis crecientes de Fas2 por 24 horas (1,5,10, 20,30,50 y 70µg). Se usaron como controles un inhibidor de cisteína proteínasa, E-67, solo o en combinación con Fas2. La expresión de los siguientes genes fibróticos fueron evaluadas por qRT-PCR: colágeno-I, α smooth muscle actin (ASMA), receptor PDGF-β, receptor TGF-β1, metaloproteínasa (MMP-2) e inhibidor tisular de metaloproteínasas I y II (TIMP-I y II).

RESULTADOS: In vivo: Lo estadio de fibrosis fue directamente correlacionado con la intensidad de infección. A las 8 semanas, grupo I (n=6) = F1-F2:50%; F3-F4:33%. Grupo II (n=6): F1-F2:0%; F3-F4:33%. Grupo III (n=5): F1-F2:0%; F3-F4:67%. A las 16 semanas, grupo I (n=5; mortalidad 1 rata) = F1-F2:0%; F3-F4:60%. Grupo II (n=3; mortalidad 3 ratas): F1-F2:0%; F3-F4:100%. Grupo III (n=0; mortalidad 6 ratas). Comparado con los controles, los datos de qRT-PCR demostraron un incremento significativo en los niveles de mRNA levels de Col1, PDGF-βR, MMP-2 y TIMP-I. In vitro: comparado con los controles, células LX2 expuestas a Fas2 a dosis > 5µg mostraron un incremento progresivo en la expresión de los siguientes genes fibróticos: Col1, ASMA, PDGF-βR y TIMP-II. Las células incubadas con Fas2 + E-67 tuvieron niveles de expresión comparable a las células control, indicando que la actividad proteasa de Fas2 es requerida para su actividad fibrogénica.

CONCLUSIONES: Este es el primer modelo experimental de fibrosis hepática asociada a FH. La sobre-regulación de mRNAs para Col1, PDGF-βR, MMP-2 y TIMP-I (in vivo); y

P

REVISION DE CASOS DE IMAGENES QUISTICAS HEPATICAS - HIDATIDOSIS, 1996-2006, JUJUY. ARGENTINA.

REMONDEGUI, C; ZELAYA, N; CEBALLOS, S; ECHENIQUE, G; ROMAN, R. HOSPITAL SAN ROQUE. S. S. DE JUJUY, ARGENTINA.

Se sabe que la hidatidosis es una zoonosis muy frecuente en el sur de nuestro país. De nuestra provincia no existen reportes publicados. Las características epidemiológicas son diferentes en distintos países o regiones, también lo es en el nuestro.

Objetivo: Conocer el perfil epidemiológico, clínico y bioquímico de los pacientes internados con diagnóstico de hidatidosis en los hospitales San Roque y hospitales cabecera.

Materiales y métodos: Trabajo de investigación descriptivo, retrospectivo de serie de casos. Se revisaron Historias Clínicas de pacientes internados con diagnóstico por imagen quística de hidatidosis, su distribución por año, sexo y edad, lugar de procedencia, actividad laboral, síntomas acompañantes, órgano afectado, laboratorio y serología, diagnóstico por imágenes, tratamiento realizado, tasa de recurrencia.

Resultados: se estudiaron un total 41 pacientes, varones 29,3% (12/41) mujeres 70,7 (29/41). Edades: <20 el 12%, 21- 40, 36%, 41- 60, 27% y >61 el 25%. El 46% procedían de los Valles y Yungas, el resto de la Quebrada y Puna.

La localización quística pulmonar 51.4%, hepática 31%, hepato-pulmonar 14.7 %. El 39.1 % presentaron síntomas digestivos (dolor en hipocondrio derecho, dispepsia), 53.6 % respiratorios (tos, dolor torácico, disnea), 7.3 % asintomáticos.

Enzimas ALT y AST eran normales en el 68%, patrón citolítico en el 18% y colestático en el 3%. La serología fue positiva en el 76 %. Diagnóstico Eco gráfico realizado en 71.8%, Topográfico en 25.6% y RMN en 2.6%.

El tratamiento quirúrgico se realizó en el 75.6 % y Médico en el 12.2%. La tasa de recurrencia fue del 5%

CONCLUSIONES: La hidatidosis hepática es una enfermedad frecuente en las imágenes quísticas hepáticas en nuestro medio. Llama la atención la > prevalencia en mujeres (70%) y la > localización pulmonar 51.4 % (1.6 / 1Hepática) a diferencia de la casuística de nuestra Patagonia Argentina.

HEPATITIS B

P

TRATAMIENTO PROLONGADO CON INTERFERÓN ALFA-2B MÁS LAMIVUDINA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B Y ANTÍGENO E POSITIVO.

VILAR, E; GRA, B; ARUS, E; RUENES, C; CASTELLANO, M. INSTITUTO NACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA. HABANA, CUBA.

Introducción. Las tasas de respuesta virológica alcanzadas con los antivirales actuales no sobrepasan el 35%. La combinación de inmunomodulador y antiviral ha sido teóricamente la estrategia más aceptada a desarrollar en los últimos años; sin embargo, los resultados en la práctica clínica han sido contradictorios. Objetivo. Evaluamos la eficacia y seguridad de un esquema de tratamiento prolongado de interferón más lamivudina durante un año en pacientes con hepatitis crónica B y antígeno e positivo. Métodos. 46 pacientes fueron asignados aleatoriamente. 23 recibieron lamivudina 150mg diarios por 4 semanas, lamivudina más interferón alfa-2b (10 MU en días alternos) por 24 semanas, seguido de lamivudina en la misma dosis y frecuencia a completar 52 semanas. Otros 23 recibieron lamivudina 150mg diarios por 4 semanas y lamivudina más interferón alfa-2b (5 MU en días alternos) durante 52 semanas. Resultados. La seroconversión sostenida del antígeno e /mililitro fue 65% para el grupo con inmunosupresión previa y 56% para los controles (P=0.55). Una proporción significativa de pacientes con tratamiento prolongado alcanzó negativizar el ADN viral (52% versus 26%, P=0.06) y el antígeno de superficie (48% versus 26%, P=0.11), comparado con el grupo control. La mejoría en el índice de actividad histológica fue observada en 48% versus 22% de los pacientes tratados con tratamiento prolongado y estándar, respectivamente (P=0.06).

CONCLUSIONES: Los resultados, a pesar de no ser estadísticamente significativos, sugieren que el tratamiento prolongado de interferón y lamivudina durante 52 semanas puede brindar beneficios en las tasas de aclaramiento sostenido del ADN viral, el antígeno de superficie y en el índice de actividad histológica.

O

DETECCION DE LA MUTANTE PRECORE (G1896A) DE HBV POR PCR-RFLP (POLIMORFISMO EN LA LONGITUD DE LOS FRAGMENTOS DE RESTRICCIÓN)

LEJONA, S; BENETTI, S; FAY, F. LABORATORIO CIBIC. ROSARIO, ARGENTINA.

Introducción: En el curso de la Hepatitis B crónica la seroconversión HBeAg/Anti-HBeAg se asocia con disminución en la replicación viral, disminución en el daño hepático, mejor pronóstico, disminución del riesgo de desarrollar HCC y es, además un indicador importante para el fin de la terapia antiviral. Sin embargo algunos pacientes poseen HBeAg negativo y anti-HBeAg (+/-) y permanecen con viremia alta y daño hepático significativo. La mayoría de los casos se asocia a la presencia de mutantes defectivas en la producción del HBeAg. La mutación (G1896A) en la región precore del HBV es la causa mas común de este fenómeno. Esta mutación, que no afecta la replicación del virus, cursan con DNA elevado y se asocian a hepatitis fulminante, a hepatitis crónica más severa y a pérdida más rápida del hígado trasplantado que los HBV salvajes. La detección temprana de esta mutante es de vital importancia para el manejo clínico de pacientes con HBV crónica.

Objetivo: Desarrollar una técnica de PCR-RFLP para la detección de la mutante precore (G1896A) y validarla contra el método de referencia (secuenciación). Materiales y Métodos: Para realizar la validación se utilizaron muestras de suero de 15 pacientes con Hepatitis B crónica, 10 de los cuales poseen la mutación (G1896A) y 5 son del tipo salvaje, previamente determinado por secuenciación. El método utilizado es una Nested-PCR-RFLP que consiste en amplificar un fragmento de ADN de 191pb de la región precore del HBV con cebadores específicos que generan de un sitio de restricción para la enzima BstXI en la secuencia del virus salvaje y no en la que presenta la mutación en el nt 1896. Luego se corta el producto generado con la enzima de restricción BstXI y se revela por electroforesis en poliacrilamida con bromuro de etidio. El patrón observado en el caso de cepa mutante y salvaje se muestra en la tabla 1.

Resultados: El análisis de las 15 muestras de suero por PCR-RFLP mostró el mismo patrón que el que se obtuvo por secuenciación dando cuenta de un 100% de correlación entre ambos métodos.

Cepa	Producto sin cortar	Producto cortado
Salvaje	191 pb	167 pb + 24 pb
Mutante	191 pb	191 pb
Población mixta	191 pb	191 pb + 167 pb + 24 pb

CONCLUSIONES: El desarrollo y validación de la técnica de PCR-RFLP para la detección de la mutante precore (G1896A) demostró que esta brinda los mismos resultados que el método de secuenciación (referencia) y no requiere una infraestructura especializada como dicho método. Su realización es mas rápida y menos costosa lo cual es de importancia

P

TERAPIA DE COMBINACIÓN SECUENCIAL CON PREDNISONA, LAMIVUDINA E INTERFERÓN ALFA-2B EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B Y ANTÍGENO E POSITIVO.

VILAR, E; GRA, B; ARUS, E; RUENES, C; CASTELLANO, M. INSTITUTO NACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA. HABANA, CUBA.

Introducción. A pesar del desarrollo de nuevos y potentes fármacos antivirales, los porcentajes de seroconversión del antígeno e alcanzados apenas sobrepasan el 35%. La inmunosupresión previa a la administración de antivirales ha sido investigada con resultados contradictorios. Objetivo. Evaluamos la eficacia y seguridad de un esquema de inmunosupresión previa a la administración de lamivudina más interferón alfa-2b en pacientes con hepatitis crónica B y antígeno e positivo. Métodos. 44 pacientes fueron asignados aleatoriamente. 22 pacientes recibieron prednisona 40mg diarios x 4 semanas, seguido de 2S sin tratamiento, entonces lamivudina 150mg diarios por 4 semanas, lamivudina más interferón alfa-2b (10 MIU en días alternos) por 24 semanas, seguido de lamivudina en la misma dosis y frecuencia a completar 58 semanas. Otros 22 pacientes recibieron el mismo esquema de tratamiento, pero sin inmunosupresión, hasta alcanzar las 52 semanas. Resultados. La combinación de seroconversión del antígeno e y concentraciones de ADN viral <105 copias/mililitro, 24 semanas después de concluir el tratamiento, fue 68% para el grupo con inmunosupresión previa y 54% para los controles (P=0.26). 45% del grupo con inmunosupresión logró mejoría del índice de actividad histológica comparado con 23% de los controles (P=0.10). Una proporción significativa de pacientes tratados con inmunosupresión previa alcanzó mejoría de la inflamación (45% vs 23%) y la fibrosis (50% vs 23%), en comparación con el grupo control.

CONCLUSIONES: Nuestros resultados sugieren que no hubo diferencias estadísticas significativas en las tasas de seroconversión del antígeno e entre ambos esquemas de tratamiento; sin embargo, una mejoría significativa en el índice de actividad histológica, inflamación y fibrosis fue observada en aquellos pacientes tratados con inmunosupresión previa.

O

DETECCION DE MUTANTES DE HBV RESISTENTES A LAMIVUDINA POR PCR-RFLP (POLIMORFISMO EN LA LONGITUD DE LOS FRAGMENTOS DE RESTRICCIÓN)

LEJONA, S; BENETTI, S; FAY, F. LABORATORIO CIBIC. ROSARIO, ARGENTINA.

Introducción: El análogo nucleosídico Lamivudina (2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina) bloquea la replicación del HBV por inhibición de la síntesis de ADN durante la terminación de la cadena. Luego de un año de tratamiento con Lamivudina los niveles del ADN del HBV permanecen indetectables en el 60% de los pacientes, pero en más de un 14% de los pacientes emerge la resistencia a Lamivudina y los niveles de ADN del HBV sérico comienzan a detectarse nuevamente. La resistencia a Lamivudina se asocia con la aparición de variantes del virus de HBV con mutaciones en el motivo altamente conservado de la ADN polimerasa viral YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato). Las mutaciones mas frecuentes se presentan en el codón 552 y corresponden a las mutantes YVDD (M552V) e YIDD (M552I). La detección temprana de esta mutantes es de vital importancia para el manejo del tratamiento de pacientes con HBV crónica. Objetivo: Desarrollar una técnica de PCR-RFLP para la detección de las mutantes YVDD e YIDD resistentes a Lamivudina aplicable para la práctica clínica cotidiana y validarla contra el método de referencia (secuenciación). Materiales y Métodos: Para realizar la validación se utilizaron muestras de suero de 30 pacientes con Hepatitis B crónica tratados con Lamivudina. Previamente fue determinado el genotipo de la polimerasa del HBV de estos pacientes por secuenciación. La técnica de PCR-RFLP consiste en 2 reacciones de PCR independientes que amplifican fragmentos de 181pb y 138pb del gen de la ADN polimerasa del HBV. Cada producto amplificado es cortado con una enzima de restricción distinta y se revela por electroforesis en poliacrilamida con Bromuro de Etidio. El patrón observado en el caso de cepas mutantes se muestra en la tabla 1. La cepa salvaje no es cortada por las enzimas de restricción.

Resultados: De las 30 muestras analizadas por secuenciación 10 resultaron ser del tipo salvaje, 12 mutantes YVDD y 8 mutantes YIDD. El mismo patrón se obtuvo a partir de la técnica de PCR-RFLP mostrando un 100% de correlación con el método de secuenciación.

Enzima	Producto a digerir	Variante detectada	Resultado de la digestión
Alw441	181 pb	YVDD	158bp + 23bp
SspI	131 pb	YIDD	109bp + 29bp

CONCLUSIONES: El desarrollo y validación de la técnica de PCR-RFLP para la detección de las mutantes resistentes a Lamivudina del HBV mostró correlación con el método de secuenciación (referencia) con la ventaja de no requerir una infraestructura especializada como dicho método. Su realización mas rápida y menos costosa, brinda los

MANTENIMIENTO DE LA SUPRESIÓN VIROLÓGICA A LO LARGO DE 3 AÑOS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN PACIENTES AGEHB(+) QUE NO HAN SIDO PREVIAMENTE TRATADOS CON ANTIVIRALES (ETV 022/901)

FOCACCIA, R; CISNEROS, L; ZUMAETA, E; YANG, J; BRETT SMITH, H; HINDES, R. INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS, SÃO PAULO, BRASIL.

Antecedentes: Entecavir (ETV) demostró superior supresión virológica en comparación con lamivudina (LVD) después de 96 semanas de tratamiento (estudio ETV-022), en pacientes con hepatitis B crónica que son AgeHB(+) sin antecedentes de tratamiento con antivirales. Los pacientes que tuvieron una “Respuesta Virológica” (RV), definida como ADN del VHB < 0.7 MEq/mL y AgeHB (+) durante el 2do año de terapia, tenían la opción de ser incluidos en el estudio ETV-901, donde recibieron tratamiento abierto con 1 mg de ETV una vez al día. A continuación se presentan los resultados preliminares de la eficacia del ETV después de 3 años de tratamiento en pacientes con RV. Métodos: De los 243 pacientes que entraron en el segundo año de terapia en el ETV-022, 198 lograron una RV a la Semana 96. Posteriormente, 151 pacientes entraron en el estudio ETV-901, y 122 recibieron entecavir como tratamiento abierto durante por lo menos 1 año adicional. Se evaluaron las proporciones de pacientes con ADN del HBV <300 copias/mL (según el método PCR), que registraron pérdida del AgeHB o seroconversión, y normalización de la ALT. Resultados: En la tabla que sigue a continuación se presentan los parámetros de eficacia a través de 3 años de terapia con ETV.

CONCLUSIONES: Los pacientes con HBC y AgeHB+ que alcanzaron RV después de 2 años de tratamiento con entecavir (ETV-022), mantuvieron supresión viral y normalización de ALT durante el tercer año de tratamiento con ETV (ETV-901) con pérdida de AgeHB y seroconversión continuada.

**ENTECAVIR (ETV) MANTIENE LA RESPUESTA VIROLÓGICA Y BIOQUÍMICA A LO LARGO DE 96 SEMANAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA AGEHB(+) REFRAC-
TARIOS A LAMIVUDINA (ETV -026)**

SILVA, M; SETTE JUNIOR, H; CARRIHO, F; BRETT SMITH, H; VAUGHAN, J; HINDES, R. HOSPITAL UNIVERSITARIO AUSTRAL. PILAR, ARGENTINA.

Antecedentes y objetivos: Pacientes con hepatitis B crónica (HBC) con AgeHB(+) y refractarios al tratamiento con lamivudina (LVD), mostraron mejoría histológica, niveles indetectables de ADN-VHB y normalización de ALT al cambiar a ETV superiores a los valores obtenidos con la utilización continua de LVD a las 48 semanas. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ETV vs. pacientes tratados con LVD (19% contra 1%, respectivamente; (P <0.0001)) logró un nivel no detectable de ADN-VHB (<300 copias/mL por PCR). A continuación se presentan los datos de eficacia y seguridad para pacientes tratados con ETV que continúan en un segundo año de tratamiento.

Métodos: Se aleatorizaron 286 pacientes con HBC AgeHB(+) refractarios a la terapia con LVD en una proporción 1:1 para recibir 1.0 mg de ETV (n=141) o continuar con 100 mg de LVD (n=145). El 9% de los pacientes eran de países de América Latina. Los respondedores (ADNb del VHB < 0.7 MEq/mL y pérdida del AgeHB) y los no respondedores (ADNb del VHB = 0.7 MEq/mL) discontinuaron la terapia en la Semana 52. Los respondedores virológicos (ADN-VHB < 0.7 MEq/mL mediante la técnica de ADNb pero positivos para AgeHB) continuaron con la terapia ciega hasta la Semana 96. Los respondedores virológicos que se convirtieron en Respondedores o No Respondedores durante el segundo año de tratamiento discontinuaron la terapia y tuvieron seguimiento sin tratamiento.

Resultados: Setenta y siete pacientes tratados con ETV y 3 pacientes tratados con LVD continuaron recibiendo la terapia ciega durante un segundo año. En esta cohorte, la proporción de pacientes tratados con ETV, con un nivel de ADN-VHB < 300 copias/mL, aumentó de 21% a la Semana 48 a 40% al finalizar el período de tratamiento; la normalización de la ALT aumentó de 65% a la Semana 48 a 81% durante el mismo período. Entecavir resultó ser seguro y bien tolerado durante los 2 años de dosificación.

CONCLUSIONES: El tratamiento continuo con ETV hasta por 96 semanas resultó en un beneficio clínico adicional en los pacientes AgeHB(+) refractarios a LVD, según se determinó por la proporción de pacientes que alcanzaron un ni-

96

SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR (ETV) RESULTA EN UNA MEJORÍA VIROLÓGICA Y BIOQUÍMICA SUSTANCIAL Y SEROCONVERSIÓN DEL AGEHB EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA AGEHB(+) (ESTUDIO ETV-022)

GADANO, A; FOCACCIA, R; COEHLO, H; CHEINQUER, H; ZU, J; CROSS, A; BRETT SMITH, H. HOSPITAL ITALIANO. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Antecedentes y objetivos: Entecavir (ETV) demostró un beneficio virológico, histológico y bioquímico superior en comparación con lamivudina (LVD) luego de 48 semanas de tratamiento en pacientes con hepatitis B crónica (HBC) positivos para AgeHB,. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ETV vs. pacientes tratados con LVD (67% contra 36%, respectivamente, (P <0.0001)) alcanzó niveles no detectables del ADN-VHB (<300 copias/mL por PCR). A continuación se presentan los datos de eficacia y seguridad obtenidos hasta la Semana 96.

Métodos: Se aleatorizaron pacientes a 0.5 mg de ETV QD (n=354) o 100 mg de LVD QD (n=355) por un mínimo de 52 semanas (14% de los pacientes eran de países de América Latina). Los respondedores (ADN-VHB < 0.7 MEq/mL medidos mediante la técnica del ADNb y pérdida del AgeHB) y los no respondedores (ADN-VHB = 0.7 MEq/mL) discontinuaron la terapia en la Semana 48. Sesenta y uno de los 74 pacientes de ETV (82%) y 49 de los 67 pacientes de LVD que obtuvieron respuesta virológica en la semana 48, mantuvieron la respuesta sin tratamiento a la semana 24. Los respondedores virológicos (ADN-VHB < 0.7 MEq/mL y AgeHB(+)) continuaron con la terapia durante un segundo año (n=243 para ETV; n=164 para LVD) y recibieron tratamiento ciego hasta la semana 96. Los respondedores virológicos que se convirtieron en Respondedores o No Respondedores durante el segundo año de tratamiento discontinuaron la terapia y tuvieron seguimiento sin tratamiento. Los análisis estadísticos examinaron la proporción acumulativa de pacientes que alcanzaron objetivos de valoración confirmados hasta la semana 96 del estudio (un objetivo de valoración confirmado se define como dos mediciones secuenciales que cumplen con el criterio de éxito del tratamiento (o última observación)).

Resultados: En conjunto, 313/354 (88%) de los pacientes de ETV y 179/355 (50%) de los tratados con LVD registraron Respuesta o Respuesta Virológica hasta la semana 96. A la Semana 96, la proporción acumulativa de pacientes que lograron ADN-VHB confirmado < 300 copias/mL por PCR fue significativamente más alta (p <0.0001) para el grupo tratado con ETV (80%) que para el grupo tratado con LVD (39%). La proporción acumulativa de pacientes que lograron la normalización de la ALT (? 1.0 x LSN) fue mayor para el grupo tratado con ETV (87%) que para el grupo tratado con LVD (79%) (P = 0.0056). El 31% de los pacientes que recibieron ETV contra el 26% de los pacientes tratados con LVD registraron seroconversión confirmada del AgeHB a las 120 semanas de observación (p=no significativo). La proporción acumulativa de pacientes tratados con ETV en los que se produjo pérdida del AgeHB (tanto durante el tratamiento como a los 6 meses sin tratamiento) fue de 59% (3% para LVD: p=no significativo). El perfil de seguridad de ETV fue comparable al de LVD.

CONCLUSIONES: El tratamiento con ETV a lo largo de 96 semanas fue superior a LVD en la proporción de pacientes que lograron niveles no detectables de ADN-VHB (<300 copias/mL por PCR) y normalización de la ALT. El perfil de seguridad de ETV continuó siendo comparable al de LVD durante el segundo año.

EL TRATAMIENTO CON ENTECAVIR (ETV) A LO LARGO DE 96 SEMANAS LOGRA UNA MEJORÍA VIROLÓGICA Y BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA AGEHB(-) (ESTUDIO ETV-027)

CHEINQUER, H; GADANO, A; SILVA, M; ZINK, R; ZHU, J; BRETT SMITH, H. HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. PORTO ALEGRE, BRASIL.

Antecedentes y objetivos: Entecavir (ETV) demostró un beneficio virológico e histológico superior al de lamivudina (LVD) después de 48 semanas de terapia en pacientes con HBC que son AgeHB(-). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ETV vs. pacientes tratados con LVD (90% contra 72%, respectivamente; (P <0.001)) alcanzó niveles no detectables de ADN-VHB (<300 copias/mL por PCR). A continuación se presentan los datos de eficacia y seguridad obtenidos hasta la Semana 96.

Métodos: Se aleatorizaron los pacientes en una proporción 1:1 para recibir 0.5 mg de ETV (n = 325) o 100 mg de LVD (n = 313) por un mínimo de 52 semanas (11% de los pacientes eran de países de América Latina). Los respondedores (ADN-VHB <0.7 MEq/mL medidos mediante la técnica del ADNb y ALT <1.25 x LSN) y los no respondedores (ADN-VHB >= 0.7 MEq/mL) discontinuaron la terapia en la Semana 48. 124 de los 275 pacientes en ETV (48%) y 78 de los 245 pacientes en LVD que obtuvieron una respuesta virológica en la semana 48, sostuvieron la respuesta a la semana 24 sin tratamiento. Los Respondedores Virológicos (ADN-VHB <0.7 MEq/mL y ALT >= 1.25 x LSN) continuaron con la terapia durante el año 2 (ETV n=26; LVD n=28), y recibieron tratamiento ciego hasta la Semana 96. Los Respondedores Virológicos que se convirtieron en Respondedores o No Respondedores durante el segundo año de tratamiento discontinuaron la terapia y tuvieron seguimiento sin tratamiento. Los análisis estadísticos examinaron la proporción acumulativa de pacientes que alcanzaron objetivos de valoración confirmados en la semana 96 del estudio (un objetivo de valoración confirmado se define como dos mediciones secuenciales que cumplen con el criterio de éxito del tratamiento (o última observación)).

Resultados: En conjunto, 286/325 (88%) de los pacientes tratados con ETV y 253/313 (81%) de los pacientes tratados con LVD tuvieron una Respuesta hasta la Semana 96. A la Semana 96, la proporción acumulativa de pacientes que lograron ADN-VHB confirmado <300 copias/mL por PCR fue significativamente más alta (p <0.0001) para el grupo tratado con ETV (94%) que para el grupo tratado con LVD (77%). La proporción acumulativa de pacientes que lograron la normalización de la ALT (<= 1.0 x LSN) fue mayor para el grupo tratado con ETV (89%) que para el grupo tratado con LVD (84%). El perfil de seguridad de ETV fue comparable al de LVD.

CONCLUSIONES: El tratamiento con ETV a lo largo de 96 semanas fue superior a LVD al evaluar la proporción de pacientes que lograron niveles no detectables de

O

ENTECAVIR EN CO-INFECCIÓN POR VIH Y VHB: RESULTADOS A LAS 48 SEMANAS (ETV-038)

PESSOA, M; ZALA, C; HALL, A; PHIRI, P; YANG, J; WILBER, R; LEDESMA, E. INST INFECTOLOGIA EMILIO RIBAS, SAO PAULO, BRASIL.

Antecedentes: El uso prolongado de lamivudina (LVD) en pacientes co-infectados con VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) conduce a un riesgo creciente de resistencia a la LVD, tanto en el VHB como en el VIH. Investigamos la adición de entecavir (ETV), un inhibidor potente y selectivo de la polimerasa del VHB, a un régimen HAART que contiene LVD en pacientes que experimentaron recurrencia de viremia por VHB al emplear LVD. Métodos: Se aleatorizaron 68 pacientes, de manera doble ciego, para recibir 1.0 mg de ETV (n = 51) o placebo (PBO; n = 17) QD por 24 semanas (50% de los pacientes provenían de América Latina); 65 de los 68 pacientes pasaron a recibir a un tratamiento con ETV administrado en forma abierta durante 24 semanas adicionales. Durante ese tiempo se continuaron el régimen el HAART conteniendo LVD.

Resultados: A las 24 semanas, ETV fue superior al PBO en reducir la carga viral basal del VHB, y produjo tasas de respuesta significativamente más altas y normalización de la ALT. Después de 24 semanas, el uso continuado de ETV llevó a un descenso persistente de la carga viral del VHB, alcanzando -4.20 log10 c/mL a las 48 semanas; No se confirmó ningún rebote en carga viral de VHB. El 82% de los pacientes alcanzó una reducción de ≥ 2 log desde la línea basal, y el 50% de los pacientes logró la normalización de la ALT ($<1.25 \times$ LSN). La frecuencia de eventos adversos (EAs) fue comparable entre ETV y PBO durante la fase doble ciego. A lo largo de las 48 semanas, no se detectaron señales nuevas de EAs inesperados, ni discontinuaciones debidas a EAs, como tampoco ningún cambio clínicamente relevante en la viremia del VIH o en los recuentos de CD4. CONCLUSIONES: En los pacientes infectados con VIH y VHB, el tratamiento con ETV resultó en reducciones en el ADN-VHB rápidas que fueron clínicamente significativas, así como también la normalización de la ALT. Los resultados obtenidos a la semana 24 se mantuvieron hasta la semana 48 y no se identificaron EAs inesperados. No se observaron interferencias con VIH o HAART.

O

UNA BARRERA ALTA A LA RESISTENCIA IMPIDE LA EMERGENCIA DE CEPAS VIRALES RESISTENTES A ENTECAVIR DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE TRATAMIENTO EN SUJETOS SIN TRATAMIENTO PREVIO CON NUCLEÓSIDOS

RUIZ, N; COLONNO, R; ROSE, R; BALDICK, C; LEVINE, C; KLESCZEWSKI, K; TENNEY, D. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICAL RESEARCH INSTITUTE, WALLINGFORD, CT, EE.UU.

Antecedentes: Entecavir (ETV) es un inhibidor muy eficaz de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB). Las sustituciones (M204V/I $\pm$ L180M) de resistencia a la lamivudina (LVD) reducen 8 veces la susceptibilidad a ETV, mientras que el rebote virológico debido a la resistencia a ETV (ETVr) requiere sustituciones de LVD pre-existentes más cambios adicionales a los residuos T184, S202 y/o M250 de RT que pueden ser seleccionados por la LVD.

Métodos: En los estudios A1463-022, A1463-027 y A1463-901, los pacientes tratados con ETV que experimentaron rebote virológico (aumento >1 desde el nadir según la técnica PCR) o no redujeron sus niveles de ADN del HBV a <300 copias/mL hacia la semana 96, fueron analizados en cuanto a surgimiento de ETVr mediante análisis del genotipo y pruebas de susceptibilidad al fenotipo. Resultados: No hay evidencia de surgimiento de resistencia a la semana 96 de terapia con ETV en ningún paciente sin experiencia previa con nucleósidos con carencia de las sustituciones de LVD al ingresar en el estudio. Entre los 664 pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, que eran AgeHB positivos y AgeHB negativos con mediciones por PCR, 93% lograron reducciones de ADN-HBV a <300 copias/mL hacia la semana 96. La secuenciación al azar del 81% de los pacientes al ingresar en el estudio y en la semana 48 identificó 71 residuos de RT con cambios emergentes. Sin embargo, ninguno estaba presente en $>0.6\%$ de pacientes o redujo la susceptibilidad al ETV. El análisis genotípico de todos los 18 rebotes virológicos observados hasta la semana 96 no mostró evidencia de surgimiento de sustituciones de ETVr, y los fenotipos poblacionales en el momento de rebote estuvieron esencialmente inalterados desde la línea basal. Los virus de los pacientes restantes (n=50), quienes no habían logrado alcanzar reducciones en los niveles de ADN-HBV a <300 copias/mL en el punto temporal de la semana 96 o en el momento de discontinuar el estudio, también fueron analizados en cuanto a surgimiento de resistencia. De modo interesante, 45 de estos 50 pacientes tenían niveles de VHB que superaban los mil millones de copias/mL en el momento de ingresar en el estudio. Trece de los veintiún (13/21) pacientes que continuaron recibiendo la terapia con ETV exhibieron posteriormente reducciones en los niveles de ADN-HBV a <300 copias/mL en el Año 3.

CONCLUSIONES: No hubo evidencia de resistencia a la semana 96 en los pacientes tratados con ETV que no habían recibido previamente tratamiento con nucleósidos. La falta de ETVr se debe probablemente a la supresión rápida y sostenida de replicación viral, las altas concentraciones intracelulares de ETV-trifosfato, y un requerimiento de sustituciones múltiples para alcanzar niveles de resistencia significativos.

O

ENTECAVIR PRODUCE MAYORES REDUCCIONES DEL ADN DEL HBV QUE ADEFOVIR EN ADULTOS AGEHB(+)INFECTADOS CRÓNICAMENTE Y SIN TRATAMIENTO PREVIO CON ANTIVIRALES: RESULTADOS A LAS 24 SEMANAS (ESTUDIO E.A.R.L.Y.)

RUIZ, N; COLONNO, R; CROSS, A; WILBER, R; LOPEZ TALAVERA, J. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICAL RESEARCH INSTITUTE, WALLINGFORD, CT, EE.UU.

Antecedentes: En los pacientes con hepatitis B crónica (HBC), un valor elevado del ADN-VHB está asociado con aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y sus complicaciones. El objetivo de la terapia antiviral es reducir la carga viral (CV) en forma rápida y significativa. Presentamos resultados a las 24 semanas de un estudio aleatorizado, abierto, comparativo, que compara entecavir (ETV) con adefovir (ADV) en pacientes con HBC, y la evaluación de la supresión viral temprana como un mecanismo de predicción de los resultados a las 24 semanas.

Métodos: Sesenta y nueve pacientes con HBC AgeHB(+), sin tratamiento previo con antivirales, fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir ETV (0.5 mg) o ADV (10 mg) una vez por día por un mínimo de 52 semanas. Las mediciones del ADN-VHB sérico realizadas mediante el ensayo de PCR se obtuvieron hasta la semana 12 para evaluar la reducción de la CV y la cinética viral. En la semana 24 se obtuvieron muestras de suero adicionales para la determinación del ADN-VHB por PCR. Los pacientes evaluables fueron aquellos que contaban con mediciones del ADN-VHB por PCR obtenidas en la línea basal, en la semana 12 y en la semana 24, y que recibieron el tratamiento que se les asignó. La diferencia en la reducción de la CV entre los tratamientos se basó en el modelo de regresión lineal ajustado para la línea basal. La predicción de la CV a la semana 24 se basó en la prueba de tendencia de Cochran-Armitage.

Resultados: La media del ADN-VHB basal fue de 10.26 (ETV) y 9.88 (ADV) log10 copias/mL. ETV demostró tener actividad antiviral temprana superior y perfiles cinéticos virales superiores en comparación con ADV ya en el Día 10, con una reducción superior en el ADN-VHB en la semana 12 (-6.23 vs. -4.42 log10 copias/mL, p <0.0001). El cambio promedio en el ADN-VHB desde la línea basal a la semana 24 fue de -6.97 (ETV) vs. -4.84 log10 copias/mL (ADV) [Diferencia (IC de 95%): -1.86 (-2.51, -1.20)]. Se alcanzó un nivel indetectable de ADN-VHB (<300 copias/mL) por PCR hacia la semana 24 en 45% de los pacientes tratados con ETV vs.13% de los pacientes tratados con ADV.

El análisis tendencia mostró que la carga viral al Día 10 fue predictiva de los resultados obtenidos por PCR en la semana 24: entre esos pacientes que lograron un nivel de ADN-VHB <10 Exp6 copias/mL hacia el Día 10, el 91% de los pacientes tratados con ETV alcanzaron subsecuentemente niveles no detectables de CV a la Semana 24, en comparación con el 50% de los pacientes que recibieron ADV. Ambos antivirales tuvieron perfiles de seguridad comparables a lo largo del estudio.

CONCLUSIONES: En la Semana 24, los pacientes tratados con ETV alcanzaron una mayor (72 veces) reducción en el ADN-VHB con una reducción promedio de 1.86 log10, con una proporción más alta de pacientes que lograron niveles no detectables de CV en comparación con los tratados con ADV. La magnitud de la reducción del ADN-VHB al Día 10 fue predictiva del ADN-VHB indetectable alcanzado en la semana 24. Ambos antivirales fueron bien tolerados en general.

EFFECTOS DE ENTECAVIR Y LAMIVUDINA EN LA FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA LUEGO DE 48 SEMANAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HBC: RESULTADOS DE TRES ESTUDIOS FUNDAMENTALES

COELHO, H; JUNIOR, H; ZUMAETA, E; BRETT SMITH, H; KLESCZEWSKI, K; KRETER, B. HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO, RIO DE JANEIRO, BRASIL.

Antecedentes: Entecavir (ETV) fue superior a la lamivudina (LVD) para alcanzar mejoría histológica, normalización de la ALT y supresión del ADN del VHB a la Semana 48 en ensayos de Fase III. La mejoría en la puntuación de fibrosis fue similar entre los grupos de pacientes que no habían recibido tratamiento con nucleósidos y, con la administración de ETV, se obtuvo mejores resultados en los pacientes refractarios a LVD. Esta evaluación examinó el impacto de 48 semanas de tratamiento con ETV o LVD en pacientes con fibrosis/cirrosis hepática avanzada (puntuación de Ishak: 4-6). Métodos: La fibrosis fue evaluada en situación basal y en la Semana 48 por un anatomopatólogo central que desconocía el tratamiento asignado y la secuencia de muestreo. Se realizó un análisis del subconjunto para aquellos pacientes con puntuaciones basales de fibrosis/cirrosis más avanzadas (puntuación de Ishak: de 4 a 6). Resultados: Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

CONCLUSIONES: Los pacientes con fibrosis/cirrosis avanzada que recibieron ETV tuvieron mayor probabilidad de experimentar mejoría o ningún cambio en su biopsia que los pacientes tratados con LVD. Estos datos son consistentes con otros objetivos de valoración del tratamiento (mejoría virológica, bioquímica e histológica total en el puntaje de Knodell de la población total del estudio), que demostraron la superioridad de ETV por encima de LVD.

PO

PÉRDIDA DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR HEPATITIS B CRÓNICA (HBC) AGEHB(+) TRATADOS CON ANTIVIRALES: OBSERVACIONES EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO CON A

CISNEROS, L; CHEINQUER, H; ZHU, J; YANG, J; BRETT SMITH, H. HOSPITAL REGIONAL DE ESPECIALIDADES #25. MONTERREY, MÉXICO.

Antecedentes: La pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag_sHB) y la seroconversión del Ag_sHB se consideran una meta importante de la terapia contra el VHB, pero dicha meta raramente se alcanza con los tratamientos actuales. Describimos las características basales y las respuestas al tratamiento en la Semana 24 registradas en pacientes que demostraron pérdida confirmada del Ag_sHB hacia la Semana 120 (durante el tratamiento o durante el período de seguimiento de 24 semanas).

Métodos: En el ensayo ETV-022 randomizado, doble ciego, un total de 709 pacientes AgeHB(+) sin tratamiento previo con nucleósidos, recibieron 0.5 mg de ETV (n=354) ó 100 mg de LVD (n=355) una vez al día por un mínimo de 52 semanas y un máximo de 96 semanas. Los criterios de admisión incluyeron: enfermedad hepática confirmada mediante biopsia, ADN-VHB sérico determinado mediante niveles de ADN_b ≥ 3 MEq/mL, niveles de ALT de 1.3-10 x LSN y ninguna terapia previa con nucleósidos por >12 semanas. Los valores de ADN del VHB sérico, la serología del VHB (AgeHB/anti-HBe) y ALT se midieron durante el tratamiento y a las 24 semanas sin tratamiento.

Resultados: La pérdida de Ag_sHB fue confirmada en 28/709 (4%) pacientes (18 para ETV y 10 para LVD) hacia la Semana 120. A continuación se presentan las características basales y las respuestas al tratamiento a la Semana 24 para los pacientes con pérdida confirmada de Ag_sHB hacia la Semana 120.

CONCLUSIONES: Los pacientes con pérdida confirmada del Ag_sHB hacia la Semana 120 estuvieron caracterizados por ser genotipo A o D, sexo masculino y raza caucásica en la línea basal, y por pérdida del AgeHB y seroconversión del AgeHB a la Semana 24.

P

CUSTO DA HEPATITE CRÔNICA B NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

CASTELO FILHO, A; BARRETO, T; ALVES, M; PESSOA, M. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO. SÃO PAULO, BRASIL.

Fundamento: A Hepatite B Crônica (HBC) é uma doença severa que representa significativo impacto econômico sobre os Sistemas de Saúde e a Sociedade. Objetivo: O objetivo deste estudo foi estimar os padrões de tratamento e os custos médicos diretos para cada estágio da doença sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), no ano 2005.

Métodos: Foi aplicado painel Delphi com 10 especialistas em hepatologia e doenças infecciosas para obter informação sobre os padrões de tratamento nos diferentes estágios da HBC (Hepatite B, Cirrose Compensada, Cirrose Descompensada e Câncer de Fígado) no Brasil. Dados referentes a custos foram obtidos predominantemente das tabelas de pagamentos do Sistema Único de Saúde e tabelas de preços de medicamentos. A perspectiva do estudo foi o Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS). Os dados foram analisados em SPSS 12.0 para Windows.

Resultados: Os custos foram separados por estágio da doença. O custo estimado anual por paciente foi: R\$ 980,89 para hepatite B crônica sem tratamento antiviral; R\$ 1.243,17 para cirrose compensada sem tratamento antiviral; R\$ 22.022,61 para cirrose descompensada; R\$ 4.764,95 para o carcinoma hepatocelular e R\$ 87.372,60 para o transplante hepático.

CONCLUSIONES: O custos com o tratamento da Hepatite B Crônica no Brasil aumentam conforme a doença progride. Isto sugere que um tratamento efetivo na fase inicial da doença pode diminuir os custos que incidem sobre o Sistema Único de Saúde (SUS) associados aos estágios mais avançados da doença.

PO

ESTIMACIÓN DE BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA SUPRESIÓN DE LA REPLICACIÓN VIRAL EN UN MODELO DE HEPATITIS B CRÓNICA AGEHB NEGATIVOS: ANÁLISIS DEL NÚMERO NECESARIO A TRATAR CON ENTECAVIR Y ADEFOVIR

RUIZ, N; ILOEJE, U; YUAN, Y; KLESCZEWSKI, K. PHARMACEUTICAL RESEARCH INSTITUTE, BRISTOL-MYERS SQUIBB, WALLINGFORD, CT, USA.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS: El éxito terapéutico en pacientes con HCB, AgeHB negativos, suele ser medido en base a la supresión de la replicación viral y la normalización de los niveles séricos de ALT. Calculamos el valor clínico de entecavir versus adefovir en esta población usando estimados de la progresión de la enfermedad en base a la supresión viral lograda en estudios clínicos randomizados.

MÉTODOS: Los datos de progresión de HBC en función del nivel de replicación viral de un estudio epidemiológico a gran escala (Estudio R.E.V.E.A.L.-HBV) se emparejaron con los datos de dos estudios clínicos aleatorizados diferentes; BMS AI-463027, y GS 438 con fase de extensión abierta a cinco años. Se proyectaron las tasas de complicaciones hepáticas en un período de 10 años en base a una cohorte hipotética de 1000 pacientes tratados en forma continua con entecavir o adefovir por 5 años. Se definió como supresión viral a los niveles de ADN-HBV menores de 1000 copias/ml. Asumimos que no existe beneficio incremental de entecavir a partir del primer año de terapia, y se usaron los datos más recientes de análisis de adefovir a 5 años (Hadzysannis Hepatology 2005;LB14:745A). El número necesario a tratar (NNT) se calculó como el valor recíproco de la reducción proyectada del riesgo absoluto a 10 años. Se usó el intervalo de confianza del 95% para estimar el grado de incertidumbre respecto del NNT.

RESULTADOS: De los pacientes tratados con entecavir en el estudio 027, con datos de PCR a 48 semanas, el 96% presentó valores de ADN-HBV < 1000 copias/ml luego de 48 semanas de tratamiento, comparado con el 67% de los sujetos tratados con adefovir por 5 años. En los 1000 hipotéticos pacientes, las cifras proyectadas de eventos fueron: entecavir 29 carcinoma hepatocelular (HCC), 80 cirrosis y 88 con al menos 1 evento; adefovir 75 HCC, 157 cirrosis y 178 con 1 evento al menos. Los riesgos proyectados a 10 años, de HCC y cirrosis, fueron del 2.9% y 8.0% vs 7.5% y 15.7%, para entecavir y adefovir, respectivamente. El riesgo proyectado a 10 años de cualquier complicación hepática fue del 8.8% y 17.8% para entecavir y adefovir respectivamente, representando un NNT de 11 pacientes (IC95 8-17) a tratar con entecavir en lugar de adefovir, para evitar 1 complicación hepática (cirrosis o HCC) en 10 años.

CONCLUSIONES: Los resultados de este modelo en pacientes con HBC AgeHB negativos sugiere un perfil de beneficio clínico muy favorable a entecavir en esta población.

CC

RESPUESTA EXITOSA CON CLEARANCE DEL HBSAG Y DEL HBVDNA EN UN PACIENTE CON HEPATITIS CRÓNICA TRATADO CON IFN PEGUILLADO, PORTADOR DE UNA MUTANTE "S" (Y P) CON HBSAG Y ANTI-HBS CIRCULANTE.

FRIDER, B; ALESSIO, A; POZZATI, M; CUESTAS, M; MATHET, V; OUBIÑA, J. DEPTO. MEDICINA - HEPATOLOGÍA, HOSPITAL ARGERICH, GCBA (ASOCIADO A UBA), BS AIRES Y CENTRO PARA EL ESTUDIO DE HEPATITIS VIRALES, DPTO. MICROBIOLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UBA, BS AIRES, ARGENTINA.

Las mutaciones puntuales en el gen S del virus de la hepatitis B (HBV) pueden emerger durante el curso natural de la infección crónica como resultado de una positiva presión selectiva por la respuesta inmune humoral y celular desencadenada por el virus o como resultado del uso de antivirales. Además pueden ocurrir como consecuencia de inmunización activa o pasiva que contribuyen a la aparición de algunas formas de mutantes "S". Las mutaciones en los epítopes inmunodominantes del HBSAg permiten que las mutantes S se propaguen incluso en presencia de anti-HBs. Según nuestro conocimiento no hay experiencias publicadas de la respuesta en portadores de mutantes "S" sometidos al tratamiento con IFN peguillado (Peg). En este estudio, se describe el tratamiento exitoso con IFN peg en un paciente con hepatitis crónica infectado con una mutante S (y P) con circulación concomitante de HBSAg y Anti-HBs. Caso: Varón, 43 años presentó un episodio agudo de ictericia y elevación de ALT x 8 VN (valor normal) y AST x 3.5 VN en junio 2002. Derivado a Hepatología en febrero 2003, asintomático con ALT x 3 VN y AST x 2 VN, y serología positiva para HBSAg, HBeAg, anti-HBs y anti-HAV/IgG y negativa para anti-HBcIgM anti-HCV y anti-HIV. El paciente (pte) no tenía factor de riesgo conocido y no había recibido vacuna anti-HBV. Su mujer había recibido transfusiones y era anti-HBc, anti-HBs y anti-HCV positiva. Una biopsia hepática (PBH) (junio 2003) mostró: Metavir A2 F2, Ishak 12/18 y estadio 3/6, con 15% de esteatosis. En febrero 2004, la carga viral era 1.87x10⁵ copias/ml (Amplicor Roche) y las transaminasas seguían elevadas x 2 VN. Con la presunción de una mutante S se analizaron clones del HBV que mostraron un genotipo A y evidenciaron mutaciones inusuales en el gen S. Se inicia tratamiento en octubre de 2004 con IFN Peg a 2b, (12Kd) 120 µg. En las semanas 10 y 11 el pte presenta elevación de las transaminasas (ALT x 9 VN). A la semana 24 de tratamiento el HBSAg y el HBeAg, desaparecen obteniéndose seroconversión a Anti-HBe. La PCRHBVDNA fue negativa en 2 muestras sucesivas ("in-house" y Amplicor) y las ALT disminuyeron a 2 x VN. PCRHCVRNA cualitativa y autoanticuerpos fueron negativos. Una PBH a las 44 semanas después de finalizado el tratamiento con IFN mostró un Metavir A1 F1 y un Ishak de 4/18 y estadio 1/6, esteatosis 15%. **CONCLUSIONES:** Algunos pacientes con circulación simultánea de HBSAg y anti-HBs pueden ser portadores de mutantes HBV "S", como en este caso. Describimos un tratamiento exitoso con IFN peg, con eliminación del HBSAg, del HBVDNA y aparición de anti-HBe en un paciente con hepatitis crónica B con mutante "S" y presencia simultánea de HBSAg y anti-HBs. El uso de IFN peguillados a-2a y a-2b en pacientes hepatitis crónica B han sido reportadas y el uso de los mismos como primer tratamiento es aún tema de debate. Respuestas virológicas con IFN del 32% y pérdida del HBSAg entre el 3 y 7% de los casos son relatadas. Las implicancias epidemiológicas de los genotipos en las respuestas al tratamiento antiviral son cada vez más tomadas en cuenta para la utilización de las diferentes opciones terapéuticas. No hay referencias en la literatura sobre el tratamiento de pacientes HBV portadores de mutantes "S" con IFN. El pte estudiado tenía un genotipo

P

DETECCIÓN DE DOS VARIANTES SALVAJES EN HEPATITIS B OCULTA EN PACIENTES COINFECTADOS CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y / O HEPATITIS C.

MUNNE, M S; VLADIMIRSKY, S; OTEGUI, L; BRAJTERMAN, L; CASTRO, R; SOTO, S; GONZALEZ, J. LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA DE HEPATITIS VIRALES. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS -ANLIS “CARLOS G. MALBRÁN”. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: La infección oculta por virus de hepatitis B (HBV) se define por la detección del DNA en el suero o en el hígado de pacientes con HBsAg (-), con o sin marcadores serológicos de infección previa. Su historia natural y sus implicancias clínicas no han sido aún bien definidas. Su prevalencia es variable en distintas poblaciones estudiadas en distintas partes del mundo. Algunos autores han encontrado cepas mutantes asociadas.

Objetivo: Detectar y caracterizar el virus de hepatitis B en pacientes con HBsAg (-) coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y/o hepatitis C (HCV).

Materiales y métodos: Estudiamos 100 muestras de suero de pacientes con antiHBc (+) y HBsAg (-). 4% coinfectados solo con HIV, 39% con HIV y HCV y 57 % solo con HCV (todos RNA positivos). 70% eran hombres, edad media 38 años (rango 19-77 años), 33% reconoció antecedentes de drogadicción endovenosa (DEV), 98% provenían de hospitales de Buenos Aires y Gran Buenos Aires. Solo 2 tenían antiHBs detectable. Todos los marcadores serológicos para HBV se realizaron con EIE comercial (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).El HCV RNA fue detectado por RT-PCR para la región 5' NC. El HBV DNA se extrajo de 200 ul de suero utilizando columnas QIAmp Blood kit (Quiagen, Germany). Se realizó nested PCR con primers para la región superficie (detectando la región MHL, que incluye al determinante “a”). Los productos de PCR fueron purificados, secuenciados y analizados con programas de filogenia y comparados con la base de datos del GenBank.

Resultados: Solo dos muestras fueron positivas para la región superficie. Las secuencias no presentan mutaciones descriptas como de escape. Una en una mujer coinfectada con HIV y HCV genotipo F (igual en un fragmento de 166 bases a otra descripta en Argentina en un portador crónico de la infección con HBV) y la segunda en otra mujer coinfectada con HCV genotipo D (distinta a las reportadas en otros países al GenBank).Ninguna refirió antecedentes de DEV. Ambas tenían antiHBs no detectable.

CONCLUSIONES: Encontramos infecciones ocultas en pacientes coinfectados. Su implicancia es controvertida, algunos la relacionan a un aumento en la actividad histológica y resistencia al tratamiento en crónicos C, también se ha sugerido considerar su búsqueda en pacientes HIV con terapia HAART con cambios en las transaminasas. En estas muestras caracterizadas para la región superficie la negatividad del marcador HBsAg se debería a un muy bajo nivel de replicación y no a mutantes de escape, en coincidencia con otros autores.

P

MUTACIONES M130K V131I EN EL GEN X DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN LA INFECCIÓN CRÓNICA B.

BARBINI, L; TADEY, L; BOUZAS, B; FAINBOIM, H; CAMPOS, R. CÁTEDRA DE VIROLOGÍA. FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia Hepadnaviridae y puede clasificarse en 8 genotipos (gt: A-H). El virus persiste en el 2-10% de los pacientes adultos y en el 90% de los niños infectados, llevando a enfermedad hepática crónica. Existen dos fases en la infección crónica: HBeAg+/- . El gen X codifica para una proteína multifuncional (pX) de 154 aas, con actividad de transactivador transcripcional de múltiples promotores virales y celulares. La variabilidad genética del gen y la proteína incluyen variaciones específicas de genotipo y mutaciones que emergen durante la infección crónica. Se describen mutaciones “hot spot” en la pX, asociándose las mutaciones en 130-131 con el estado HBeAg-. Objetivo: Determinar si existe asociación entre el patrón de aas de los sitios 130-131 de la pX de HBV con el estado HBeAg+/-, los niveles de replicación viral y la lesión hepática, en la hepatitis crónica B. Materiales y métodos: Se estudiaron 32 muestras de pacientes con hepatitis crónica B, en estado HBeAg+/-, con cargas virales y biopsias, libres de tratamiento. Se amplificó el gen X por PCR y se secuenció. Para determinar los gt, se establecieron relaciones filogenéticas. Las distancias en aas se calcularon por el método de JTT.

Conclusiones: Los gt resultaron: 13 F 40,62% [8 Fiv (3 HBeAg+, 5 HBeAg-, 5 Flb HBeAg+); 11 D 34,37% [4 HBeAg+, 7 HBeAg-]; 8 A 25% [5 HBeAg+, 3 HBeAg-]. El gt F resultó ser el más prevalente, seguido por D y A. Para determinar cuáles son los gt más variables en el gen X, se analizó la heterogeneidad intragrupos. Las distancias genéticas en aas fueron: Flb HBeAg+ 1,89±0,7, Fiv HBeAg+ 2,28±1,01, Fiv HBeAg- 7,0±1,54, D HBeAg+ 4,36±1,22, D HBeAg- 5,09±1,35, A HBeAg+ 2,04±0,77, A HBeAg- 3,43±1,32. En el grupo HBeAg+ la mayor variabilidad se encontró dentro del gt D seguido de Fiv, A y Flb. En el grupo HBeAg- la mayor variabilidad se encontró en el gt Fiv, seguido de D y A. En todos los gt los grupos HBeAg- presentaron mayor diversidad genética que los respectivos HBeAg+. Se estudió la frecuencia de aparición de duplas de aas en las 130-131 de la pX. Las frecuencias resultaron ser de: Flb HBeAg+ 100% KV; Fiv HBeAg+ 100% KV; Fiv HBeAg- 60% KV, 40% MI; D HBeAg+ 50% KV, 25% MI, 25% TV; D HBeAg- 42,85% KV, 14,28% KI, 14,28% MV, 14,28% MT; A HBeAg+ 80% KV, 20% MI; A HBeAg- 66% KV, 33% KI. Por lo tanto, el gt F en estado HBeAg+ presentó en el 100% de los casos la dupla KV, aunque en el estado HBeAg- aparecieron ambas duplas. Para el gt A se detectó con más frecuencia la dupla KV en ambos estados de HBeAg. El gt D, además de las combinaciones de aas ya descriptas, presentó nuevas combinaciones, y en el estado HBeAg- se encontraron hasta 4 combinaciones de pares diferentes. Al estudiar la asociación de la presencia KV-MI con los niveles de carga viral, se asoció que en todos los gt en el estado HBeAg+ la dupla KV en el 100% de los casos se asociaba con alta carga viral. En el estado HBeAg- no se asociaron las secuencias de aas en 130-131 con los niveles de carga viral. Al estudiar la asociación de la presencia KV-MI con las biopsias hepáticas, no se encontró relación entre la aparición de KV-MI en 130-131 con la lesión histológica hepática, en ninguno de los gt estudiados. CONCLUSIONES: En el estado HBeAg+ de la hepatitis crónica B existe una relación entre la presencia de la dupla aminoácida KV en las posiciones 130-131 de la pX con altos niveles

CC

REAPARICIÓN DEL HBSAG DESPUÉS DE 14 AÑOS: REINFECCIÓN O REACTIVACIÓN?.

MUNNE, M S; VLADIMIRSKY, S; ESTEPO, C; TARTARA, S; OTEGUI, L; FAINBOIM, H; GONZALEZ, J. LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA PARA HEPATITIS VIRALES. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. A. N. L. I. S “C. G. MALBRÁN”. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

INTRODUCCIÓN: La infección por el virus de hepatitis B (HBV) puede persistir aún luego de la negativización del HBsAg y la aparición de los anticuerpos antiHBs. La reactivación se ha observado en pacientes inmunosuprimidos. Los anticuerpos antiHBs pueden ser ineficientes frente a mutantes del gen S que codifica para la proteína de envoltura.

OBJETIVO: Caracterizar a nivel molecular el genoma del HBV en un paciente con una presentación aguda con antecedentes de infección resuelta.

PACIENTE, MATERIALES Y MÉTODOS: Sexo masculino, 36 años, cuadro icterico con marcadores de HBV aguda (antiHBc IgM y HBsAg: POSITIVOS) en dos laboratorios independientes en el año 2005, regresa para su estudio al laboratorio donde tenía antecedentes de marcadores serológicos de infección por HBV resuelta (antiHBc IgG y antiHBs: POSITIVOS, HBsAg: Negativo) en el año 1991. Se confirman los marcadores serológicos y se agrega la detección del HBV DNA para las regiones correspondientes a los genes Superficie y Core. Los productos de PCR se purifican y se secuencian en ambos sentidos en un secuenciador automático. No se dispone de la muestra de 1991.

RESULTADOS: En la región del Core estudiada no se observan mutaciones y la secuencia es conservada respecto de otras muestras del mismo genotipo secuenciadas previamente.

La secuencia de la región Superficie permite determinar que el genoma del virus corresponde al genotipo A, serotipo adw2, presentando una mutación en el AA126 (Thr x Asn) perteneciente al determinante antigénico “a”, sobre el que actúan los anticuerpos neutralizantes antiHBs.

CONCLUSIONES: La mutación ha sido reportada como mutantes de escape en niños con inmunización pasiva-activa que adquirieron la infección por vía vertical, en adultos que adquirieron la infección después de la vacunación y presentaban co-circulación de HBsAg y antiHBs, en sujetos con antiHBc positivo solamente, en pacientes con antiHBs positivo, en portadores asintomáticos y con hepatocarcinoma. Esta variante ha demostrado antigenicidad reducida frente a anticuerpos monoclonales, pero en este caso la detección del HBsAg fue similar a la que se obtiene con cepas salvajes. El paciente es inmunocompetente y pertenece a un grupo de riesgo (hombre que tiene sexo con hombres) por el que podría estar expuesto a la reinfección. La muestra de 1991 no está disponible para estudiar el HBV DNA, sin embargo una muestra de 14 años atrás no reflejaría la dinámica del virus en su hospedador si la infección hubiera sido persistente. Por lo tanto para resolver la pregunta Reinfección o Reactivación? mediante técnicas moleculares sería necesario disponer de una o más muestras previas al cuadro agudo reciente y de muestras de sus contactos sexuales.

P

PATRONES DE PERSISTENCIA VIRAL, ANTIGENOS HLA Y POLIMORFISMO DE CITOQUINAS EN UNA FAMILIA INFECTADA CON EL VIRUS DE HEPATITIS B

MARTINEZ, A; RIDRUEJO, E; MARGARITINI, C; MORENO, M; MANDO, O. LABORATORIO DE VIROLOGIA CLINICA, HOSPITAL UNIVERSITARIO CEMIC. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: La evolución clínica de la infección con el virus de hepatitis B (HBV) tiene diferentes patrones. El perfil productor de citoquinas en pacientes con HBV está asociado a la progresión a infección crónica. Una baja producción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se ha asociado con cronicidad, el factor transformador de crecimiento β (TGF- β) con progresión a cirrosis y la alta producción de interferón γ con “clearance” viral. Factores genéticos del huésped que controlan la respuesta inmune, como los antígenos HLA, podrían desempeñar un rol importante en el desenlace de la infección. Objetivo: Determinar las condiciones individuales y/o genéticas que originan el espectro de manifestaciones en la infección por Hepatitis B, identificando el polimorfismo genético de TNF- α , TGF- β e IFN γ , IL6 y los haplotipos HLA A, B, DR y DQ y su posible asociación con persistencia viral en una familia (n=5) con disseminación horizontal, no parenteral. Materiales y Métodos: El padre (P) y la hija (Ha) son portadores crónicos inactivos ambos -HBe Ag(-)/anti HBe Ag(-); la madre(M) y el hijo n°2 (H2) presentan un perfil de Hepatitis B resuelta -anti Core (-), anti HBs (+)-; y el hijo n°1 (H1) es un crónico activo: Hbe Ag(-), anti Hbe Ag (-). El polimorfismo de citoquinas se realizó en leucocitos de sangre periférica. El DNA fue extraído por el método de “Salting Out”, y amplificado por PCR con secuencias de primer específicos (PCR-SNP) utilizando el kit de CTS-Heidelberg . La carga viral se realizó por Amplicor-Monitor y la ALT fue medida en un autoanализador

Resultados: solamente el paciente H1 presentó niveles de ALT>2LSN por mas de año con carga viral mayor de 10_ copias/mL, con una biopsia de hígado que mostró una actividad inflamatoria moderada y una fibrosis leve (Knodell 7(1-3-3/1). Los pacientes Ha y P presentaban carga viral <10_ copias/mL.

Miembros		IF gama	IL 10	TGF Beta	TNF alfa	HLA polimorfismo	HLA polimorfismo	IL 6
						A24 B44 / A2 B44	DR4 DQ7 / DR12 DQ7	G/C
P	Genotipo	A/T	GCC/ATA	CG/TC	G/G			
	Fenotipo	Intermedia	Intermedia	Alto	Baja			
M	Genotipo	A/T	ATA/ATA	CG/TC	G/G	A26 B18 / A2 B51	DR11 DQ7 / DR13 DQ6	G/C
	Fenotipo	Intermedia	Baja	Alto	Baja			
Ha	Genotipo	T/T	ATA/ATA	CG/TC	G/G	A24 B44 / A26 B18	DR4 DQ7 / DR11 DQ7	G/C
	Fenotipo	Alto	Baja	Alto	Baja			
H1	Genotipo	A/T	GCC/ATA	TG/TG	G/G	A24 B44 / A26 B18	DR12 DQ7 / DR11 DQ7	G/C
	Fenotipo	Intermedia	Intermedia	Alto	Baja			
H_2	Genotipo	T/T	GCC/ATA	CG/TC	G/G	A24 B44 / A26 B18	DR12 DQ7 / A26 B18	G/C

CONCLUSIONES: El Paciente H1 es homocigota y alto productor de TGF- β . Esto es un factor de riesgo para la progresión de la fibrosis y el potencial desarrollo de hepatocarcinoma. Los perfiles de citoquinas son controversiales, no se encontró asociación entre el fenotipo y el tipo de infección con HBV. Ninguna asociación se encontró entre los haplotipos de HLA A y la persistencia viral. Un

P**ANTICUERPOS DE CLASE IGM ANTI-CORE DEL VIRUS DE HEPATITIS B: PRESENCIA EN EL CURSO DE LA INFECCIÓN AGUDA Y FRECUENCIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA.**

GONZALEZ, F; ARANDA, C; SCHONFELD, C; FERNANDEZ GIULIANO, S; FAINBOIM, H; BOUZAS, M. UNIDAD DE VIROLOGÍA, UNIDAD DE HEPATOLOGÍA, HOSPITAL F. J. MUÑIZ; TCBA.BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: El anticuerpo antiHBeIgM es considerado como un marcador característico de la fase aguda de la infección por HBV, cuya presencia ha sido reportada en títulos bajos en pacientes con hepatitis crónica.

Objetivo: Determinar la presencia del antiHBeIgM a lo largo de la infección aguda por HBV y la frecuencia de este marcador en pacientes crónicos.

Pacientes y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 60 muestras de suero recolectadas de 17 pacientes con hepatitis aguda sintomática a distintos tiempos de su evolución (15 d-15 m de comenzado el cuadro clínico) y 36 muestras únicas de portadores crónicos de HBV, 21 HBeAg(-) y 15 HBeAg(+). Las muestras seleccionadas fueron caracterizadas previamente para distintos marcadores serológicos (incluyendo antiHBeIgM), a los que se sumaron nivel de transaminasas (ALT) y HBV DNA en los pacientes crónicos. En el presente estudio se determinó antiHBeIgM por un inmunoensayo quimioluminométrico de ADVIA Centaur(r) (Bayer), basado en la captura específica de estos anticuerpos. Los resultados se expresaron como relación de positividad (RP) con un rango de 1,00-9,00. Se calcularon las medias aritméticas $\pm$ ESM de los RP correspondientes a distintos momentos del seguimiento y se analizaron estadísticamente por test de ANOVA asociado al test de Tukey. Una $p < 0,05$ fue considerada significativa.

Resultados: En 29,4% (5/17) de los pacientes agudos se observaron a lo largo del seguimiento valores sostenidos de $RP > 9,00$ para antiHBeIgM. El 70,6% (12/17) de pacientes en este grupo presentó un descenso progresivo en los valores de RP, alcanzando la seronegativización en 41,7% (5/12) de los casos luego de 120d. La reactividad de antiHBeIgM se mantuvo en niveles muy elevados durante los primeros 60d. de iniciado el cuadro clínico. El análisis del total de las muestras obtenidas en el período agudo mostró los siguientes valores promedios de RP: hasta 60d. $> 9,00$, 75d. 6,47, 90d. 6,92, 120d. 3,60, 150d. 2,94, 180d. 1,56, $> 180d$ 1,07. El análisis estadístico de los datos demostró una caída muy significativa ($p < 0,0001$) de antiHBeIgM entre los 60 y 120 días. Seis pacientes agudos presentaron HBSAg(-), antiHBSAg(+) y antiHBeAg(+) luego de 60d de evolución, simultáneamente con resultados positivos para antiHBeIgM. En pacientes crónicos, se observó una baja frecuencia de antiHBeIgM(+) con RP bajos o cercanos al límite inferior de detección, tanto en pacientes HBeAg(+) (2/15, 13,3%) como en pacientes HBeAg (-) (1/21, 4,8%), siendo los mismos independientes de los valores de carga viral y ALT.

Conclusiones: La presencia de antiHBeIgM muestra títulos altos durante los primeros 60d de la infección que descienden progresivamente en los meses subsiguientes pudiendo, en algunos casos, alcanzar la seronegativización. Si bien los resultados obtenidos por ADVIA Centaur(r) se correspondieron con los determinados previamente por MEIA-AXSYM(r), el descenso de los títulos por este último ensayo es menos pronunciado y más extendido en el tiempo siendo también estadísticamente significativo. La frecuencia de antiHBeIgM detectada fue muy baja en pacientes con infección crónica y no guardó correlación con los resultados de HBeAg, ALT o carga viral a diferencia de lo reportado previamente.

P**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B E SITUAÇÃO VACINAL DE 588 PROFISSIONAIS DE SAÚDE DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.**

MARQUES, P; REIS, E; SCHINONI, M; ANDRADE, J; REGO, M; ARAUJO, A; MENEZES, T; OLIVEIRA, C; MACEDO, R; LEAL, J; MATOS, B; SCHAEER, R; MEYER, R; LEMAIRE, D; FREIRE, S. INSTITUTO DE CIÊNCIAS E SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. SALVADOR, BA, BRASIL.

A infecção persistente pelo vírus da hepatite B pode resultar em cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. Dentre as estratégias para eliminação do vírus, o Programa Nacional de Imunizações recomenda vacinação rotineira do recém nascido, adultos até 19 anos e adultos com fatores de risco para hepatite. Os aspectos referentes ao risco e a virulência do vírus da hepatite B têm contribuído para a implementação de programas de vacinação em vários países do mundo. Como os profissionais de saúde estão expostos ao sangue e outros fluidos biológicos potencialmente contaminados no decorrer do seu trabalho, eles são considerados grupo prioritário para imunoprofilaxia. A vacina contra hepatite B é segura e eficaz em 95% dos casos e está disponível nos postos de saúde gratuitamente para este grupo populacional. Com o objetivo de avaliar a situação vacinal dos profissionais de saúde, o risco de exposição e a soroprevalência da hepatite B foi realizada uma campanha de vacinação institucional piloto em um Hospital Universitário. A metodologia constou da aplicação de uma ficha clínico-epidemiológica a 588 profissionais de saúde, cujos dados foram analisados a partir do pacote estatístico SPSS versão 13.0, e coleta de amostra de sangue para análise do Anti-HBs, AgHBs e Anti-HBc-total.

CONCLUSÕES: Responderam a um inquérito clínico-epidemiológico 588 voluntários. A média de idade foi de 40,71 anos, sendo 76,5% do sexo feminino e 23,5% masculino, com 18,9% brancos, 64% mulatos, 13,1% negros e 4,1% outros. Sobre o comportamento de risco: 10,4% fizeram acupuntura, 5,6% tatuagem, 18% afirmaram ter tido mais de três parceiros sexuais/ano, 45,9% nunca ou quase nunca usavam camisinha e 3,6% submeteram-se a transfusão de sangue. Dos profissionais que tiveram contato direto com material biológico (81,6%), 85% afirmaram ter tomado pelo menos uma dose da vacina. Dentre os vacinados (83,5%), 49,7% afirmaram ter respeitado o intervalo entre as doses sendo verificado que apenas 21% souberam responder o intervalo correto, e somente 30% comprovaram o esquema completo através da caderneta de vacinação. A maioria (75,2%) não fez ou não se lembrava de ter feito sorologia anti-HBs. Dos vacinados 343 (69,8%) doaram uma amostra de sangue para análise sorológica cujos resultados preliminares mostraram: 2,3% de AgHBs positivos, 7,5% de anti-HBc total. A análise do anti-HBs para avaliação da resposta vacinal está em andamento. A não comprovação do esquema vacinal completo e a baixa frequência da dosagem do Anti-HBs, documenta a não valorização da vacina como medida preventiva contra o vírus da hepatite B entre os profissionais de

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON SEROLOGÍA POSITIVA AL VIRUS DE HEPATITIS B

SCALONE, P; GERONA, S; HARGUINDEGUY, M; GONZALEZ, S; MARTINEZ, P; ETTLIN, A; CHIPARELLI, H; ARDAO, G; LEITES, A. HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS. MONTEVIDEO, URUGUAY.

Introducción: la Hepatitis B continúa siendo hoy un grave problema sanitario a nivel mundial debido a la progresión a enfermedad hepática, cirrosis, hepatocarcinoma, necesidad de trasplante y elevado costo en salud. Objetivo: describir las características de nuestra población, identificando la prevalencia, la forma de presentación, la vía de transmisión y el grado de compromiso hepático. Material y métodos: Población: 290 pacientes que consultaron con serología (+) a virus de hepatitis B (VHB).

Período: se recopilaron datos desde febrero de 1998 hasta mayo de 2006.

Tipo de estudio: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de la ficha de datos creada ad hoc registrando: estatus serológico completo para VHB, coinfecciones con Virus de Hepatitis C y Virus Inmunodeficiencia Humana, hepatograma. Se realizó biopsia hepática a los pacientes según protocolo del servicio. Se realizó Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) a pacientes que tuvieron antígeno e (Ag e) (+) o en su defecto aquellos Ag e (-) y aumento de alanino-aminotransferasa (ALT). Resultados: de un total de 1874 pacientes que asiste la policlínica, 290 (15.5 %) presentaban serología (+) a VHB. De ellos 39 (13.5 %) consultaron a forma de presentación aguda. Se identificó la vía de transmisión en 148 (148/290, 51 %) pacientes. De ellos 55 (55/148, 37.1 %) corresponde a vía parenteral, 23 (23/148, 15.5 %) post-transfusión, 58 (58/148, 39.1 %) por vía sexual, 6 (6/148, 4.0 %) tatuaje y 6 (6/148, 4.0 %) drogadicción. De los pacientes que presentaban alteración crónica del hepatograma (91/290, 31.4 %), se biopsiaron 66 (66/91, 0.72), de los cuales 40 (40/66, 0.66) presentaban estadio de fibrosis de 6/6. El estatus serológico hallado fue: 22 pacientes (22/290, 7.6 %) con anticuerpo de superficie aislado (Ac s) (+), anticuerpo core (Ac core) total aislado (+) en 54 casos (54/290, 18.6 %), Ac core total (+) y Ac s (+) en 73 casos (73/290, 25.2 %), antígeno de superficie (Ag s) (+) en 76 casos (76/290, 26.2 %), Ag s (+) y Ag e (+) en 14 casos (14/290, 4.8 %), Ag s (+) y Ag e (-) en 47 casos (47/290, 16.2 %). De los 14 pacientes portadores crónicos Ag e (+), se pudo realizar PCR a 8 pacientes, siendo todos positivos. Fallecieron 12 pacientes (12/290, 4.1 %). La prevalencia de hepatocarcinoma durante el período de seguimiento fue de 2 pacientes (2/290, 0.7 %). Tuvieron indicación de trasplante 11 pacientes. CONCLUSIONES: se destaca una prevalencia del 15.5 % de pacientes con serología positiva a VHB en nuestra población. Los porcentajes obtenidos en nuestro estudio en relación a forma de presentación, identificación de la vía de transmisión, cirróticos y hepatocarcinoma son similares a los publicados en trabajos internacionales. Se encontró un mayor número de portadores crónicos en relación a cifras de otros países.

P**TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B CON INTERFERÓN: ESTUDIO COMPARATIVO DE IFN PEGUILADO ALFA 2A VS IFN CONVENCIONAL ALFA 2A A DOSIS DE 9MU**

REZZONICO, L; GALDAME, O; SOLARI, J; VILLAMIL, A; CASCIATO, P; REIG, M; BANDI, J; GADANO, A. SECCIÓN DE HEPATOLOGÍA, SERVICIO DE CLÍNICA MÉDICA, HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

Introducción: El IFN peguilado alfa 2a de 40 kDa (IFN Peg) ha demostrado ser superior al IFN convencional (IFNc) en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivos. Sin embargo en el único estudio publicado hasta la actualidad, la dosis administrada de IFN c (4.5 MU 3/sem) no ha sido la dosis recomendada para esta patología. Objetivo: Comparar la eficacia de IFN Peg alfa 2a 180 mcg/sem vs IFNc alfa 2a a dosis plena (9MU 3/sem) en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica. Pacientes y Métodos: Los resultados obtenidos en 23 pacientes tratados con IFNc administrado durante 24 semanas fueron comparados con los obtenidos en un grupo de 12 pacientes tratados con IFN Peg, administrado también por 24 semanas. Todos los pacientes fueron seguidos durante 24 semanas adicionales tras finalizar el tratamiento. Se evaluó la pérdida del HBeAg, presencia de anti-HBe y normalización de transaminasas al finalizar el tratamiento y tras las 24 semanas de seguimiento. En un subgrupo de pacientes se evaluó también la supresión del HBV DNA. Ambos grupos de pacientes eran similares en edad, características bioquímicas, virológicas e histológicas pre-tratamiento. Resultados: Al final del seguimiento se observó desaparición del HBeAg en 25% de pacientes que recibieron IFN P vs 26 % en pacientes que recibieron IFN c ($p=ns$). La respuesta combinada (pérdida de HBeAg, supresión de HBV DNA por debajo de 100000 cp/ml y normalización de ALT) fue similar en ambos grupos (16,6% vs 17,4%; $p=ns$). No se observaron diferencias entre ambos grupos en pérdida o seroconversión del HbsAg. No se observaron diferencias entre ambos grupos en relación a frecuencia y severidad de efectos adversos.

CONCLUSIONES: Los resultados de este estudio indican que el tratamiento con IFN Peg durante 24 semanas no resulta superior al tratamiento con IFNc a alta dosis (9 MU 3/semana).

O

SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA AGB/RC-210-04 (SUPERVAX) CONTRA LA HEPATITIS B, EN UN ESQUEMA DE SÓLO DOS DOSIS.

SILVA, M; BENITEZ, S; FERNANDEZ, J; FRONTERA, M; LOMBARDO, M; LEPETIC, A. HOSPITAL UNIVERSITARIO AUSTRAL. PILAR, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: La tasa de seroprotección (SP) obtenida con los esquemas (EQ) clásicos de vacunación de 3 dosis contra la Hepatitis B (HBV) en adultos sanos es de alrededor del 90%. Factores tales como: edad >40 años, obesidad, enfermedades crónicas e inmunodeficiencias disminuyen las respuesta inmune (RI) y pueden comprometer la protección inducida por las vacunas convencionales. Las vacunas co-adyuvadas contra el HBV, al inducir mayor RI, suelen lograr mejores tasas y mayores títulos de anticuerpos (AC), con un menor número de dosis a intervalos interdosos reducidos. Objetivos: evaluar la seguridad, inmunogenicidad y adherencia de un EQ de 2 dosis de vacuna Supravax con un intervalo interdosos de un mes en una población adulta sana. Material y Métodos: estudio abierto, no comparativo en voluntarios sanos entre 16 y 45 años de edad. EQ: 2 dosis de Supravax aplicadas por vía IM en el deltoides, los días 0 y 30. Cada dosis contiene: 20mg de HBsAg, hidróxido de aluminio y el adyuvante RC-210-04. La inmunogenicidad fue evaluada analizando la tasa de SP (anti-HBs > 10 mUI/ml) y el título de AC a los días 90, 210 y 360; la seguridad fue estudiada mediante controles clínicos y de laboratorio; la adherencia se definió como la proporción de voluntarios que cumplieron las 2 dosis de vacunación. Los datos fueron comparados con chi cuadrado de 2 colas.

Resultados: fueron incorporados 553 voluntarios sanos (62% mujeres; edad media 28,1±8,8 años; índice de masa corporal [IMC] medio 24,9±5,0 kg/m2). El 87% (n = 465) recibió las 2 dosis de vacuna. Un total de 419 (75,7%), 335 (60,6%) y 261 (47,2%) voluntarios cumplieron con los controles de los días 90, 210 y 360, siendo las tasas de SP en esos días del 99,8%, 100% y 97,7% respectivamente. Ver tabla.

La media geometrica (MTG) del título de anti-HBs al día 360 fue de 499, 338, 336 y 306 mUI/ml (p=NS) en voluntarios de bajo peso, peso adecuado, sobrepeso y obesos respectivamente. Tampoco hubieron diferencias en la MTG del título de anti-HBs al día 360 entre voluntarios de 16-18, 18-40 y > de 40 años de edad: 451, 320, 309 mUI/ml (p=NS).

El evento adverso más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección (n = 521 sobre 900 dosis; 57,9%). Cefaleas y mialgias fueron reportadas en 177 (19,7%) y 152 (16,9%) de las dosis aplicadas. Dichos síntomas fueron leves y transitorios, y más frecuentes con la 1ª que con la 2ª dosis. Alrededor del 14% de los voluntarios presentaron modificaciones leves, transitorias e inespecíficas en la fórmula leucocitaria, y el 6,7% alteraciones leves del hepatograma, sin ninguna manifestación clínica.

IMC y MGT de anti-HBs	Día 90	Día 210	Día 360
Media geometrica*	346	466	343
Intervalo de confianza (95%)	314-383	406-535	296-398
Rango	13-10.690	13- 6.081	13- 6.745
*p<0,001 entre día 90 y 120	p<0,001 entre día 210 y 360	p+ NS entre día 90 y 360	

CONCLUSIONES: Supravax es una vacuna altamente segura e inmunogénica. El EQ abreviado de 2 dosis con intervalo interdosos de 1 mes tuvo una alta adherencia y evidenció elevadas tasas de SP al año de la 1ª dosis. El sobrepeso, la obesidad y mayor edad no impactaron negativamente en la MGT de anti-HBs, a diferencia de lo que sí ocurre con las vacunas convencionales. Supravax logra una efectiva protección con sólo 2 dosis en un intervalo de 1 mes.

O

GENOTIPOS DE HBV EN BUENOS AIRES. ARGENTINA: DISTRIBUCION Y POSIBLE SIGNIFICADO EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS

FAINBOIM, H A; PEZZANO, S; BOUZAS, M; ALVAREZ, E; SCHRODER, T; FERNANDEZ GIULIANO, S; CAMPOS, R; MBAYED, V. FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA. UBA. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: El impacto de los genotipos del virus B de hepatitis (HBV), ha sido estudiado, habiéndose obtenido resultados controvertidos. En Latinoamérica los datos disponibles sobre genotipos, son limitados, especialmente en lo referente al autóctono genotipo F. Objetivo: Determinar la prevalencia de genotipos de HBV y su influencia en diferentes situaciones clínicas (pacientes con hepatitis aguda sintomática autolimitada y pacientes con hepatitis crónica HBeAg+ y HBeAg-) con especial atención al genotipo F, en un área urbana de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Pacientes y métodos: Se recolectaron muestras de sueros de 114 pacientes (ptes.) que asistieron a nuestra unidad de Hepatología (79 varones, mediana de edad: 40 años): 45 hepatitis agudas y 69 hepatitis crónicas (29 HBeAg+ y 40 HBeAg-). La genotipificación fue hecha mediante análisis: PCR-RFLP. Los resultados fueron confirmados por secuenciación y análisis filogenético. Sesenta y cinco pacientes consintieron en realizar biopsia hepática. Se consideró fibrosis avanzada (F ? 3) y fibrosis leve (F ? 2) según Score de Knodell. El análisis estadístico se realizó con el programa Stata. Para el estudio de casos-controles la medida epidemiológica utilizada fue la Odds Ratio (Ors.) con su Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%)

Resultados: Distribución de Genotipos: ver tabla

Referencias de tabla:* OR: 0.09, IC 95%: 0.01-0.42; ** OR: 3.4, IC 95%: 1.44-8.07; *** OR: 3.93, IC 95%: 1.13-15.58;

Fibrosis avanzada se estableció en 21/65 biopsias: A:23.8%, C:9.5% D:19.0% F:47.6% mientras que fibrosis leve estuvo presente en 44/65 biopsias: A:29.5%, C:0.0%, D:38.6%, F: 31.8%.

	Total ptes.agudos	Porcentaje %	Total ptes. crónicos	Porcentaje %	Crónicos HBeAg (+)	Porcentaje %	Crónicos HBeAg (-)	Porcentaje %
A	14	31.1	20	29	9	31	11	27.5
C	0	0	2	2.9	2	6.9	0	0
D	2*	4.4	23*	33.3	5***	17.2	18***	45
F	29**	64.4	24**	34.8	13	44.8	11	27.5
Total	45	100	69	100	29	100	40	100

CONCLUSIONES: 1) En la población estudiada el genotipo F fue detectado con mayor frecuencia, seguido por los genotipos A, D y raramente el C. No encontramos genotipo B en nuestros pacientes.

2) Analizando los diferentes periodos evolutivos se halló:

* Infección Aguda:

Es notable la diferencia entre el genotipo F en los pacientes agudos sintomáticos (64.4%) y la baja prevalencia del genotipo D (4.4%) en esta situación clínica. Este hallazgo podría indicar la progresiva disminución del genotipo D en la epidemiología local o su eventual asociación a formas asintomáticas. * Infección Crónica: El genotipo F es prevalente entre los pacientes crónicos, especialmente en el subgrupo HBeAg + (44.8%). Este genotipo también se asoció con fibrosis avanzada (47.6%), sugiriendo que su presencia implica menor seroconversión y formas mas severas de daño histológico. Probablemente estos resultados puedan confirmarse estadísticamente cuando se aumente el número de casos analizados.

P

POSIBLE TRASMISSION NOSOCOMIAL Y SEXUAL DE VHB EN 2 CIUDADES DE LAS YUNGAS. JUJUY. ARGENTINA.

REMONDEGUI, C; SOSA, E. HOSPITAL SAN ROQUE. S. S. DE JUJUY, ARGENTINA.

Introducción: Datos de alta circulación de VHB en nuestra provincia están ya reportados por nuestro grupo en el XI Congreso Argentino de Hepatología, 2001. El promedio de HBc Ig G en Jujuy es 10%, y en las 2 ciudades elegidas para este estudio que corresponden a la zona de las Yungas (Biosfera de Selva de Montaña), este valor es superior al 30% y la prevalencia de HBs Ag es > de 3.5%. La transmisión sexual y nosocomial por aplicaciones de medicación parenteral están descriptas en la literatura.

Objetivo: establecer FR (factores de riesgo) que pudieran explicar la mayor circulación del VHB y su modo de transmisión en una zona de alta prevalencia. Materiales y Métodos: Estudio descriptivo y analítico, retrospectivo, año 2001. Se realizo encuesta a los dadores de sangre con HBc Ig G + con grupo control, lugareños que consultan habitualmente a los hospitales de base de las dos ciudades de Yuto (4.700 habitantes) y Calilegua (3.500 habitantes). Los FR considerados fueron: transfusiones de sangre, consultas por enfermedades crónicas, antecedentes de internaciones múltiples, etilismo, inicio temprano de relaciones sexuales, no uso de profilácticos, numero de parejas sexuales, consultas odontológicas frecuentes, recepción de inyectables, consumo de drogas ilícitas , antecedentes de familiares con hepatitis. Resultados: Se encuestaron el 48 % (36/75) y 56% (30/53) de dadores del año 2001 de las ciudades de Yuto y Calilegua respectivamente. Solo 2 los FR como: antecedentes de recepción inyectables (x2 = 6.80 p < 0,009 Mantel-Haenszel, Odds ratio = 9,75 RR=2.59 95% CI) y sexo no protegido (x2 = 7.78 p< 0,005 Mantel-Haenszel, Odds ratio =10 RR=4 95% CI) dieron significancia estadística

CONCLUSIONES: Las relaciones sexuales no protegidas en estas 2 ciudades de alta prevalencia del VHB estarian asociadas con la infección del virus. El FR de recepción de inyectables en la ciudad de Calilegua aumenta la probabilidad de 9.75 veces de infección por VHB en los donantes, por lo tanto existe la probabilidad de infección nosocomial. Es oportuno comentar que en el interior de la provincia de Jujuy se empezaron a usar uniformemente material descartable en 1987.

P

REVISION EPIDEMIOLOGICA Y CLINICA DE PACIENTES CON HEPATITIS VIRALES EN JUJUY

REMONDEGUI, C; CEBALLOS, S; ECHENIQUE, G; ROMAN, R. HOSPITAL SAN ROQUE. S S DE JUJUY, ARGENTINA.

Introducción: La prevalencia del virus de Hepatitis B en la provincia de Jujuy, hasta año 2005 es el valor promedio más alto del país. La Unidad Centinela Hepatitis Jujuy capta la mayoría de los pacientes con infección viral B de la provincia. La consulta por infección crónica del virus B es la más frecuente en nuestro servicio. El genotipo F parece ser el más frecuente en nuestra provincia (datos publicados).

Objetivo: Estimar la prevalencia de infección crónica por HBV en el Servicio de Infectología y conocer el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes en nuestro medio. Material y método: Es un estudio retrospectivo descriptivo. Se evaluaron 34 pacientes ambulatorios que presentaban HBsAg (+), atendidos en el Servicio de Infectología, en el período Julio 2004 a Julio 2006. En la revisión de historias clínicas, se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, antecedentes epidemiológicos para HBV, se discriminaron consultas espontáneas y derivaciones, procedencia, vías de transmisión, hepatograma, ecografía hepática, serología HBV.

Resultados: Se evaluaron: Sexo: varones 65%. Edad promedio: 36,3 años (rango 19-64). Derivación: 73,5 % desde bancos de sangre, consultorios de APS y Jornadas Hepatitis 2005. Consulta espontánea 26,5%. Procedencia: 55,8% de la región de Yungas (Biosfera de selva de montaña) y 32,9% de la capital. Vía de transmisión: Sexual 55%, transfusional 11,7% y hepatitis previa 8,8%. Hepatograma: Normal 73,5%. Ecografía hepática: Normal 76%. Se realizaron HBeAg a 24 pacientes: 19 (-) 79% y 5(+). Datos a mencionar: Grupo HBeAg (-): Edad promedio: 38 años. Vía de transmisión: Sexual 50%. ALT normal 84%. HBV-DNA (n 3) menor 10.000 copias en 3 pacientes. Grupo HBeAg (+): Edad promedio: 32 años: Vía de transmisión: Transfusional 40%. ALT elevada 60%. HBV-DNA (n 3): No detectables en 2 pacientes y 1 paciente con > 8.2 log. Dos pacientes (e +) con coinfección HIV. CONCLUSIONES: El 55,8% de los pacientes pertenecen a la región de Yungas, zona de mayor circulación del virus B en la provincia de Jujuy.

Se observa una prevalencia de 79% de HBV crónica HBeAg (-) con ALT normal en nuestra población, datos comparables a reportes de India (61%) y europeos (72%).

P

PESQUISA DO DNA DO VÍRUS DA HEPATITE B EM ENXERTOS DE DOADORES ANTI-HBC POSITIVOS

PANDULLO, F; SITNIK, R; REBELLO PINHO, J; CARBALHO AFONSO, R; BRUNO REZENDE, M; MEIRA, S; FERRAZ NETO, B; PINTO DA FONSECA, L. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. SÃO PAULO, BRASIL.

A escassez de órgãos para transplante justifica a utilização de enxertos hepáticos sorologicamente comprometidos dentro de determinados parâmetros de segurança. Os fígados provenientes de doadores anti-HBc positivos / AgHBs negativos são disponibilizados em muitos centros do mundo para ser implantados em receptores anti-HBs positivos, utilizando como profilaxia lamivudina por tempo indeterminado.

Com o objetivo de determinar a presença do DNA do vírus da Hepatite B, nos enxertos provenientes de doadores Anti HBc positivos iniciamos um estudo piloto. Foram obtidos, de março a setembro de 2006, 8 espécimes de biópsia hepática por agulha de enxertos procedentes de doadores anti-HBc positivos / AgHBs negativo, durante a cirurgia de banco (antes da revascularização). O fragmento de biópsia hepática foi colocado logo após a coleta em um tubo de 1,5 mL com Brazol (LGC do Brasil). O DNA foi extraído utilizando instruções do fabricante e submetido a PCR em tempo real para pesquisa do HBV DNA, utilizando primers que cobrem a região S e amplificam todos os genótipos virais (A - H). Como controles da reação, foram utilizados os kits TaqMan Exogenous Internal Positive Control Reagents, e Pre Developed TaqMan Assays Reagents Human PO. Para um resultado ser considerado válido, é necessária a amplificação destes 2 controles. A pesquisa do DNA viral foi positiva em 4 casos.

CONCLUSÕES: A presença de DNA do vírus da hepatite B não foi incomum em nossa casuística. Mais estudos são necessários para determinar a incidência de DNA viral em enxertos hepáticos de doadores anti-HBc positivos.

PO

PREVALENCIA INTERMEDIA DE INFECCIÓN POR VIRUS B EN LA PROVINCIA DE SALTA ARGENTINA

GARAY, M E; MARINA, G; MARTINEZ, M; BERCHAN PERERA, M; RAMIA, R; FALCO, A; OLIVO, L; FAINBOIM, H. HOSPITAL DEL MILAGRO. SALTA, ARGENTINA.

Introducción: la distribución mundial del virus B (HBV) es heterogénea: endemicidad baja HBsAg < al 2% antiHBc 5-7%, endemicidad intermedia: HBsAg 2-7% y anti-HBc 10-60% y alta endemicidad HBsAg > 8% y anti-HBc > al 60%. Argentina es considerada un país de baja prevalencia de virus B, aunque se considera que pueden existir regiones con una prevalencia mayor. Durante el año 2001 un estudio realizado en la ciudad de Salta sobre población general arrojó una prevalencia de HBsAg de 0.97% y de antiHBc de 9.3% (IX Congreso Argentino de Hepatología), pero datos no publicados originados de los bancos de sangre de los departamentos de Orán y General San Martín del la misma provincia mostraban una alta prevalencia del anticuerpo anti-HBc del virus B. Por este motivo nuestro objetivo fue en primer lugar estudiar la prevalencia de infección por este virus y de portadores crónicos en población general en las localidades de Orán, Tartagal y Embarcación pertenecientes a los departamentos antes mencionados. Población y metodología: Se estudiaron 788 individuos: 243 de Orán (171 mujeres), 251 de Embarcación (141 mujeres) y 293 de la localidad de Tartagal (189 mujeres) Rango de edad entre 3 meses y 76 años. A todos se les confeccionó ficha epidemiológica y se les realizó en una primera etapa detección de HBsAg y antiHBc por técnicas de enzoinmunoensayo (ELISA)

	Numero	Anti HBc n (%)	HBsAg n (%)
Oran	244	102 (41.8)	10 (4.1)
Embarcacion	251	85 (33.8)	9 (3.5)
Tartagal	293	43 (14.6)	0
Total	788	230 (29.1)	19 (2.4)

CONCLUSIONES:

- 1) Se ha demostrado en una región de nuestro país una prevalencia intermedia de portadores crónicos de HBV
- 2) Tanto la prevalencia de la infección, como el pasaje a la cronicidad fue claramente superior en las localidades de Orán y Embarcación con respecto a lo observado en la ciudad de Tartagal
- 3) Están actualmente en marcha estudios inmunogenéticos y de genotipificación del HBV para comprender el comportamiento de la infección en esta región del país.
- 4) Hacen falta más estudios en población general para conocer adecuadamente la distribución del HBV en Argentina.

HEPATITIS C

P

VIUSID, UN SUPLEMENTO NUTRICIONAL, EN COMBINACIÓN CON INTERFERÓN ALFA-2B Y RIBAVIRINA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C. RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN ESTUDIO CONTROLADO Y ALEATORIZADO.

VILAR, E; GRA, B; ARUS, E; RUENES, C; CASTELLANO, M. INSTITUTO NACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA. HABANA, CUBA.

Introducción: Aproximadamente 40% de los pacientes con hepatitis crónica C tratados con Peg-IFN más ribavirina no logran erradicar la infección. En este grupo de pacientes la enfermedad es progresiva. El empleo de antioxidantes y/o inmunomoduladores combinados a la terapia actual puede incrementar el beneficio del tratamiento, al mejorar la histología y así detener o disminuir la progresión de la enfermedad. Viusid es un suplemento nutricional con propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes. Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad del suplemento nutricional Viusid en combinación con interferón alfa-2b y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C. Método: Se realizó un estudio piloto, aleatorizado y controlado en 100 pacientes con hepatitis crónica C. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: Grupo 1 (n=49), interferón alfa-2b, 5 MU, por vía subcutánea y en días alternos; Ribavirina oral, en dosis de 13 mg x kg de peso diario y Viusid, 3 sobres diarios por vía oral durante 48 semanas. Grupo 2 (n=51). El mismo esquema de tratamiento pero sin Viusid. La histología fue el criterio de eficacia primaria. La misma fue definida como disminución = 2 puntos del índice de actividad histológica sin empeoramiento de la fibrosis, a las 72 semanas del estudio. Los criterios de eficacia secundaria fueron definidos como la ausencia de ARN en suero y normalización de las ALT 24 semanas después de concluir el tratamiento. Todos los resultados fueron evaluados mediante un análisis por intención de tratar. Test de Fisher fue utilizado para el análisis comparativo de la respuesta virológica, bioquímica e histológica con un nivel de significación $\alpha=0.05$. Resultados: La mejoría histológica fue observada en 57% de los pacientes tratados con Viusid comparado con 37% del grupo control (P=0.036). La mejoría de la actividad necroinflamatoria y fibrosis fue superior en el grupo de pacientes tratados con Viusid (75% [actividad necroinflamatoria], 29% [fibrosis]) en comparación al grupo tratado con terapia convencional (59% [actividad necroinflamatoria], 19% [fibrosis]). No hubo diferencias estadísticas significativas entre la respuesta virológica sostenida de ambos grupos. La normalización sostenida de las ALT fue 67% para el grupo con Viusid, comparado con 41% el grupo control (P=0.009). Se observó además que el porcentaje de normalización de ALT, en aquellos pacientes que no lograron alcanzar respuesta virológica sostenida, fue superior en los pacientes tratados con Viusid (P=0.010). Las reacciones adversas fueron similares en ambos grupos, aunque interesantemente la intensidad de la anemia, secundaria a la administración de ribavirina, fue menor en los pacientes tratados con Viusid (P=0.04).

CONCLUSIONES: Los resultados sugieren que la asociación de Viusid a la combinación de interferón más ribavirina logra incrementar las tasas sostenidas de respuesta bioquímica e histológica, además de reducir el porcentaje de pacientes con anemia secundaria al uso de ribavirina.

PO

GENOTIPOS ADICIONALES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN SUEROS DE PACIENTES CON HEMOFILIA

PARODI, C; BARE, P; ALOISI, N; BELMONTE, L; CULASSO, A; PEREZ BIANCO, R; E DE BRACCO, M; RUIBAL ARES, B. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES HEMATOLÓGICAS (IIHEMA), ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Existe mayor frecuencia de infecciones múltiples por HCV en la población hemofílica, por exposiciones repetidas al virus debidas al uso de concentrados de factores de la coagulación sin inactivación viral previa durante décadas pasadas. Pero la prevalencia real de estas infecciones con genotipos mixtos es difícil de determinar hasta la actualidad.

El propósito de este trabajo fue lograr infecciones in vitro exitosas sobre células linfoblastoides B (LCL-B) y sobre células mononucleares periféricas (CMNP), que permitieran el análisis de distintos genotipos virales.

Se realizaron 28 infecciones in vitro sobre diferentes LCL-B derivadas de sujetos sanos, utilizando como inóculos infectantes sueros de pacientes con hemofilia crónicamente infectados por HCV con genotipos séricos únicos (1, 2, 4) y mixtos (1+2), cuantificados por carga viral (Amplificador HCV Monitor Roche). Se obtuvieron infecciones exitosas en el 96% de los casos, observándose la presencia de HCV (nested RT-PCR) de manera intermitente en células y/o sobrenadante durante 15-80 días de cultivo.

El estudio de los genotipos fue realizado a lo largo de los cultivos, por RFLP (cortes de productos de PCR con enzimas de restricción específicas para cada genotipo) y los distintos patrones obtenidos in vitro se compararon con el del genotipo sérico infectante (tabla: columnas 1,2).

En las infecciones realizadas con genotipo mixto 1+2, mayoritariamente se observó la presencia del genotipo 1 en las muestras de LCL-B analizadas (21/25), mientras que el genotipo 2 apareció en un bajo porcentaje de las mismas (2= 1/25; 1+2= 3/25).

En las infecciones realizadas con inóculos de genotipo 1, la totalidad de las muestras genotipificadas presentó genotipo 1. En cambio, fue llamativo el hallazgo del genotipo 1, que no había sido detectado en suero, en gran parte de las muestras de cultivo de LCL-B resultantes de las infecciones con genotipos 2 y 4. Estos genotipos séricos solo aparecieron en una baja proporción de las células infectadas. Se realizaron posteriormente infecciones sobre CMNP provenientes de sujetos sanos, con los mismos sueros de genotipos únicos (1, 2, 4) para comparar el comportamiento del virus en estas estirpes celulares (tabla: columna 3). En los tres casos, se obtuvo únicamente el genotipo 1 en las muestras provenientes de CMNP en cultivo analizadas.

Genotipo del suero infectante	Patrones de genotipos observados durante infecciones in vitro de LCL-B	Patrones de genotipos observados durante infecciones in vitro de CMNP
1	1	1
2	1, 2	1
4	1, 4	1
1 + 2	1, 2, 1+2	

CONCLUSIONES: Nuestro trabajo permite la detección de genotipos séricos minoritarios, que no pueden detectarse directamente en el suero de los pacientes por la técnica utilizada, pero sí se evidencian mediante las infecciones in vitro realizadas. Estas cepas minoritarias podrían influenciar la respuesta a la terapia. A su vez, en los casos analizados, el genotipo 1 se encontraría mayormente asociado a los cultivos, comparado con los genotipos 2 y 4 utilizados. Esto podría reflejar diferencias en el tropismo ce-

PO

EL 100% DE ADHERENCIA EN LA TERAPIA COMBINADA MEJORA LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

DELGADO N, M; RODRIGUEZ, R; GARASSINI CH, M; GARASSINI, M; CASTRO, J; DAGHER, L. POLICLÍNICA METROPOLITANA. CARACAS, VENEZUELA.

La combinación de Interferón pegilado más ribavirina logra una respuesta viral sostenida (RVS) en una cantidad importante de pacientes cuando se mantiene la adherencia al tratamiento. Diferentes estudios han establecido como adherencia el cumplir $\geq 80\%$ de la dosis de ambos medicamentos por $\geq$ del 80% del tiempo requerido según el genotipo (80/80/80). Nosotros evaluamos el impacto de la adherencia 100/100/100 sobre la respuesta viral sostenida. Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo con las historias de pacientes de la consulta de Hepatología de la Policlínica Metropolitana y Urológico San Román. Se incluyeron 58 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de hepatitis C crónica, sin tratamiento previo, con HCV RNA (+) y enfermedad hepática compensada; quienes recibieron tratamiento con interferón pegilado más ribavirina (según genotipo). El seguimiento de los pacientes fue llevado a cabo durante todo el tratamiento y por más de 24 semanas después de terminado el mismo. Se realizó evaluación de los efectos adversos por laboratorio y consulta con el paciente en las semanas: 2, 4, 6 y 8; luego mensualmente hasta finalizar el tratamiento. Se solicitó a los pacientes con Genotipo 1 carga viral cuantitativa a las 12 semanas, para medir respuesta temprana al tratamiento (RVT) y se realizó PCR VHC cualitativo al finalizar el tratamiento (RFT) y a las 24 semanas posterior al tratamiento para medir RVS a todos los pacientes. Posteriormente se procedió a aplicar regresión logística univariada (STATA 6.0) para determinar los predictores de RVS y si existía alguna diferencia significativa entre los pacientes que cumplieron 100% el tratamiento Vs. aquellos que cumplieron $\geq 80\%$ (regla de los 80).

Resultados: De los 58 pacientes incluidos en el estudio 79.3% logró RFT y 70.6% RVS. La RVS para el genotipo 1 fue de 54.5% (18 pacientes) y para el genotipo 2 de 90.9% (20 pacientes). La RVT fue de 80.7% (solo se pudo realizar en 26 de 33 pacientes). 46 pacientes (79.3%) presentaban 100% de adherencia al tratamiento (recibieron dosis completa de ambos medicamentos, durante el tiempo requerido según el genotipo), 12.1% (7) más de 80% ($\geq 80\%$ de la dosis de los medicamentos por $\geq 80\%$ del tiempo requerido) y 8.6% (5) menos del 80% ($< 80\%$ de la dosis del medicamento y del tiempo indicado). Del total de pacientes con RVS (41), 90.25% presentaba una adherencia al tratamiento del 100% y 7.75% de $\geq 80\%$. Ningún paciente con adherencia $< 80\%$ presentó RVS. La RVS en pacientes genotipo 1 con 100% de adherencia al tratamiento fue de 66.6%, con $> 80\%$ del 50% y no hubo respuesta en pacientes que cumplieron $< 80\%$ del tratamiento. En genotipo 2 y adherencia de 100%, el 100% obtuvo RVS y con $\geq 80\%$ de cumplimiento de tratamiento 66.66%. Al realizar el análisis univariable para distinguir los predictores de RVS entre los pacientes incluidos en el estudio; 5 variables fueron estadísticamente significativas: Un genotipo diferente al 1 (odds ratio 7.71; p: 0.01); transaminasas al inicio del tratamiento menor de 1.5 veces su valor normal (odds ratio 0.12; p: 0.05), no tener cirrosis en la biopsia (odds ratio 10; p: 0.01), 100% adherencia (odds ratio: 6.7; p: 0.003) y tener RVT (odds ratio: 20; p: 0.02).

CONCLUSIONES: Los pacientes con 100% de adherencia al tratamiento tienen 6 veces más probabilidades de lograr una RVS que aquellos que cumplen con $\geq 80\%$ del tratamiento, independientemente del genotipo; lo que sugiere que para obtener mejores tasas de RVS no debemos modificar el tratamiento.

P

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

RIDRUEJO, E; CUSUMANO, A; DAVALOS MICHEL, M; JOST, L; JOST H, L; SOLER PUJOL, G; VILCHES, A; DIAZ, C; MANDO, O. CENTRO DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIONES CLÍNICAS "NORBERTO QUIRNO" (CEMIC). BUENOS AIRES, ARGENTINA

Introducción: La infección por los virus de las hepatitis B y C es un problema común en pacientes trasplantados renales. No hay acuerdo sobre su influencia en la evolución del injerto y en la sobrevida de los pacientes.

Objetivo: Evaluar la influencia de los virus de la hepatitis B y C en la evolución de los pacientes trasplantados renales.

Materiales y métodos: Evaluamos la influencia de la presencia del antiHBC, antiHCV y HBsAg positivo; sexo; edad > 49 años al momento del trasplante; elevación de alaninaminotransferasa (ALT); rechazo agudo; tipo de injerto; numero de trasplantes; y tratamiento inmunosupresor de inducción y mantenimiento en la sobrevida del injerto y de los pacientes trasplantados renales en nuestro centro entre 1991 y 2004.

La tasa de sobrevida de los pacientes y del injerto fue calculada utilizando el método de Kaplan Meier y las comparaciones se realizaron utilizando el método de log rank. Para el análisis estadístico se utilizó el software STATA, versión 7.0 (Stata Corporation, Tx., USA).

Resultados: El análisis univariado mostró que el status antiHCV y antiHBC positivo, el esquema de triple inmunosupresión clásica y uno o más episodios de rechazo agudo se asociaron con una disminución en la sobrevida del injerto; ser mayor de 49 años al momento del trasplante, antiHCV positivo, receptor de donante cadavérico, trasplante de riñón-páncreas y el esquema de triple inmunosupresión clásico se asociaron con disminución de la sobrevida de los pacientes. En el análisis multivariado, la disminución de la sobrevida de los pacientes se asoció con las mismas variables del análisis univariado (Tabla); y el status antiHCV positivo, el esquema de triple inmunosupresión clásica y uno o más episodios de rechazo agudo se asociaron con una disminución en la sobrevida del injerto (Tabla).

Variable: sobrevida del paciente	HR	Valor de P	IC 95%
Edad > 49 años	3.53	<0.001	1.98-6.28
AntiHCV +	1.66	0.049	1.01-2.77
Donante vivo relacionado	0.38	0.019	0.17-0.85
Trasplante renal	0.09	<0.001	0.03-0.24
Inmunosupresión tradicional	2.69	0.002	1.45-5.01
Variable: sobrevida del injerto			
AntiHCV +	1.97	0.009	1.18-3.29
Rechazo	2.04	0.002	1.29-3.22
Inmunosupresión tradicional	12.70	<0.001	4.59-35.10

CONCLUSIONES: El status antiHCV y antiHBC positivo, el esquema de triple inmunosupresión clásica y uno o más episodios de rechazo agudo se asociaron con una disminución en la sobrevida del injerto (Tabla).

P

DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN LA REGIÓN METROPOLITANA DE BUENOS AIRES EN EL PERÍODO 1996-2006.

SAEZ, G; MATILLA, S; SCHIJMAN, A. LABORATORIO BIOLOGIA MOLECULAR GRUPO CENTRALAB. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

INTRODUCCIÓN: La genotipificación de aislamientos clínicos del virus de la hepatitis C se aplica a pacientes que recibirán terapia antiviral, debido a su utilidad como factor predictivo de respuesta al tratamiento y para definir el tiempo de duración del mismo.

La asignación de genotipos en el laboratorio se realiza mediante el análisis de la región 5' no transcripta, por estrategias de secuenciación, Inno-LiPA (Linear Immuno Probe Assay) (Innogenetics)

(Stuyver y col, J.Clin.Microbiol 34:9; 1996) o RFLP (polimorfismo de tamaño de fragmentos de restricción) (Davidson y col. J Gen Virol 1995, 76: 1197-1204).

OBJETIVOS: Este trabajo muestra la distribución genotípica de 1237 aislamientos de HCV de suero de pacientes con hepatitis crónica residentes en la región metropolitana de Buenos Aires (edad promedio 50,3 años (DS 14), 51% hombres y 49% mujeres), tipificados en el laboratorio de Biología Molecular en un período de 10 años (1996-2006).

MÉTODOS: Los primeros 1013 genotipos fueron caracterizados mediante Inno-LiPA entre 1996 - 2001 y los 224 casos restantes fueron tipificados por RFLP-PCR entre 2003-2006. Además se estimó la carga viral basal de 453 pacientes mediante Amplicor HCV Monitor (Roche).

RESULTADOS. La distribución de genotipos en la población fue la siguiente: Genotipo 1 : 55,8% (1b, 36,3%, 1a 17,4%, otros 2,1%) .Genotipo 2: 28,4%(2ac 24,6%,otros 3,9%); Genotipo 3 11,2%, Genotipo 4: 1,5%, Genotipo 5: 0,08% e infecciones mixtas 2,5%..

CONCLUSIONES: No hubieron variaciones significativas en la distribución anual de genotipos, excepto entre 2003 y 2005, cuando se encontró mayor frecuencia relativa de genotipo 1a, ocupando el segundo lugar después de 1b. Dentro del genotipo 1 se detectaron distintos patrones Inno-LiPA poco frecuentes, descritos por Stuyver y col (1996) y casos RFLP-PCR que fueron asignados como Genotipo 1 no a-no b, una vez analizados por secuenciación y análisis filogenético. Estos últimos representaban un 3% de los genotipos analizados por RFLP-PCR y correspondieron a aislamientos con una mutación puntual en la posición -235 de la región 5'UTR generando un sitio Rsa I adicional al esperado. Su análisis filogenético permitió asociarlo a una variante del Genotipo 1 frecuente en países de América del Sur (Colina y col; J.Gen.Virol. 80, 1999).

Dentro del genotipo 2 se encontró la mayor frecuencia relativa de pacientes con cargas virales inferiores a 5.9 log. Los casos con Genotipo 3 conformaron el grupo etario más joven (40.4 años DS 13). La prevalencia de infecciones mixtas fue levemente superior en el subgrupo analizado por Inno-LiPA que en el tipificado por RFLP-PCR, probablemente por la menor sensibilidad de este último para resolver coinfecciones.

O

LA TASA DE RESPUESTA VIRAL TEMPRANA A TRATAMIENTO COMBINADO EN PACIENTES CON HEPATITIS C ES INDEPENDIENTE A LOS NIVELES DE ALT

GARCIA-LEIVA, JORGE; SANCHEZ AVILA, F; MONTAÑO, A; CHAVEZ, N; MEIXUEIRO, A; SANCHEZ, M; LOAEZA, A; CERDA, E; CASTRO, G; VARGAS, F; URIBE, M. DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA, INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. SAN LUIS POTOSÍ, MÉXICO.

Introducción. Aproximadamente 30% de los pacientes con hepatitis crónica C (HCC) tienen niveles séricos de ALT normales. La historia natural de estos pacientes es incierta; sin embargo, hasta la mitad muestra fibrosis importante al momento de la biopsia hepática. Este grupo de pacientes generalmente ha sido excluido de los ensayos clínicos por los que los datos relacionados a la eficacia de la terapia antiviral combinada son limitados y en la mayoría de los estudios no se compara de forma prospectiva contra la respuesta de los pacientes con niveles anormales.

Objetivo. Comparar la tasa de respuesta viral temprana (RVT) obtenida con terapia antiviral combinada entre pacientes con ALT normal y elevada.

Pacientes y Métodos. Estudio prospectivo y abierto. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con anticuerpos positivos para virus de hepatitis C (VHC), RNA de VHC detectable en suero y biopsia hepática compatible con el diagnóstico de HCC, sin tratamiento previo y sin contraindicación para manejo antiviral combinado. Se consideró como ALT normal cuando los niveles séricos permanecieron por debajo del límite superior de la normalidad en 2 o más mediciones en un período de 6 meses. En todos los pacientes se realizó biopsia hepática valorándose con la escala de METAVIR. La actividad necroinflamatoria y/o fibrosis ≥ 2 fueron consideradas como significativas. Los pacientes recibieron manejo con PEG-IFN alfa-2b (1.5 µg/kg/semana) y ribavirina (10.6 mg/kg/día). La respuesta viral temprana (RVT) fue definida como RNA-VHC indetectable a la semana 12. Se consideró como efecto adverso significativo a aquel que motivó la suspensión o disminución del tratamiento. Los pacientes que abandonaron el tratamiento antiviral fueron considerados como no respondedores. Para la comparación de las variables categóricas entre los 2 grupos se utilizó prueba chi cuadrada y para las variables continuas se utilizó prueba t de Student. Los resultados son expresados en media $\pm$ desviación estándar (DE). Una $p < 0.5$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados. Se incluyeron 90 pacientes, 46 pacientes con ALT normal (41.5 $\pm$ 20.3 UI/L) y 44 con ALT elevada (121.4 $\pm$ 90.1 UI/L). No hubo diferencia estadística basal entre los pacientes con ALT normal comparado con ALT elevada en género femenino (60 vs. 52%), edad (48.9 $\pm$ 13.4 vs. 49.2 $\pm$ 13.2 años), índice de masa corporal (27.3 $\pm$ 4.8 vs. 27.3 $\pm$ 5.2 kg/m²), carga viral (1.6 $\pm$ 2.1 vs. 1.2 $\pm$ 1.9 x 1,000,000 UI/ml), genotipo 1 (73 vs. 84%), escala de actividad ≥ 2 (37 vs. 48%). Se obtuvo una RVT en el 75% de los pacientes sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. La incidencia de efectos adversos significativos fue similar en ambos grupos (30%). La tercera parte de los pacientes con HCC y ALT normal presentaron grados avanzados de fibrosis siendo más frecuente en aquellos con ALT elevada (28% vs. 59%, $p=0.003$). Entre los factores de mal pronóstico para RVT destacaron escala de fibrosis ≥ 2 ($p=0.002$) y genotipo 1 ($p=0.002$).

CONCLUSIONES: En nuestro estudio los niveles de ALT no fueron un factor pronóstico pa-

PO

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS AUTO-ANTICUERPOS DURANTE LA TERAPIA ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C

GARCIA-LEIVA, J; SANCHEZ AVILA, F; MONTAÑO, A; CHAVEZ, N; MEIXUEIRO, A; SANCHEZ, M; LOAEZA, A; CERDA, E; CASTRO, G; VARGAS, F; URIBE, M. DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA, INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. SAN LUIS POTOSÍ, MÉXICO.

Introducción: Se han descrito múltiples alteraciones inmunológicas en pacientes con hepatitis crónica C (HCC), incluyendo la producción de auto-anticuerpos. Estos auto-anticuerpos se encuentran generalmente en títulos bajos siendo los más frecuentes los anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-músculo liso (AML). El significado clínico de estos auto-anticuerpos es aún controversial. Más aún se desconoce su efecto durante la terapia antiviral.

Objetivo: Evaluar el impacto clínico de los anticuerpos ANA y AML durante la terapia antiviral de HCC.

Material y métodos: Se incluyeron 91 pacientes en forma prospectiva con HCC sin tratamiento antiviral previo. Todos recibieron manejo con Peginterferón alfa-2b (1.5 µg/kg/semana) y ribavirina (10.6 mg/kg/día). Se realizó por inmunofluorescencia indirecta la detección basal de ANA y AML para evaluar su asociación con la respuesta viral temprana (RVT). Diluciones séricas de ANA $\geq 1:160$ y de AML $\geq 1:40$ fueron consideradas como positivas. Todos los pacientes con auto-anticuerpos positivos fueron evaluados por un reumatólogo. El diagnóstico de hepatitis autoinmune se descartó mediante la escala del grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune. Se realizó biopsia del hígado en todos los pacientes y fueron evaluadas por escala de METAVIR. La actividad necroinflamatoria y/o fibrosis ≥ 2 fueron consideradas como significativas. La RVT fue definida como RNA-VHC indetectable a la semana 12. Se consideró como efecto adverso significativo a aquel que motivó la suspensión o disminución del tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizó chi cuadrada y prueba U de Mann-Whitney, y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Los resultados son expresados en media $\pm$ desviación estándar (DE).

Resultados: ANA fueron positivos en 41 pacientes (45%), AML en 21 pacientes (23%) y ambos auto-anticuerpos en 8 pacientes (9%). No hubo diferencia estadística basal entre los pacientes con o sin auto-anticuerpos positivos en género femenino (50 vs. 54%), edad (50 $\pm$ 13 vs. 47 $\pm$ 13 años), ALT (77.8 $\pm$ 49.1 vs. 84.5 $\pm$ 103.4 UI/L), carga viral (1.3 $\pm$ 2.0 vs. 1.6 $\pm$ 1.9 x 1,000,000 UI/ml), genotipo 1 (81 vs. 73%), escala de actividad ≥ 2 (43 vs. 41%) y fibrosis ≥ 2 (46 vs. 38%). Se obtuvo una RVT en el 75% de los pacientes sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. 27 pacientes (30%) presentaron eventos adversos significativos destacando neutropenia grave en 8 pacientes (10%), anemia en 4 (4%), bicitopenia en 3 (3%), trombocitopenia en 2 (2%) y otros eventos en 9 (10%). Se realizó análisis de regresión logística de variables potenciales para el desarrollo de eventos adversos significativos, el cual confirmó el valor predictivo de los auto-anticuerpos (38 vs.16%, $p=0.02$). No encontramos evidencia de enfermedad autoinmune en el grupo de pacientes con auto-anticuerpos positivos.

CONCLUSIONES: Las características clínicas, bioquímicas e histológicas basales fueron similares entre los pacientes con HCC con o sin auto-anticuerpos. Encontramos que los auto-anticuerpos son factores de riesgo independientes para desarrollar eventos adversos significativos durante la terapia antiviral en pacientes con HCC. Así mismo los auto-anticuerpos no afectaron la respuesta viral temprana ni se asociaron a enfermedades autoinmunes. Consideramos conveniente la realización de más estudios para valorar el posible impacto de estos auto-anticuerpos a largo plazo y su posible influencia en el desenlace de la terapia antiviral combinada.

P

EFFECTOS ADVERSOS Y RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA C TRATADOS CON INTERFERON PEGUILADO ALFA-2A MAS RIBAVIRINA.

VAN DOMSELAAR, M; MANERO, E; GONZALEZ BALLERGA, E; LINARES, M; KRAYESKI, M; GAMBINO, G; AVAGNINA, A; REY, J; SORDA, J; DARUICH, J; FINDOR, J. SECCIÓN HEPATOLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN, UBA Y GEDYT. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción. Estudios recientes han mostrado que la eficacia terapéutica en pacientes con hepatitis crónica C disminuye con menores dosis de Interferón Peguilado (PEG IFN)-Ribavirina (RBV) y, esta reducción podría incrementarse al aumentar la edad.

Objetivo. En pacientes con hepatitis crónica C tratados con PEG IFN α 2a-RBV se buscó: 1-Determinar en los diferentes grupos etarios si existen diferencias en la incidencia de efectos adversos (EA) y RVS; 2-Estimar la distribución de las causas que provocan la modificación del tratamiento; 3-Determinar si la disminución de dosis y/o del período terapéutico se asocia con falta de RVS y 4- Estimar momento de aparición de los EA.

Material y método. Se evaluaron retrospectivamente 174 historias clínicas de pacientes con hepatitis crónica C (53,5% naïve, 14,9% no respondedores y 31,6% respondedores con recidiva) que iniciaron tratamiento con PEG IFN α 2a-RBV antes de Octubre/2004. Se excluyeron aquellos con otras hepatopatías o con coinfección HIV y/o HBV. Se distribuyeron en 3 grupos etarios (<30, 30-55 y >50 años). Análisis estadístico: pruebas de Chi², de Hosmer y Lemeshow y Rho de Spearman, razón de verosimilitud, análisis de regresión logística.

Resultados. La edad promedio fue 47 $\pm$ 15 años; 66,1% varones; el genotipo 1 fue el más prevalente (70,7%); el 20,1% presentaba cirrosis; 14,8% tenían <30 años; 37,6% entre 30 y 50 y 47,6% >50 años. Los EA más frecuentes fueron: anemia (80,4%), plaquetopenia (59,2%), astenia (47,7%), fiebre (33,3%), mialgias (31,6%), neutropenia (29,3%), depresión (20,6%), alopecia (17,2%), cefalea (13,8%) e hipersomnia (13,5%). No se hallaron diferencias en la incidencia de EA en los distintos grupos etarios (P= 0,44). Depresión y astenia aumentaron por año de edad en 1,02 (IC95% 1,006-1,05) y 1,03 (IC95% 1,002-1,059), respectivamente. Cefalea e hipersomnia disminuyeron por año de edad en 0,96 (IC95% 0,93-0,98) y 0,94 (IC95% 0,90-0,98), respectivamente. La RVS fue similar en los distintos grupos etarios (P=0,89) y no se observó asociación entre edad y RVS (OR 0,99; IC95% 0,97-1,01; P= 0,67). Disminuyeron la dosis de RBV 37,9% (IC95% 30,8-45,6) de los pacientes y suspendieron, transitoriamente 21,3% (IC95% 15,6-28,2) y definitivamente un 12,07% (IC95% 7,3-17,4), fundamentalmente por anemia. Disminuyeron la dosis de PEG IFN α 2a un 14,4% (IC95% 9,7-20,7) de los pacientes y suspendieron, transitoriamente 14,4% (IC95% 9,7-20,7) y definitivamente 10,3% (IC95% 6,4-16,1), sobre todo por neutropenia y depresión severa y falta de adherencia. Síndrome pseudogripal y EA hematológicos se presentaron preferentemente en el primer trimestre; alopecia en el segundo; y depresión en el tercero. Recibieron Filgrastin 16,7% y Eritropoyetina 8%. Aquellos que recibieron <80% de la dosis total de PEG IFN tuvieron una menor RVS (OR 15,4; IC95% 3,5-68,6; P<0,01).

CONCLUSIONES: En esta serie, los EA más frecuentes fueron similares a los ya descritos. Astenia y depresión se asociaron con el incremento de la edad de manera directamente proporcional, mientras que cefalea e hipersomnia lo hicieron en forma inversamente proporcional. Los EA más frecuentes fueron, en el primer trimestre síndrome pseudogripal y hematológicos, en el

O

TASA DE ATAQUE DE HCV EN UNA COHORTE DE PACIENTES INFECTADOS CON HIV-1 EN LA PROVINCIA DE SANTA FE.

FAY, F; BENETTI, S; BORTOLOZZI, R; AMIN, M; GAMBINO, P; LEJONA, S; GARCIA CAMACHO, G; SPOLETTI, M; FAY, O. LABORATORIO CIBIC - HOSPITAL ALBERDI, HOSPITAL CULLEN, HOSPITAL ITURRASPE, CTSP-UNR. ROSARIO, ARGENTINA.

Introducción: En un trabajo previo, definimos el número de infectados por HCV, en un grupo de pacientes infectados con HIV-1, que concurrían a nuestro Centro para el monitoreo de carga viral de HIV, en el marco del Programa Nacional de SIDA (3rd. IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Julio 2005. Río de Janeiro, Brasil. Poster TuPe 1.1C28). Se definieron a 130 de los 250 pacientes incluidos en este estudio como HCV negativos (Anti-HCV y HCV-RNA PCR negativos).

Objetivo: Determinar la Tasa de Ataque de HCV en un grupo de pacientes infectados con HIV-1, HCV negativos que concurren a nuestro Centro para el monitoreo de Carga Viral de HIV.

Materiales y Métodos: Seleccionamos de la misma base de datos utilizada en el estudio anterior, muestras de suero de la última visita de 121 de los 130 pacientes que resultaron negativos para HCV, en la primer visita a nuestro Centro. La distribución por grupo de riesgo fue la siguiente: UDE (usuario de droga endovenosa) 12 (10%), HSH (hombre sexo con hombre) 41 (34%), TMH (transmisión vertical) 17 (14%) y HET (heterosexual) 51 (42%). El tiempo promedio transcurrido entre la muestra negativa y las nuevas muestras para la población total incluida fue de 3.1 años (DS 2.1 Rango 0.3-6.8 años). El tiempo promedio discriminado por grupo de riesgo fue: UDE 3.1 años (DS 2.1 Rango 0.3-6.5 años), HSH 3.1 años (DS 1.7 Rango 0.3-6.3 años), TMH 3.3 años (DS 2.2 Rango 0.3-6.8 años) y HET 3.1 años (DS 1.8 Rango 0.3-6.6 años). Las reacciones de serología Anti-HCV Elisa (Roche) y de RT-PCR (Roche Amplicor cualitativo) se realizaron en forma ciega por dos operadores a partir de dos alícuotas diferentes. Los genotipos de HCV se realizaron por la técnica de RFLP a partir de las muestras con HCV-RNA-PCR positivas.

Resultados: 118 (97.5%) de los 121 pacientes incluidos en este estudio resultaron negativos tanto para el test de Anti-HCV Elisa como para el test de HCV-RNA-PCR y se consideraron como no infectados con HCV. 2 pacientes (genotipo 1) resultaron Anti-HCV (+), HCV-RNA PCR (+) y un paciente Anti-HCV (+) and HCV-RNA PCR (-). De acuerdo al grupo de riesgo: UDE (1 paciente), HSH (1 paciente) y HET (1 paciente). La Tasa total de ataque fue del 2.5% en 3.1 años, 0.8% por año. La Tasa de ataque por grupo de riesgo fue: UDE (2.7% por año), HSH (0.8% por año), HET (0.6% por año) y TMH (0%)

CONCLUSIONES: La Tasa de ataque de infección de HCV en pacientes infectados con HIV-1 es mayor en UDE que en los demás grupos de riesgo. Aunque la Tasa de ataque es baja en la población estudiada, la posibilidad de coinfección con HCV y la posibilidad de tratar esta infección requieren la necesidad de incluir el control frecuente de HCV en el seguimiento de los pacientes HIV-1 (+) HCV (-). En nuestra población, se sugiere la necesidad de un control anual del status de infección por HCV en pacientes HIV(+), HCV (-).

P

DESARROLLO DE UN NUEVO MÉTODO RÁPIDO PARA DETECCIÓN DE ARN HCV BASADO EN NASBA REAL-TIME

FERNANDEZ, N; GUICHON, A; RODRIGUEZ, E; FERNANDEZ, R. CONSULTOR EN BIOLOGIA MOLECULAR FUNDACION HOMOCENTRO. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: La determinación de ARN de HCV en individuos infectados es relevante para estudiar el estado de la infección y para monitorear la respuesta viral al tratamiento. En los últimos años, se han desarrollado varios métodos para la detección de ARN de HCV. Actualmente, el método de amplificación por NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) en combinación con sondas electroquimioluminiscentes (ECL) es utilizado para la detección cualitativa y cuantitativa de HCV. Los sistemas para diagnóstico molecular de última generación se basan en ensayos denominados "real-time", en los cuales la amplificación y la detección de ácidos nucleicos ocurren simultáneamente. Objetivo: Desarrollar un ensayo NASBA real-time para la detección del ARN de HCV incluyendo un control interno y llevar a cabo una evaluación preliminar del desempeño del mismo. Materiales y métodos: Para el ensayo NASBA real-time se diseñaron sondas molecular beacons fluorescentes, a ser usadas con los primeros de HCV descriptos previamente. También se desarrolló un ARN control interno (CI) que co-amplifica con el ARN de HCV para monitorear el ensayo. Se utilizaron sondas marcadas con diferentes fluoróforos para la detección simultánea de los amplicones de HCV y CI. La reacción de NASBA se optimizó mediante ensayos con diferentes concentraciones de sondas y de KCl en la mezcla de reacción. Para evaluar NASBA real-time en comparación con la detección ECL convencional, se procesaron diluciones seriadas de ARN de HCV y CI sintéticos. Para el ensayo NASBA se utilizaron reactivos comerciales estándar NucliSens Basic Kit de bioMérieux. Las reacciones NASBA real-time fueron realizadas siguiendo las instrucciones del proveedor de reactivos, utilizando el NucliSens EasyQ Analyzer (bioMérieux). Las señales basales de fluorescencia obtenidas con los controles negativos fueron utilizadas para establecer el cut-off del ensayo e interpretar los resultados.

Resultados: Se determinaron las concentraciones óptimas de sondas y de KCl para la reacción de NASBA real-time. La utilización de molecular beacons permitió detectar ambos ARNs (HCV y CI) en forma simultánea. Tanto las muestras positivas como los controles negativos mostraron curvas de fluorescencia con la cinética y rango de señal esperados. El ensayo NASBA real-time con CI detectó 50 copias de ARN de HCV en forma consistente. Los resultados para NASBA real-time se obtuvieron en aproximadamente 2.5 horas. CONCLUSIONES: Confirmamos la factibilidad de utilizar el ensayo NASBA real-time para detectar ARN de HCV. El ARN CI que desarrollamos puede ser usado para controlar la fidelidad del ensayo en cada muestra procesada y descartar la presencia de inhibidores. Los resultados preliminares de sensibilidad son comparables a los de otros métodos de uso rutinario. Una de las ventajas del formato de amplificación/detección real-time en tubo cerrado es la disminución del riesgo de contaminaciones en el laboratorio. Otra de las ventajas del nuevo ensayo es que acorta el tiempo de trabajo y permite obtener resultados más rápido que los métodos convencionales disponibles. Realizaremos más estudios para evaluar el desempeño analítico y clínico del ensayo NASBA real-time para HCV.

P

VIRUS DE LA HEPATITIS C GENOTIPO 4. INESPERADA PREVALENCIA EN UN CENTRO DE LA REPÚBLICA ARGENTINA.

BORZI, S M; COCOZZELLA, D; ADROVER, R; DE ORTUZAR, S; GONZALEZ, J; MUNNE, S; CURCIARELLO, J. H.I.G.A. PRF. DR. RODOLFO ROSSI LA PLATA. INAV CAPITAL FEDERAL. ARGENTINA.

Los genotipos del virus de la Hepatitis C (HCV) presentan una distribución diferente en el mundo, donde el 1, 2 y 3 son hallados con mayor frecuencia en los países occidentales, incluida la Argentina. El genotipo 4 (G4) es prevalente en África y Medio Oriente y en los últimos años se ha observado un aumento de su prevalencia en Europa. Se desconoce su prevalencia en nuestro País donde solo hay comunicados casos aislados.

Objetivos: Comunicar 9 casos de Hepatitis C G 4, analizar variables clínico epidemiológicas y compararlas con las de pacientes con otros genotipos.

Pacientes y métodos: Se relevaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de HCV que fueron genotipificados (LIPA). Se seleccionó y encuestó a los pacientes con G4 y se recolectaron los siguientes datos: sexo, edad, motivo de consulta, lugar de residencia, antecedentes de viajes o residencia en otros países, de consumo de drogas ilícitas por vía intravenosa o por aspiración nasal, de parejas con diagnóstico de HCV, de hemotransfusiones, cirugías, relaciones sexuales de riesgo, tatuajes, piercing, consumo de alcohol, profesión, tratamiento recibido y respuesta, resultados de la biopsia hepática, carga viral del HCV y un promedio de dos determinaciones de ALT previas al tratamiento. Se recolectaron a partir de nuestros registros similares datos de los pacientes con otros genotipos. Se utilizó como parámetro de medida media $\pm$ un desvío estándar y se probó la significación con Chi2, con corrección de Yates cuando ameritaba y ANOVA.

Resultados: de 156 pacientes genotipificados 105 (67.3%) fueron G1, 15 (9.6%) G 2, 27 (17.3%) G 3 y 9 (5.7 %) G 4. En el grupo de pacientes con G4 hallamos: 6 (66.66%) mujeres y 3 (33.33%) hombres, con una media de edad de 36.33 ± 9.39 (20-50) años, 4 (44.4%) tenían antecedente de uso de drogas IV e IN, 4 (44.44 %) de transfusiones, 8 (88.8%) de cirugías, 4 (44.4 %) de conducta sexual de riesgo, 3 de 8 pacientes (37.5%) tenían pareja con anti HCV positivo, en 2 de los cuales no había otros factores de riesgo de relevancia. 3 (33.3%) consumían alcohol, 2 (22.2%) vivieron en Europa y 1 (11.1%) tenía profesión de riesgo. 4 pacientes completaron tratamiento, sin observarse respuesta viral sostenida. Al comparar los distintos genotipos no hubo diferencias entre la proporción de sexos y media de edad, ni en los factores de riesgo. En el G4, al igual que en el G1 se observó una menor proporción de pacientes hemotransfundidos y con antecedentes de drogadicción que en el G2 y G3 respectivamente. Los niveles de ALT fueron menores en el G4 ($P < 0,001$) y la media de la carga viral fue mayor en el G 4 ($P < 0,001$)

CONCLUSIONES: presentamos nueve pacientes con HCV G4. La mayoría contra la infección en nuestro país principalmente a través de transfusiones y consumo de drogas intravenosas no pudiéndose descartar la vía sexual en dos casos. No hubo respuesta viral sostenida en los pacientes que completaron el tratamiento. Las características epidemiológicas en general fueron similares a las de los pacientes con G1, pero se hallaron diferencias clínicas que no presentan una carga viral mayor y valores de

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA C (GENOTIPO 1) CON INTERFERON PEGILADO ALFA 2A (40KD) MAS RIBAVIRINA EN CONDICIONES DE PRACTICA CLINICA HABITUAL EN ESPAÑA: RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO HERACLES

DIAGO, M; OLIVEIRA, A; SOLA, R; ROMERO GOMEZ, M; MORENO OTERO, R; PEREZ, R; SALMERON, J; ENRIQUEZ, J; PLANAS, R; MUÑOZ SANCHEZ, M

Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España.

Introducción. En los ensayos controlados y aleatorizados los pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1 han tenido tasas de respuesta viral sostenida de hasta 52% al ser tratados con interferón pegilado alfa 2a (40KD) mas ribavirina. Sin embargo estos ensayos controlados tienen criterios de selección de pacientes y de monitorización del tratamiento muy estrictos. Los estudios basados en la práctica clínica habitual tienen controles menos restrictivos.

Objetivos. Valorar las tasas de respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis C genotipo 1 en la práctica clínica rutinaria y determinar la utilidad clínica de la respuesta virológica temprana (semana 12) en predecir la respuesta virológica sostenida, ya que las actuales guías terapéuticas incorporan este criterio de decisión en la semana 12.

En definitiva se trata de documentar la práctica clínica habitual en pacientes no tratados previamente con hepatitis crónica C genotipo 1, al ser tratados con peginterferon alfa-2a (40KD) y ribavirina en centros españoles y siguiendo la legislación española del R.D. 561/1993.

Metodos. Estudio multicéntrico, observacional, con captura electrónica de datos (CED), iniciado antes de la comercialización de peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS(r)) y de ribavirina (COPEGUS(r)). Los pacientes elegibles debían tener RNA-HCV sérico detectable, genotipo 1, ALT elevadas y patología hepática compensada. Los pacientes recibieron interferon pegilado alfa 2a (40KD) 180 μ g/semana mas ribavirina 1000 o 1200 mg/día 48 semanas con seguimiento de 24 semanas .

Resultados. La población de efectividad fue de 475 pacientes (pacientes que cumplieron criterios y tomaron al menos una dosis de la medicación). Las características basales fueron (media del valor): edad (44 años), peso (74 kgs), IMC (26 kgs/m2), sexo (67% varones), grado de lesión hepática previa al tratamiento por biopsia (sin lesión 25%, fibrosis portal 53%, tabique incompleto 15%, cirrosis 7%), carga viral basal (38% > 800,000 UI/mL). La respuesta virológica sostenida alcanzada fue 47,8%. Se analizó la posible relación con la RVS de la edad, peso, IMC, sexo, grado de lesión hepática previa al tratamiento por biopsia carga viral basal, valores de ALT, AST y PCR en las semanas 12 y 24 del RNA-HCV en suero. De estos factores, sólo la baja carga viral y la normalización de la ALT en suero en la semana 12 muestran una tendencia hacia una mayor posibilidad de alcanzar la RVS. Los datos de seguridad no difieren de los ya descritos para esta combinación terapéutica. De aquellos pacientes que disponíamos de datos en la semana 12 el 82,6% tenían respuesta virológica temprana, siendo el valor predictivo de la semana 12 de 93,3%.

CONCLUSIONES: La tasa de respuesta virológica sostenida en pacientes genotipo 1 tratados en condiciones clínicas habituales con peginterferon alfa-2a (40 KD) en combinación con ribavirina de 47.8% es similar a la publicada (hasta 52%). La predicción de respuesta

PO

DISTRIBUIÇÃO GENOTÍPICA DO VÍRUS DA HEPATITE C NA AMAZÔNIA BRASILEIRA

CRESPO, D.; OLIVERIA FILHO, A.; PIMENTA, A.; CRESCENTE, J.; SARAI-VA, J.; LEMOS, J. SECRETARIA EXECUTIVA DE SAÚDE PÚBLICA DO PARÁ. BELÉM, BRASIL.

O vírus da hepatite C (HCV) é classificado em seis genótipos e diversos subtipos. Os diferentes genótipos do HCV estão relacionados com complicações clínicas distintas e diferenças quanto à suscetibilidade a terapia antiviral. A detecção do genótipo é clinicamente relevante para epidemiologia, prognóstico e direcionamento do tratamento da infecção. A distribuição genotípica do HCV varia de acordo com as regiões geográficas. No Brasil, Europa, Estados Unidos e Japão, os genótipos 1, 2 e 3 representam a maioria das infecções. Na Amazônia Brasileira, estudos sobre a heterogeneidade genética do HCV são escassos. Desse modo, este trabalho teve como objetivo determinar a distribuição genotípica e as taxas de diferenciação e divergência genética do HCV circulante na Amazônia Brasileira possibilitando assim importantes informações para organização de estratégias e políticas de saúde pública de âmbito regional. A genotipagem foi feita a partir do sequenciamento da região 5' não codificante do HCV. As sequências nucleotídicas foram editadas, alinhadas e agrupadas com sequências obtidas no GenBank utilizando os programas BioEdit e ClustalW, respectivamente. A análise filogenética foi realizada pelo programa PAUP* através dos métodos de distância e máxima verossimilhança, de acordo com o modelo e os parâmetros evolutivos indicados pelo programa Modeltest. Sendo as taxas de divergência e diferenciação genética inter e intragenótipo calculadas pelo programa DnaSP. Foram genotipadas 154 amostras de HCV provenientes de doadores de sangue, pacientes hemodialisados e usuários de drogas do Estado do Pará, as quais foram agrupadas com 85 sequências nucleotídicas depositadas no GenBank oriundas dos Estados do Acre e Amazonas. A análise filogenética de 239 amostras de HCV mostrou a significativa prevalência do genótipo 1 (86,2%), seguido do genótipo 3 (13%) e 2 (0,8%). As taxas de diferenciação e divergência genética intergenótipo revelaram que a maior medida de distância genética ocorre entre os genótipos 2 e 3, e a menor, entre os genótipos 1 e 6. Em relação à diferenciação e divergência genética intragenótipo, a maior taxa ocorreu entre sequências nucleotídicas pertencentes ao genótipo 1 (0 a 6%), seguido pelos genótipos 3 (0 a 5,6%) e 2 (2,7 a 4,4%). CONCLUSÕES: Por fim, a prevalência genotípica do HCV na Amazônia Brasileira concorda com a literatura. Entretanto, discorda quanto à frequência genotípica. A significativa prevalência do genótipo 1, seguida da elevada taxa de diferenciação e divergência genética, pode indicar um risco ainda maior à saúde dos infectados, haja vista a íntima relação do genótipo 1 à baixa resposta a terapia antiviral e doenças graves, como carcinoma hepatocelular.

O

EFECTO DE LA RESPUESTA SOSTENIDA EN LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN HEPATITIS C CRÓNICA

DIAGO, M.; PONS, J.; FERNANDEZ RODRIGUEZ, C.; SALMERON, J.; ANDRADE, R.; BARCENA, R.; PLANAS, R.; PEREZ, R.; SOLA, R.; ROMERO GOMEZ, M. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA. VALENCIA, ESPAÑA.

Introducción.

El desarrollo de diabetes tipo 2 (DM2) depende de factores ambientales, genéticos y relacionados con la dieta. Existen datos que dan soporte a una asociación entre diabetes mellitus y hepatitis C. Se ha encontrado mayor prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con hepatitis crónica C que en personas sanas o que sufren otras hepatopatías. En un metaanálisis acerca de la prevalencia de DM en enfermedades crónicas hepáticas mostró una mayor prevalencia en hepatitis C que en hepatitis B. En pacientes hepatitis crónica C sin cirrosis la prevalencia de DM era de 17,5% y de 8,7% en hepatitis B, mientras en cirróticos C era de 27,3% frente a 15,2% en cirrosis B. En un estudio de seguimiento de hepatitis crónicas realizado en 9841 personas Met-ha encontró que el riesgo de DM 2 en mayores de 40 años era 3 veces mayor en personas con hepatitis C frente a las que no la tenían, en tanto no se observaba aumento de riesgo en los que tenían hepatitis B. En pacientes que conseguían una respuesta sostenida tras tratamiento con interferón disminuía la resistencia a la insulina, cambios que no se producían en los no respondedores. El objetivo del presente estudio es conocer el efecto de la respuesta sostenida junto a otros factores del huésped en la incidencia de DM 2 en pacientes con hepatitis crónica C tratados con interferón más ribavirina, en base a que la infección C aumenta la DM2 y que el aclaramiento viral se asocia con una disminución en el índice HOMA. OBJETIVOS: 1) Conocer la influencia de glucemia basal alterada y/o diabetes mellitus tipo 2 en la respuesta sostenida en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón más ribavirina. 2) Investigar la incidencia de DM2 después del tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS: Incluimos 1098 pacientes (hombres = 674 (61.6%) y mujeres = 424 (38.4%); edad = 47.9±10 años) reclutados en 10 hospitales españoles con hepatitis C crónica tratados con interferón más ribavirina durante 24-48 semanas según genotipo. Recogimos los antecedentes familiares de DM2 (AFDM2), edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), grado de esteatosis y de fibrosis (de 0 a 4). Se realizó seguimiento de los pacientes hasta Abril de 2006 (media 27±17 meses). Las características de la cohorte fueron las siguientes: 97 pacientes presentaban DM2 basal (10.7%) y 62 pacientes glucemia basal alterada (GBA) (6.8%), se detectó un 31.2% de los pacientes con AFDM2, 54.7% tenían sobrepeso (IMC>25 Kg/m2), un 37.5% eran mujeres, 71.3% genotipo 1, 40% tenían esteatosis y 23.1% mostraban fibrosis avanzada (F3-F4). La edad media fue 45±10 años, la glucemia fue 93±11 mg/dl, y el IMC: 26.1±4.7 Kg/m2.

RESULTADOS: La respuesta viral sostenida (RVS) fue menor en pacientes con GBA y/o DM2 67/159 (42.1%) vs. 410/736 (55.7%; p=0.002) que en pacientes con metabolismo normal de glucosa. Presentaban DM 0 o GBA 32 de 425 pacientes con RVS (7.5%) y 54 de 358 en no respondedores (15.1%) (log-rank=10.4; p=0.0012). En la regresión Cox (Backward LR), la variable independientemente asociada con la predicción de desarrollo de GBA y DM2 fue la ausencia de RVS [O.R.=1.97 (95%CI:1.01-3.86)] y la edad [O.R.=1.06; 95%CI:1.02-1.1], mientras que AFDM2, fibrosis, sexo e IMC fueron excluidos.

O

DEPRESIÓN EN PACIENTES PORTADORES DE HEPATITIS CRÓNICA C ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON PEG IFN ALFA 2A-RIBAVIRINA (RESULTADOS PRELIMINARES).

BORTOT, L.; KRAYESKI, M.; MANERO, E.; GONZALEZ BALLERGA, E.; CAVALLARO, S.; SORDA, J.; DARUICH, J.; FINDOR, J. SECCIÓN HEPATOLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN, UBA Y GEDYT. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción. Numerosos estudios han comunicado que la hepatitis crónica C se asocia con depresión, en un porcentaje que oscila entre 15 y 65%. Si bien los mecanismos de producción no se conocen claramente, se ha comprobado que impacta negativamente en la calidad de vida de estos pacientes y, que esta última, se asocia con la respuesta viral sostenida (RVS). Por otro lado, la depresión durante el tratamiento con interferón (IFN) o IFN Peguilado (PEG IFN) se desarrolla en alrededor del 20% de los casos.

Objetivos. 1-Estimar la prevalencia de depresión en pacientes con hepatitis crónica C; 2-Determinar si la presencia de cirrosis, genotipo HCV, sobrepeso, consumo de drogas ilícitas y/o alcoholismo, son factores de riesgo de depresión previo al tratamiento en estos enfermos y 3- Investigar si los pacientes con hepatitis crónica C con depresión pretratamiento la agravan durante la terapia con PEG IFNalfa 2a-Ribavirina (RBV).

Material y métodos. Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y transversal, efectuado entre el 07/2004 y el 07/2006. Se incluyeron 86 pacientes >18 años de ambos sexos (mujeres: 55,8%), con hepatitis crónica C que realizaron la prueba de Beck, previo al inicio de la terapia con PEG IFNalfa 2a-RBV y en las semanas 4, 8 y 12 de tratamiento. De acuerdo al resultado, esta prueba, clasifica: 0 a 9 puntos sin depresión; 10 a 18, depresión leve (DL); 19 a 25 depresión moderada (DM); 26-35, depresión moderadamente severa (DMS) y ≥36, depresión severa (DS). Se excluyeron aquellos con enfermedad neuropsiquiátrica grave y/o tratamiento con antidepresivos, psicofármacos mayores y/o con terapia para su hepatitis crónica C, coinfección HIV y/o HBV, contraindicación para recibir PEG IFNalfa 2a-RBV, enfermedad tiroidea descompensada y otras hepatopatías crónicas. Análisis estadístico. Se utilizó estimación de porcentajes, cálculo de Odds Ratio IC95% y análisis de varianza mixto MANOVA. Resultados. El promedio de edad de los pacientes fue 46 ±14 años (IC95% 43.4-49.2). La prueba de Beck pretratamiento detectó depresión en 21 individuos (24%) (IC 95% 19-42%) (Grupo 1) (G1) y sin depresión 65 (76%) (IC95% 64-83%) (G2). Los grados de depresión pretratamiento en el G1 fueron: DL 66%, DM 5%, DMS 10% y DS 19%. Los enfermos del G1 y del G2 conservaron, durante la terapia, valores promedios del Beck similares al basal en las semanas 4, 8 y 12 (F=0.09, p= 0.91) del tratamiento manteniéndose la tendencia, sin diferencias significativas (F=0.74, p=0.476). La presencia de cirrosis, genotipo HCV, sobrepeso, consumo de drogas ilícitas, y/o alcoholismo, no fueron factores de riesgo de depresión pretratamiento. Sólo un enfermo del G2 refirió ideación suicida en la semana 8 de tratamiento, luego de un incremento significativo de la puntuación del Beck.

CONCLUSIONES: En esta serie, la depresión pretratamiento afectó a 1 de cada 4 pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, el análisis del IC, mostró que podría llegar a presentarse hasta un 40% de los casos. La presencia de cirrosis, genotipo HCV, sobrepeso, consumo de drogas ilícitas y/o alcoholismo, no fueron factores de riesgo de depresión previo a la terapia. La detección temprana de depresión pretratamiento y durante el mismo, permitiría iniciar tratamiento con antidepresivos y/o una consulta neuropsiquiátrica precoz, y de esta manera, mejorar la calidad de vida manteniendo la terapia con PEG IFN y aumentar el porcentaje de RVS.

P

DERMATOSIS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON PEGINTERFERÓN MÁS RIBAVIRINA.

MATUS, M.; SANCHEZ, F.; OROZCO, R. INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN. D.F., MÉXICO.

La infección crónica por el virus de hepatitis C se ha relacionado con múltiples manifestaciones dermatológicas como prurito, liquen plano, porfiria cutánea tarda, vasculitis leucocitoclástica, crioglobulinemia mixta, entre otras. Sin embargo, la prevalencia de estas dermatosis asociadas al VHC son diferentes en cada serie estudiada. Entre las opciones terapéuticas para la infección crónica de VHC se encuentra el peginterferón alfa más ribavirina. Esta combinación puede ser responsable de un amplio rango de lesiones cutáneas que incluyen reacciones locales y diseminadas. Entre las reacciones locales se encuentran la inflamación y en menor grado necrosis en el sitio de inyección. Sin embargo, existe muy poca información sobre los efectos cutáneos a distancia de esta combinación.

Objetivo: Identificar las dermatosis más frecuentes en pacientes con infección por VHC antes y durante del tratamiento con peginterferón alfa más ribavirina.

Material y método: Se incluyeron pacientes con infección crónica por VHC, entre 18 y 70 años de edad, vírgenes a tratamiento, que ingresaron al protocolo de peginterferón alfa-2b más ribavirina del departamento de Gastroenterología de nuestro Instituto durante el periodo de julio de 2005 a septiembre de 2006. La mayoría de los pacientes habían sido diagnosticados en bancos de sangre. Fueron enviados al departamento de Dermatología para su evaluación inicial. Se les realizó historia clínica y una cuidadosa exploración física de la piel, mucosas, pelo y uñas. Regresaron a valoración dermatológica al terminar su tratamiento o durante el curso del mismo si presentaban alguna dermatosis.

Resultados: Se incluyeron 169 pacientes entre julio de 2005 y septiembre de 2006. De éstos, 66 (39.1%) eran hombres y 103 (60.9%) mujeres. El promedio de edad fue 49 años (21 años-70 años).

Entre las dermatosis asociadas a la infección por el VHC se encontraron: el prurito (38 pacientes; 22.5%), predominantemente moderado, universal y nocturno. Continuaron en frecuencia las discromías, 2 vitiligos y 11 hiperpigmentaciones sobre. El liquen plano fue encontrado en 3 pacientes (1.8%) y sólo se diagnosticó una dermatosis asociada a crioglobulinemia (dermatitis livedeoide).

Solo 39 pacientes han vuelto a consulta, 15 completaron 48 semanas de tratamiento y 5 se encontraban en la semana 24 de tratamiento; 5 en la semana 12 y de éstos, 2 fueron retirados del protocolo porque tuvieron falla al tratamiento. La manifestación más frecuente fue el eccema en un 69.23% (27 pacientes), de éstos sólo 5 pacientes tenían esta dermatosis limitada al sitio de inyección, el resto era diseminado. El prurito siguió siendo frecuente (30.8%), solo que ahora se reportó más severo, también de predominio nocturno y universal. Le siguen en frecuencia la hiperpigmentación, la fotoalergia y la alopecia. Es interesante mencionar que en dos pacientes mujeres, se documentó tricomegalía en cejas y pestañas, así como hipertricosis.

CONCLUSIONES: Las dermatosis asociadas a la infección por VHC no fueron tan floridas como las reportadas en otras series. Probablemente secundario a que se diagnosticaron tempranamente como un hallazgo y no tenían daño hepático importante o a la carga viral que tuvieron al inicio del tratamiento. Hace falta hacer esta última correlación. Las dermatosis atribuidas a la infección por el virus de hepatitis C son:

P

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA REPLICACION EXTRA-HEPÁTICA DEL VIRUS DE HEPATITIS C. DETERMINANTES VIROLÓGICOS.

MARSAC, D; LEON, U; VERA, J; BARRIA, M; VOLLRATH, V; LOPEZ LASTRA, M; SOZA, A. UNIDAD DE HÍGADO. LABORATORIO DE VIROLOGÍA MOLECULAR. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE. SANTIAGO, CHILE.

El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus con envoltura cuyo genoma es RNA de hebra simple con polaridad positiva que presenta gran variabilidad genética. Se han descrito 11 genotipos diferentes y en el plasma el virus circula en forma de quasiespecies como resultado de mutaciones adaptativas que ocurren durante su replicación. HCV replica principalmente en hepatocitos, sin embargo, existe creciente evidencia que apoya su replicación en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), lo que puede relacionarse a fenómenos de persistencia viral, escape a tratamiento y manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad. Los determinantes de la existencia de replicación viral extrahepática son desconocidos. Objetivo: El objetivo de este trabajo es caracterizar la replicación extrahepática de HCV mediante su estudio virológico-molecular en 2 compartimientos (plasma y PBMC). Métodos: Se extrajo RNA total a partir de plasma y PBMC obtenidos de pacientes chilenos infectados por HCV. El RNA total se sometió a reacciones de transcripción reversa (RT) y PCR utilizando partidores diseñados para reconocer la región 5' no traducida (5'UTR) y la región NS5B que codifica para la RNA polimerasa RNA-dependiente viral. Los productos amplificados fueron secuenciados bidireccionalmente y sometidos además a análisis de polimorfismo conformacional de simple hebra (SSCP) y estudiados con árboles filogenéticos. Resultados: De un total de 17 pacientes, en 10 se detectó RNA viral en ambos compartimientos. El análisis filogenético confirmó que la mayoría de los pacientes se encontraba infectada con el genotipo 1b, según las secuencias tanto de 5'UTR como de NS5B. No se encontraron diferencias en los genotipos identificados en los diferentes compartimientos. El patrón de migración en el gel SSCP en los 10 pacientes positivos en plasma y en PBMC fue similar, sin embargo, demostró divergencia con las muestras provenientes de los 7 pacientes en que sólo se amplificó RNA viral en el plasma.

CONCLUSIONES: Estos resultados sugieren que la replicación extrahepática no es un fenómeno universal, y que sólo algunos subtipos virales circulantes en Chile son capaces de infectar o de replicarse eficientemente en PBMC. El estudio de los mecanismos involucrados en la infección o replicación selectiva pueden ayudar a aclarar aspectos relevantes para la comprensión de la patogenia y desarrollo de nuevas terapias antivirales.

Agradecimientos: El trabajo presentado ha sido financiado por FONDECYT 1050782 y el programa JEAI-IRD. DM es poseedora de una beca Ecos-Sud. MIB y JV son ex becarios doctorales de CONICYT y del programa MESESUP respectivamente. El laboratorio de Virología Molecular es parte del Núcleo Milenio en Inmunología e Inmunoterapia.

P

CRIOGLOBULINEMIA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C

CERDA, E; CABIEDES, J; SANCHEZ AVILA, F; CASTRO, G; VARGAS, F; URIBE, M; GARCA LEIVA, J. INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN". MÉXICO D. F., MÉXICO.

Antecedentes. La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) tiene un amplio espectro de manifestaciones extrahepáticas y está fuertemente asociada al desarrollo de crioglobulinemia mixta (CM). El 40-50% de los pacientes con VHC tienen crioglobulinas séricas elevadas, pero sólo un porcentaje bajo presenta síntomas, destacando la afección cutánea, articular, renal y neurológica. Lo anterior se ha relacionado a múltiples factores propios del virus y del hospedero que predisponen a la presencia de CM. En México no se conoce la frecuencia de la CM en este grupo de enfermos, ni se tienen datos respecto a la forma de presentación.

Objetivo. El objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia de crioglobulinemia en una población de pacientes mexicanos infectados crónicamente por VHC y su impacto clínico.

Material y métodos. Se incluyeron 90 pacientes con edad de 48±13 años, 59% mujeres y 41% hombres, con infección crónica por el VHC, confirmada por HCV-RNA detectado en suero, candidatos a tratamiento antiviral combinado. En todos los casos se determinaron niveles basales de crioglobulinas por técnica convencional. Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente con búsqueda intencionada de manifestaciones de CM. Se analizaron los factores demográficos, laboratoriales y virales asociados a la presencia de crioglobulinemia. Los resultados se expresan en media ± DE y frecuencias. Las comparaciones entre pacientes con y sin crioglobulinas se hicieron mediante U de Mann-Whitney y prueba exacta de Fisher.

Resultados. Trece pacientes (14.5%) presentaron crioglobulinemia, siendo sintomáticos sólo cuatro (uno con glomerulonefritis membranoproliferativa, artritis, púrpura y polineuropatía; uno con mononeuritis múltiple y artritis; uno con glomérulo esclerosis focal y segmentaria con componente proliferativo y uno con síndrome sicca). Se observaron diferencias significativas en edad, siendo ésta mayor para el grupo con crioglobulinas (56±7 vs 47±13 años) con una p=0.001, donde aquellos pacientes con edad mayor a 59 años tienen 28% más riesgo de presentar CM (RM 1.28, IC 95% 1.030-1.589). La prevalencia de genotipo no 1 en pacientes con crioglobulinemia fue del 31% vs 17% (p=0.23), y la de anticuerpos anti-músculo liso (AML) fue de 30.7% vs 13% respectivamente (p=0.09).

CONCLUSIONES: La prevalencia de la crioglobulinemia en pacientes mexicanos de un centro de tercer nivel es del 15%, inferior a lo reportado en la literatura, y sólo el 4% fueron sintomáticos, siendo las manifestaciones renales, articulares y neurológicas las principales, lo que contrasta con lo reportado en otras series, donde la piel es el órgano más afectado. En cuanto a factores asociados se encontró diferencia significativa sólo en la edad, y una tendencia a presentar anticuerpos AML con mayor frecuencia. Se requieren estudios con un tamaño de muestra mayor para encontrar diferencias en

P

RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA VIRAL EN HEPATITIS CRÓNICA C Y LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS (TGP) DURANTE EL TRATAMIENTO Y A LARGO PLAZO. OTRO APORTE AL SIGNIFICADO DE "TRANSAMINASAS NORMALES".

BRASLAVSKY, G; ALESSIO, A; TSARITSKIAN, G; CEJAS, N; TORSIGLIERI, A; TRIGO, P; POMPEI, J; FRIDER, B. SECCIÓN HEPATOLOGÍA Y TRASPLANTE HEPÁTICO. HOSPITAL DR. COSME ARGERICH .BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: A pesar de que el valor normal de transaminasas aceptado define en la población general las personas "sanas o enfermas"; frecuentemente pacientes con TGP normal presentan enfermedad en la histología . Esta situación también se refleja en pacientes con hepatitis C (HVC)y obliga a reevaluar el nivel del valor "normal" de TGP.

Objetivo: Relacionar el nivel de la TGP en los pacientes con HVC tratados con interferon (IFN) más ribavirina (RBV) con y sin repuesta viral sostenida y analizar si este resultado tiene valor como aporte a la controvertida definición de hepatitis crónica C con TGP normal.

Población y método: Se analizaron en forma retrospectiva 45 pacientes con HVC y elevación de TGP, tratados con IFN standard (n=25), IFN peg alfa 2a (n=4) e IFN peg alfa 2b (n=16) mas RBV durante 6 o 12 meses, desde 1999 al 2004. Sexo masc. n=29 (64%), edad promedio 44 años (rango 21 a 61 años). Se evaluó TGP (normal hasta 41 U/L) basal, a los 3 meses , al finalizar el tratamiento y a largo plazo (12 a 72 meses post-tratamiento), HCV PCR basal y a los 6 y a largo plazo , histología (METAVIR) .Análisis estadístico :Epidat 3 y SPSS 11.

Resultados : Tuvieron respuesta viral sostenida (RVS) 28 pacientes (62%). Sexo, edad, TGP basal e histología basal no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los que presentaron RVS (+) y los que no RVS (-). Presentaron diferencia : La TGP promedio a los 3 meses en RVS (+) fue de 25 U/L, y en RVS (-) de 56 U/L (p=0,012). La TGP promedio al finalizar el tratamiento RVS (+) fue de18 U/L, y en RVS (-) fue 78 U/L (p= 0,0001).Los valores de TGP <41 U/L, <31U/L y <21U/L al finalizar el tratamiento tuvieron respectivamente una sensibilidad de 96%, 96% y 71% y especificidad 76%, 91% y 100% para detectar RVS (+). Los pacientes con TGP<21 U/L al 3º mes de tratamiento fueron 6% en RVS (-) y 20% en RVS (+), sin diferencia estadísticamente significativa. Mediante curva ROC se determinó que al finalizar el tratamiento el valor de TGP > 22,5 tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 86% para detectar pacientes con RVS (-) (área bajo la curva 0,985). De los 28 pacientes con RVS (+) , fueron seguidos en forma prospectiva por mas de 1 año post-tratamiento 22 pacientes (12 a 72 meses) .Dos pacientes se excluyen del estudio ,uno HCC y otro por ingesta OH. La TGP promedio de estos pacientes con seguimiento por más de un año es de 17 U/L en los que persisten con PCR (-) (15 /20 pacientes) y 39 U/L (5/20 pacientes) en los que presentan recidiva con PCR (+).

CONCLUSIONES: Los valores promedio de TGP al 3º mes y al finalizar el tratamiento fueron menores en los pacientes con RVS (+) siendo 61% (25 U/L) a los 3 meses y 44% (18 U/L) al finalizar el tratamiento por debajo del valor normal de TGP. Un valor de TGP < 31 U/L al fin del tratamiento mostró la mejor sensibilidad (96%) y especificidad (91%) para detectar pacientes con RVS (+). El mejor valor de corte por curva ROC para detectar RVS (-) fue TGP > 22,5. En los pacientes seguidos por mas de un año la TGP promedio por debajo del valor normal (17 U/L) continuó asociada a PCR (-) mientras que en pacientes con PCR (+) de TGP fue de 39 U/L. En estos pacientes tratados por HVC, niveles por debajo de los aceptados como normales de TGP mostraron alta sensibilidad y especificidad para detectar RVS. Estos valores deberían tenerse en cuenta para la definición de pacientes con niveles de transaminasas normales.

P

¿POR QUÉ EL VIRUS C EN CRUZ DEL EJE?

MENGARELLI, S; CORREA, G; FARIAS, A; JURÍ, M; CUDOLA, A; GUINARD, S; FRIAS, M; FAY, F. HOSPITAL SAN ROQUE. DIVISIÒN VIROLOGÍA DE CÒRDOBA. CIBIC ROSARIO. ARGENTINA.

INTRODUCCION:Virus C (HCV) es un problema de salud pública mundial. R. Argentina sufre este flagelo y no se conoce con exactitud la infección de este virus, en población general. Córdoba no es la excepción, datos aislados de Cruz del Eje (ciudad del noroeste_Córdoba) HCV estaria circulando en alto porcentaje.

OBJETIVOS: Determinar seroprevalencia de HCVen poblacion general en Cruz del Eje. Realizar a los infectados la detección de PCRRNA del virus C y genotificación

MATERIAL y MÉTODOS: Se evaluaron sobre 35000 habitantes deLa Ciudad de Cruz del Eje(noroeste _Córdoba),1870 individuos en forma aleatoria por manzanas y todos los convivientes de esas casas,ambos sexos,12 a 80 años.El instrumento de recolección de datos:a)Consentimiento informado b)Datos epidemiológicos precodificados. Se realizó AntiVHC(ELISA). Muestra reactivas nuevo AntiVHC (otra marca comercial) y PCRRNA del virus C(cualitativo) y genotificación

Fue un estudio transersal, aleatorio simple

RESULTADOS:1870individuos rango de edad13a89 (X 47a),1169mujeres(62%) 701hombres(38%). AntiHCV no reactivos 1701(91%), AntiHCVreactivos 169 (9,03%) 102mujeres(60%), 67hombres(40%). 30 (18%) individuos se negaron a nueva extracción o no se los ubicó.

139 fueron83mujeres(60%),56hombres(40%), con resultados:108 (78%)AntiHCVreactivos(nueva muestra),28(20%)no reactivos y 3 indeterminados(2%).PCRRNA del virusC positivos 94 (87%), 62 mujeres (66%) y 32 hombres(34%), 14 PCRRNA del C no detectable, lo que se supone infección pasada.Al determinar alos 94 individuos genotificación(clasificación de Simmonds) se hallò: Tipo 1:8p(9%), 2 hombres (22%) y 6 mujeres(75%), Tipo 2 85p(90%) 30 hombres(35%) y 55mujeres (64%). Indeterminado1p(1%) era una mujer.

CONCLUSIONES: La ciudad de Cruz del Eje , noroeste de la Provincia de Córdoba presenta una prevalencia del 5,78%, que se hubiera incrementado a más del 6%, al considerar a los individuos que se negaron a la segunda extracción. Esta cifras son superiores a los otros estudios de población del país. El ge-

PO

DIABETES MELLITUS E RESISTÊNCIA A INSULINA DURANTE O TRATAMENTO COM INTERFERON ALFA 2A E RIBAVIRINA EM PACIENTES COM HEPATITE C

SCHINONI, M I; MELLO, V; OLIVEIRA, F; RIBEIRO, T; CODES, L; CUNHA, S; CRUZ, T; PARANA, R. FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. SALVADOR, BRASIL.

Introdução: Estudos têm demonstrado uma associação possível entre diabetes mellitus(DM) e a infecção pelo vírus da Hepatite C (VHC), porém os mecanismos patogênicos não estão completamente compreendidos. Foi postulado que o interferon poderia causar resistência à Insulina (RI) e deficiente liberação da mesma.Objetivos: Avaliar o evolução do DM e o seu comportamento durante o tratamento da hepatite C com Interferon alfa-2a e Ribavirina em pacientes obesos ou com sobrepeso, diabéticos e não diabéticos. Métodos: Avaliamos prospectivamente 33 pacientes com VHC e Índice de Massa Corpórea (IMC) >24. Dosagens de insulina, glicemia, foi utilizado o metodo do HOMA (Homeostase Model Assesment para medir resistência a Insulina), IMC, medida da circunferência abdominal e HCVRNA foram realizados no início do tratamento (S0), nas semanas 24 (S24) e 48 (S48), e 6 meses após seu término (S72).Os resultados foram analisados por testes paramétricos e não paramétricos. As variáveis contínuas foram descritas pela média +/-, desvio padrão e comparadas pelo teste de Mann-Whitney ou pelo teste t. Para avaliar a influência da terapêutica antiviral sobre as variáveis dependentes entre os respectivos momentos do estudo, foi usado o teste de Wilcoxon. As variáveis categóricas, expressas como proporção, foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado (com ou sem correção de Yates) ou teste exato de Fisher. Os dados foram analisados usando o programa estatístico SPSS o programa estatístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, ILV 9.0) e os resultados considerados significantes tinham probabilidade (p) do erro alfa (I) menor ou igual a e 5% (p<0,05). Resultados: Do total de pacientes avaliados 15 (45.5%) foram diabéticos tipo II e 18 foram não diabéticos.A media de idade foi de 53,79 +/-6.66anos, 66,7% eram masculinos, o IMC medio foi 31,09+/-1.95kg/m2 sendo 84,8% obesos. Obesidade visceral medida pela circunferencia abdominal esteve presente em 72,7 % dos individuos. Do grupo original 24 pacientes tinham genótipo 1, e 9 pacientes tinham genótipo viral 2 (3,0%) e genotipo 3 (24,3%) Do grupo total 84.8% dos pacientes negativaram o HCV RNA ao final do tratamento, mas apenas 42% obtiveram resposta virológica sustentada. Três pacientes diabéticos (20%) com genotipo 2 necessitaram insulina durante o tratamento. O HOMA e a glicose sérica em jejum foram mais baixos na semana 0 que nos outros momentos, mas significância estatística foi observada apenas nos pacientes não diabéticos. Níveis de insulina foram mais altos na semana 48 que ao início do tratamento nos pacientes diabéticos (p = 0,002). Em diabéticos, a glicemia em jejum foi maior na semana 4 do que 6 meses após a suspensão do medicamento (p<0,003). IMC e circunferência abdominal diminuíram após o início do tratamento em não diabéticos, mas voltaram a elevar após a suspensão da medicação.

CONCLUSÕES: O tratamento da hepatite C com interferon alfa e ribavirina podem induzir um aumento nos níveis de glicemia e insulina em pacientes obesos, provavelmente por piora na resistência à insulina ou intolerância à glicose. O tratamento para estes pacientes deve ser conduzido cuidadosamente sob risco de piora do DM e necessidade de uso de insulina. Pacientes obesos parecem recidivar frequentemente após a interrupção do tratamento.

PO

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR HCV EN RUFINO, SANTA FE RAMADAN, A; ROSSI, L; LURA, G; WEIDMANN, S; GIULIANO, R; BARBERIO, L; GARCIA CAMACHO, G; YENE, C; BENETTI, S; FAY, F. CLINICA MODELO RUFINO. LABORATORIO CIBIC. ROSARIO, ARGENTINA.

Introducción: Existen antecedentes en nuestro país de focos de elevada prevalencia de HCV (Villamil F, Abstract 1065, AASLD 2000; Bessone, Congreso AAEH 2005), sin embargo la situación epidemiológica aun sigue siendo desconocida en la mayoría de las provincias argentinas. Debido a la observación en consultorio de un gran número de casos de HCV en los últimos años provenientes de la localidad de Rufino, se decide la realización de un estudio epidemiológico en esa población.

Objetivo: Determinar la prevalencia de infección por HCV en la localidad de Rufino y evaluar los factores de riesgo asociados con la transmisión del virus.

Materiales y métodos:Se realizó una campaña de difusión acerca de los factores de riesgo de la infección por el HCV a través de la Clínica Modelo de dicha ciudad. Una vez consentido la participación en el estudio, todos los voluntarios completaron un cuestionario confidencial acerca de factores de riesgo potencialmente asociados con la transmisión del HCV. Se obtuvieron muestras de sangre de 452 voluntarios. En todas las muestras se realizó la detección de Ac. anti-HCV por ELISA (Abbott), y sobre las muestras reactivas se realizó la confirmación mediante detección de HCV-RNA por PCR (Cobas AmpliCor cualitativo). A los pacientes Elisa (+), PCR negativos se realizó Immunoblot (INNO-LIA HCV AbIII Update, Innogenetics). Sobre las muestras PCR positivas se realizó la determinación del genotipo de HCV (PCR-RFLP). Se calculó la razón de prevalencias (RP) con intervalos de confianza del 95% [:] para determinar el grado de asociación de cada uno de los factores de riesgo.

Resultados:La edad promedio de los voluntarios fue de 50,21+/-15,94 años (rango: 16-90).. Sobre 452 muestras analizadas 19 fueron anti-HCV reactivas, de las cuales fueron confirmadas 10 (9 PCR+ y 1 PCR-/LIA+) indicando una prevalencia poblacional de 2,2% [0,85;3,55%]. Hubo 9 muestras caracterizadas como falsos positivos de Elisa, todos HCV-RNA (-) y LIA (-) con un Rp de Elisa entre 1,2 y 2,4. La distribución hallada de genotipos de HCV fue: 1b 66,6% (n=6), y 2a 33,3% (n=3). El 70% (n=13) de los infectados correspondió a mujeres. La distribución por edad y sexos se muestra en la tabla 1. Únicamente 2 de los 10 infectados (20%) conocían su estado de portadores del HCV antes de participar del estudio.

Edad (años)	N pacientes	N pacientes	N mujeres	HCV (+)	Prevalencia general	Prevalencia Hombres	Prevalencia Mujeres
< 40	126	45	82	0	0	0	0
40 - 49	86	29	57	0	0	0	0
50 - 59	94	29	65	1	1,1 % (1/94)	0	1,5% (1/65)
60 - 69	98	29	69	9	9,2 % (9/98)	10,3% (3/29)	8,7% (6/69)
70 - 79	42	17	25	0	0	0	0
> 80	5	1	4	0	0	0	0

CONCLUSIONES: Se observó una prevalencia poblacional de 2,2% de infección por HCV en la localidad de Rufino, mayoritariamente debida a genotipo 1b. Esta prevalencia fue del 9,57% en el grupo de personas entre 60 y 69 años de edad, independiente del sexo del paciente. No existieron factores de riesgo epidemiológicos asociados en forma estadísticamente significativa en el grupo de los pacientes HCV (+) en comparación con los HCV (-).

PO

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR HCV EN RECEPTORES DE SANGRE DE LA CIUDAD DE ROSARIO PREVIA A 1993.

FAY, F; REGGIARDO, V; PAEZ, M; GARRINA, C; SPOLETTI, M; BENETTI, S; GARCIA CAMACHO, G; VOROBIOFF, J; BESSONE, F; FAY, O; TANNO, H. SERVICIO GASTROENTEROLOGÍA - UNR - CTSP - UNR - LABORATORIO CIBIC. ROSARIO, ARGENTINA.

La detección de anti-HCV en sangre y hemoderivados es obligatoria luego de la resolución ministerial 1077/1993. El riesgo de infección por HCV asociado a transfusiones de sangre y hemoderivados previas a esa fecha es superior a la de la población que no ha recibido transfusiones.

Objetivo: determinar la prevalencia de infección por HCV en personas receptoras de sangre y/o hemoderivados antes de 1993 de la ciudad de Rosario.

Materiales y métodos: Se realizó una convocatoria para la concurrencia voluntaria de personas que hubieran recibido transfusiones de sangre y hemoderivados antes de 1993. Los voluntarios, luego de consentir participar en el estudio, completaron una ficha epidemiológica.Se les realizó la detección de Anti-HCV. Si eran Anti-HCV (+) se detectó HCV-RNA (Roche AmpliCor). En los HCV-RNA(+), se definió el genotipo de HCV (RFLP). En los HCV-RNA(-), se confirmó el anticuerpo por LIA(Innogenetics).

Resultados: Concurrieron 1699 voluntarios,1326 (78%)mujeres y 373 (22%)hombres. 92 fueron Anti-HCV (+). De ellos, 67 fueron HCV-RNA (+). De los 25 pacientes, Anti-HCV (+), HCV-RNA (-), 18 fueron confirmados por LIA y 7 fueron LIA negativos (falsos (+) de Elisa). Descartados los falsos (+) de Elisa, la prevalencia de infección por HCV fue del 5,1% (85/1699). De los 85 pacientes infectados, 36 son hombres y 49 son mujeres. Prevalencia por sexo: Hombres: 9,6% (36/373). Mujeres 3,7% (49/1326). Edad promedio: Infectados 50 ± 12,7 años; no infectados: 48 ± 16,8 años). De los 67 pacientes HCV-RNA (+), 29 eran hombres y 38 mujeres. La prevalencia de replicación entre los Anti-HCV (+) fue del 80,5% (29/36) en los hombres y 77,5% (38/49) en las mujeres. Se genotipificaron 60/67 pacientes HCV-RNA (+). Genotipo 1:Total = 26(43,3%), 15 hombres y 11 mujeres. Genotipo 2:Total = 26(43,3%), 6 hombres, 20 mujeres. Genotipo 3:Total: 8(13,4%), 5 hombres y 3 mujeres. Número de transfusiones: En no infectados: única (67%), 2 a 5 (28%), 5 (5,3%). En infectados: única (69%), 2 a 5 (20%), 5 (10,6%). Porcentaje de infección relacionado con fecha de transfusión: en los años 50: 0%, en los 60: 1,8%, en los 70 es 6,67%, en los 80 es 4,53% y entre 1990 y 1993 es 6,01%. CONCLUSIONES: La prevalencia de infección por HCV fue 5,1%. La misma fue significativamente mayor en hombres transfundidos(9,6%) que en mujeres(3,7%) (p=0,0001). La presencia de HCV-RNA (+) fue independiente del sexo (80,5% hombres, 77,5% en mujeres)(p=0,95). El genotipo 1 fue mas prevalente en hombres (57,7%) e el 2 en mujeres (58,8%). Existen diferencias significativas en la distribución de los 3 genotipos entre los diferentes sexos (p=0,021). Si bien la posibilidad de infección es una variable independiente del número de transfusiones (estratificada en 3 niveles: 1 transfusión, de 2 a 5 y más de 5 transfusiones) (p=0,051), los pacientes con más de 5 transfusiones mostraron un factor de riesgo de 2,1 con relación a aquellos que sufrieron < 5 transfusiones. Los factores de riesgo asociados estadísticamente con la infección por HCV fueron en orden creciente de jerarquía: usuarios de drogas endovenosas (RP: 6,7 [1,3;33,7]), usuarios de drogas no endovenosas (RP: 4,2 [1,4;12,51]); personas que conviven con personas HCV (+)(RP: 3,7 [2,0;6,9]); tatuajes (RP: 3,5 [1,6;7,7]); múltiples parejas (RP: 2,7 [1,3;5,8]).La edad promedio de los infectados no difiere significativamente de la de los no infectados (p=0,28). No existió relación estadística significativa entre infección por HCV y acupuntura, ser personal sanitario, haber recibido hemodiálisis y haber tenido al menos una cirugía.

P

SOROPREVALÊNCIA DE HEPATITE C EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE E NOS PROFISIONAIS DE SAÚDE DAS UNIDADES DE HEMODIÁLISE.

PENIDIO, J; TEIXEIRA CAIAFFA, W; BASSETTISOARES, E; PINTO OLIVEIRA, M; TEIXEIRA, R. UFMG. BELO HORIZONTE, BRASIL.

Introdução: A hepatite C constitui sério problema de saúde pública mundial. Pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise (HD) apresentam maior risco de adquirir o vírus da hepatite C (HCV) em razão da maior exposição ao sangue e derivados e à transmissão nosocomial. A despeito da redução da soroprevalência de HCV nos últimos anos, observa-se que a prevalência da hepatite C neste grupo específico é cerca de 10 vezes superior à da população geral.

Objetivos: Investigar a soroprevalência anual da hepatite C em portadores de IRC em HD e nos profissionais de saúde (PS) das unidades prestadoras de serviço de HD (UPS) de Minas Gerais (Brasil), correlacionar a soroprevalência de HCV com o tempo de tratamento em HD, correlacionar a soroprevalência de HCV com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) municipal e regional e descrever a estrutura das UPS de MG de acordo com a Portaria 2042 do Ministério da Saúde (MS) do Brasil.

Métodos: Analisaram-se os registros epidemiológicos e sorológicos de pacientes em HD de 66 UPS (95%) e de PS de 14 UPS do Estado de MG.

Resultados: Entre janeiro e dezembro de 2003, 6849 e 7636 pacientes estavam em HD, respectivamente, nas 66 UPS do Estado de MG. Houve predomínio do sexo masculino (56,2%) e da faixa etária entre 41-60 anos. As principais causas da IRC foram: hipertensão arterial (30%), glomerulonefrite crônica (24%) e nefropatia diabética (20%). A soroprevalência média de HCV foi 13±9,5%. A soroprevalência trimestral foi inferior a 20%, 15% e 10% em 75%, 50% e 40% das UPS, respectivamente. 20% das UPS apresentaram baixa (< 5%) soroprevalência, 42% média (5 a 15%) soroprevalência e 37,5% alta (> 15%) soroprevalência. Não houve correlação entre a soroprevalência de HCV e o IDH municipal (r=0,059; p=0,70) ou regional (r=0,42; p=0,174). Não obstante, observou-se maior soroprevalência em regiões de maior IDH. A soroprevalência média mensal de HCV nas 12 UPS do município de Belo Horizonte foi 12% (mínima de 3,0% e máxima de 22,4%). Houve associação positiva entre a soroprevalência de HCV e tempo de HD em pacientes em HD no município de BH (p<0,05). A soroprevalência de HCV foi investigada em 387 PS (29%) de 14 UPS (19%) do Estado de MG. O tempo médio de trabalho dos PS soropositivos foi 15,6 anos. A soroprevalência global de HCV foi 0,8% e 1,3% entre aqueles com tempo de atividade profissional menor ou maior que 10 anos. Houve associação positiva entre a soropositividade anti-HCV entre os PS e tempo de atividade em HD > 10 anos.

CONCLUSÕES: A soroprevalência de HCV nos pacientes em HD em MG é mais elevada que na população geral e semelhante às taxas observadas em países europeus e nos Estados Unidos da América. A soroprevalência de HCV é variável entre as UPS de um mesmo município e entre as UPS de diferentes regiões do estado de MG. Não se observou aumento trimestral da soroprevalência de HCV nas UPS. O tempo em HD esteve associado à maior soroprevalência de HCV. A presença de pacientes em HD antes de 1992 não UPS favorece a maior prevalência da hepatite C, nestas unidades. A soroprevalência

P

DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL AVANÇADA EM HEMODIÁLISE: QUAL A MELHOR ESTRATÉGIA?

OLIVEIRA P, M; DEL CASTILHO, D; PERONE, C; BRANDAO ACS, R; ESPINDOLA O, T; CAMBRAIA D, R; BASSETTI SOARES, E; TEIXEIRA, R. AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS/INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA/HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG. NUPAD - NÚCLEO DE APOIO EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG. FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ. BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL.

INTRODUÇÃO: Os pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise (HD) apresentam maior risco de adquirirem o vírus da hepatite C (HCV) quando comparados à população geral em razão de múltiplas exposições ao sangue e dos riscos de transmissão nosocomial. Contudo, o diagnóstico da hepatite C nesta população é problemático. Os sintomas são inespecíficos e a ALT é normal na maioria dos casos de hepatite C aguda. Investigações recentes revelam que o teste de triagem sorológico anti-HCV (EIA, 3ª. geração) resulta em falso-negativo entre 0,8% a 11% daqueles com viremia confirmada por PCR, podendo permanecer negativo até 12 semanas após adquirida a infecção.

OBJETIVOS: Determinar a acurácia diagnóstica dos métodos de diagnóstico da hepatite C em pacientes portadores de IRC em HD.

PACIENTES E MÉTODOS: 500 pacientes portadores de IRC em HD de Belo Horizonte com testes históricos anti-HCV negativos por um período retrospectivo de três meses foram incluídos na investigação. 263 (57,8%) eram masculinos, média de idade 50 anos (±15). Critérios de exclusão foram co-infecção com o HBV, HIV, transplante renal ou diálise peritoneal. Testes HCV RNA qualitativos (AMPLICOR Roche 2,0, limite inferior de detecção 50 UI/mL) foram realizados em 500 amostras de sangue periférico de todos os pacientes incluídos e, em seguida, eles foram avaliados prospectivamente por três meses com resultados de ALT e anti-HCV mensais.

RESULTADOS: O tempo médio de HD foi de 48,8 meses (± 41,2 meses). Durante o período de seguimento prospectivo de três meses, 460 (92%) pacientes evoluíram com ALT normal e 499/500 (99,8%) tiveram resultados de anti-HCV e HCV RNA negativos. Um paciente (0,2%) apresentou HCV RNA positivo, ALT normal e anti-HCV falso-negativo até o quarto mês após a detecção da viremia.

DISCUSSÃO: A despeito da baixa incidência de hepatite C nas unidades de hemodiálise investigadas, esta investigação demonstrou que o anti-HCV (EIA, 3ª. geração) e a ALT não detectaram precocemente a hepatite C aguda em paciente com viremia confirmada por PCR. Este fato pode ser atribuído à diminuição da resposta imune humoral associada à uremia ou à fase de 'janela imunológica' que antecede a soroconversão. A ocorrência de casos semelhantes poderá ser um dos fatores para explicar a maior prevalência de hepatite C em portadores de IRC em HD. Por outro lado, o teste de detecção da viremia, o PCR, a despeito da vantagem de detecção viral precoce, é de alto custo e, portanto, de difícil aplicação como teste de rotina nas unidades de diálise. Contudo, é fundamental que as medidas universais de controle de transmissão da hepatite C sejam rigorosamente seguidas nestas unidades. Também deve-se realizar uma análise crítica do intervalo semestral de realização do teste de triagem anti-HCV em pacientes portadores de IRC em HD. Assim, sugere-se o intervalo de 12 semanas para a realização de anti-HCV como medida profilática da prevenção da transmissão da hepatite C neste grupo particular de pacientes.

Apoio: FAPEMIG/SES-MG/CNPq - Brasil.

P

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM INTERFERON PEGUILADO E RIBAVIRINA.

AMEDEE PERET, L; GUEDES M, A; COSTA B, E; BASSETTI SOARES, E; TEIXEIRA, R. SERVIÇO DE DERMATOLOGIA- INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL.

INTRODUÇÃO: O tratamento atual da hepatite C baseia-se no uso do interferon alfa associado a ribavirina. Embora a introdução mais recente da forma peguilada do interferon alfa (Peg-IFN alfa) tenha melhorado a resposta terapêutica, a eficácia do tratamento permanece baixa. Soma-se a isso a alta incidência de complicações associadas ao uso dessas drogas. Alterações dermatológicas como alopecia, dermatite, prurido e reações nos locais das aplicações subcutâneas do interferon, entre outras, têm sido associadas ao tratamento da hepatite C.

OBJETIVO: Investigar a incidência e a associação entre o aparecimento de manifestações dermatológicas e o tratamento da hepatite C com Peg-IFN alfa e ribavirina. Avaliar a influência de outras variáveis virais e do hospedeiro no aparecimento das alterações dermatológicas, incluindo sexo, idade, atopia, genótipo viral, estágio de fibrose hepática, tipo de Peg-IFN alfa (2a ou 2b) e tratamento prévio da hepatite C.

PACIENTES E MÉTODOS: 46 pacientes com indicação de tratamento da hepatite C, conforme protocolos do Ambulatório de Hepatites Virais/IAG/HC/UFMG, foram prospectivamente incluídos na investigação entre 2004 e 2005. Todos os pacientes foram submetidos a exame dermatológico antes de iniciar o tratamento para hepatite C e durante 24 semanas a partir da sua introdução.

RESULTADOS: As principais alterações observadas durante o tratamento foram xerose cutânea (95,7% dos casos), xerostomia (79,1%), queda dos cabelos (65,9%), icitiose (50%) e prurido (47,8%). Houve aumento estatisticamente significativo na ocorrência dessas variáveis após a introdução do tratamento. Eritema e placas eritematosas nos locais das aplicações do Peg-IFN alfa foram comuns (76,1% dos casos). Reações de fotossensibilidade ocorreram em menor frequência (17,4%). Houve associação entre o aparecimento de xerostomia e de fotossensibilidade em pacientes com idades mais avançadas. 35/46 (76%) pacientes apresentaram xerostomia associada à mediana de idade superior a 55 anos (p=0.012), enquanto a fotossensibilidade foi notada em 8/46 (17%) pacientes tendo sido associada à mediana de idade superior a 58 anos (p=0.019). Eritema e placas nos locais de aplicação foram significativamente mais associadas ao tratamento com o Peg-INF alfa 2b (p=0.014). Não houve diferença no aparecimento das lesões dermatológicas entre pacientes submetidos a tratamento primário ou ao retreamento da hepatite C.

CONCLUSÕES: O tratamento da hepatite C crônica está associado ao aparecimento de alterações dermatológicas, especialmente xerostomia, prurido e queda dos cabelos. Xerose cutânea, icitiose e fotossensibilidade também podem ocorrer. Eritema e placas nos locais das aplicações do IFN são comuns e podem ser mais frequentes durante o trata-

PO

ASPECTOS FENOTÍPICOS CELULARES DA IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA EM PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA

BASSETTI SOARES, E; ESPINDOLA O, T; BARBOSA VBD, K; MARTINS FILHO A, O; TEIXEIRA, R. AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS DO INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA HC/UFMG.CENTRO DE PESQUISAS RENÉ RACHOU- FIOCRUZ, BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL.

INTRODUÇÃO: A resposta imune do hospedeiro é fator decisivo na patogênese da hepatite C crônica e constitui importante investigação na atualidade. Pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise (HD) apresentam distúrbios da função imune e evolução mais lenta da fibrose hepática.

OBJETIVOS: Investigar os diversos aspectos da resposta imune inata e adquirida em portadores de hepatite C crônica com função renal preservada e com IRC em HD.

MÉTODOS: A frequência de populações e subpopulações de leucócitos do sangue periférico, a expressão de moléculas de ativação e co-estimuladoras, o potencial migratório e a correlação entre a população de linfócitos T foram analisadas por citometria de fluxo. Três grupos foram comparados: portadores de hepatite C crônica (grupo HCV, n=32), portadores de hepatite C e IRC em HD (grupo IRC, n=9) e controles não infectados (grupo NI, n=14). Os resultados foram comparados através do teste de Kruskal-Wallis (variáveis quantitativas), pós-teste de Dunn, teste exato de Fisher e pela correlação de Pearson (p<0.05).

RESULTADOS: As frequências de linfócitos T CD4+ e T CD8+ ativados (HLA-DR+) e da fração de linfócitos T CD4+ CD28- foram superiores nos grupos HCV e IRC comparados ao grupo NI. A expressão de CD18 em eosinófilos, monócitos, neutrófilos e linfócitos T CD4+ e CD8+ foi menor nos grupos HCV e IRC em relação ao grupo NI, bem como CD62L em neutrófilos, mas não em eosinófilos e linfócitos. Fração inferior de monócitos CD62L+ foi observada somente no grupo IRC. Houve correlação positiva entre a frequência de linfócitos T CD8+HLA-DR+ e CD4+HLA-DR+ nos grupos HCV e IRC. No grupo HCV observou-se correlação direta entre CD8+HLA-DR+ e NK, reforçando a hipótese de maior dano tissular nesses indivíduos, junto com a correlação inversa entre HLA DR+ e a expressão de CD62L+ em linfócitos T CD4 e CD8, um marcador fenotípico de ativação contínua e persistente, que não foi observado no grupo IRC.

CONCLUSÕES: A análise de marcadores fenotípicos envolvidos em eventos de ativação, co-estimulação e migração celular identificou um perfil imune de caráter inflamatório misto na infecção crônica pelo vírus C, com componentes da imunidade inata e adaptativa. A despeito da ausência de diferenças na frequência de populações e subpopulações majoritárias de leucócitos do sangue periférico, observaram-se características fenotípicas distintas entre os grupos HCV e IRC, o que poderá contribuir para a maior compreensão das diferenças imunopatogênicas observadas em grupos distintos de portadores de hepatite C.

Apoio: FAPEMIG / CNPq / Brasil.

P

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DOS ANTÍGENOS LEUCOCITÁRIOS HUMANOS HLA-DRB1 E DQB1 E A HEPATITE C CRÔNICA

CANGUSSU , L; GERBASE, M; CAMPOS E, F; RAMPIM G, F; CABRAL, R; SILVA H, L; SOUZA C, F; BRANDAO ACS, R; SIMOES S, C; TEIXEIRA, R. AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS, INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, BRASIL. INSTITUTO DE IMUNOGENÉTICA E SETOR DE NEFROLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO, SP, BRASIL.

Introdução: A hepatite C crônica representa, na atualidade, uma das principais causas de cirrose. Fatores do hospedeiro têm sido considerados mais importantes do que os virais na patogenia da doença. Em razão da importante implicação do sistema imune na evolução da infecção pelo HCV, têm-se investigado os efeitos dos polimorfismos dos antígenos leucocitários humanos (HLA) na evolução da doença.

Objetivos: Investigar a associação entre a hepatite C crônica e os alelos HLA-DRB1 e DQB1. Verificar os fatores virais e do hospedeiro que têm influência na evolução da fibrose hepática. Pacientes e Métodos: 99 pacientes adultos caucasianos com diagnóstico de hepatite C crônica foram incluídos na investigação (grupo HCV). Os critérios de exclusão foram as co-infecções com o HIV e/ou HBV, doenças auto-imunes e alcoolismo. 103 indivíduos pré-doadores não infectados constituíram o grupo controle. Os grupos foram pareados por sexo e idade. 48/99 (48,5%) eram masculinos, média de idade 51,5 ± 12 anos, tempo médio de infecção pelo HCV de 26,1± 11 anos. 50/99 (50,5%) apresentavam fibrose avançada ou cirrose (METAVIR F3-F4). Especificidades sorológicas HLA-DRB1 (DRB1*1-16) e alelos DRB1*11 e DQB1* foram determinadas pela técnica de PCR-SSP (One Lambda) nos dois grupos. As seguintes variáveis foram incluídas na análise: o alelo DRB1*11, o tempo de infecção, o gênero, o índice de massa corpórea, a idade, a forma de aquisição do HCV, os genótipos virais, a ferritina sérica, o grau de inflamação (Metavir A0-A3), e a presença de diabetes melito. Variáveis com p<0.25 foram incluídas na análise de regressão logística múltipla e considerou-se o nível de significância de p<0.05.

Resultados: As frequências fenotípicas (Ff) do HLA DRB1*11 foram 11,1% e 21,4% nos grupos HCV e controle, respectivamente (p=0,037, OR:046). As Ff foram semelhantes entre os pacientes com cirrose (Ff:10,0%, n= 50/99, 50,5%) e sem cirrose (Ff:12,2%, n= 49, 49,5%). A frequência do alelo DQB1*0501 foi significativamente maior no grupo HCV do que no grupo controle (34,4% vs 20,4%; p=0,04, Fisher). A despeito das frequências menores dos alelos DRB1*1101 (7,1% vs 12,6%) e *1104 (4% vs 7,8%) entre os grupos HCV e controle, não houve significado estatístico. A análise de regressão logística simples mostrou significância estatística para idade avançada (p=0,001), genótipo 1 (p= 0,001), ALT = 2 x LSN (p=0,003), diabetes melito (p=0,016) e grau de atividade (p=0,001). Na regressão logística múltipla, o HLA-DRB1*11 não foi fator preditivo de fibrose avançada. Foram estatisticamente significativos o genótipo 1 (p=0,005), a idade do paciente à inclusão no estudo (p=0,002) e ALT = 2 x LSN (p=0,013).

CONCLUSÕES: Os alelos HLA-DRB1*1101 e *1104 foram mais frequentes no grupo HCV. Não obstante, não se comprovou a influência dos alelos HLA- DRB1*11 e DQB1*0501 na evolução da fibrose hepática. Este fato pode ser atribuído ao tamanho da amostra. Os fatores do hospedeiro influenciaram na evolução da fibrose hepática. Investigações com maior número de pacientes poderão contribuir para a maior compreensão da influência dos alelos HLA e a identificação de outros

P

PREVALÊNCIA DE SOROLOGIA POSITIVA PARA A HEPATITE C E DE FATORES DE RISCO PARA HEPATITES VIRAIS EM CIRURGIÕES DENTISTAS

RESENDE, VLS; PORDEUS A, I; VAZ DE MELLO, R; TEIXEIRA, R. FACULDADE DE ODONTOLOGIA E INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA DE MINAS GERAIS - BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL.

FUNDAMENTOS: Os cirurgiões dentistas são permanentemente expostos a diversos riscos de contaminação por agentes infecciosos, incluindo o vírus da hepatite C. Não obstante, são escassos, na literatura, investigações a este respeito no Brasil. Portanto, esta investigação visa determinar a prevalência da soropositividade para a hepatite C e dos fatores de risco para a aquisição do HCV entre os cirurgiões-dentistas em Belo Horizonte.

MÉTODOS: 7.000 dentistas são inscritos no Conselho Regional de Odontologia de Minas Gerais. Em Belo Horizonte, 1302 profissionais participaram desta pesquisa após concordância escrita. 491 (32%) eram homens e 811 (68%) mulheres. O estudo consistiu em investigar os fatores de risco profissionais e pessoais incluindo o número de acidentes com instrumentos perfuro-cortantes durante a vida profissional, o estado vacinal contra hepatite B, a adoção de normas de precaução padrão para o controle de infecção cruzada e a proteção na prática sexual. Amostras de sangue periférico foram colhidas para a realização do teste anti-HCV (Elisa III) de todos os participantes.

RESULTADOS: 1106 (85%) dentistas relataram pelo menos um episódio de acidente perfuro-cortante durante a prática profissional. 352 (27%) profissionais masculinos e 221 (17%) mulheres declaram a prática sexual sem proteção com parceiros não fixos (p=0,001). 963 (74%) dentistas relataram vacinação prévia contra hepatite B com o esquema de três doses. 12/1302 (0.9%) apresentaram anti-HCV positivo. Não houve associação entre o número de acidentes perfuro-cortantes e o tempo de exercício profissional (Kruskal-Wallis p=0.9), o gênero (p=0.72) e a especialidade cirúrgica e não cirúrgica (p=0.51).

CONCLUSÕES: A prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C entre cirurgiões-dentistas em Belo Horizonte é semelhante à relatada para a população mundial. Não obstante, o alto índice de fatores de riscos de contaminação nesta população é preocupante e requer maiores investigações e divulgações entre estes profissionais.

Apoio: CNPq, FAPEMIG/BRASIL

P

CIRCULACIÓN DEL VIRUS EN LA PROVINCIA DE CORDOBA MENGARELLI, S; KOHN, J; CORREA, G; FARIAS, A; AME, C; CARNEVALE, J; MENDOZA, C; CUDOLA, A; JURI, M; GUINARD, S; FRIAS, M; FAY, F. HOSPITAL SAN ROQUE. HOSPITAL CORDOBA. DE NIÑOS DE LA SANTÍSIMA TRINIDAD. PASTERUR DE VILLA MARÍA. SAN ANTONIO DE PADUA RÍO CUARTO. CORDOBA. CIBIC ROSARIO. ARGENTINA.

INTRODUCCIÓN:En la Argentina se estima la infección por el virus C(HCV) datos de bancos de sangre entre 0,5 a 1%. Parecen existir diferencias regionales en la circulación del HCV, así como distribución diferentes de los genotipos en nuestro país. Este hecho aún no demostrable, ya que no hay suficientes estudios de población general

OBJETIVOS:Determinar la seroprevalencia de HCV en adultos y niños en la Provincia de Córdoba por autoconvocatoria.Confirmar la detección del virus C con PCRRNA (Reacción de la cadena de la polimerasa cualitativa)y el genotipo(clasificación de SIMMONDS) prevalente. Evaluar las modificaciones de las transaminasas según los genotipos

MATERIAL Y MÉTODOS:Se realizó una autoconvocatoria a individuos de 0 a 80 años,de ambos sexos, en cinco centros asistenciales de Córdoba:tres área capital:H.San Roque, H.Córdoba, H.Niños y dos del interior: H.Pasteur Villa María y H.Río Cuarto. Los datos se reportaron con:a)Consentimiento informado b)Cuestionario de datos epidemiológicos precodificados. Se extrajeron dos muestras de sangre a cada individuo para.1)Determinar AntiVHC(EIA). 2)Los resultados reactivos nuevo AntiVHC, con otra marca comercial, PCRRNA del virus C(cualitativo), determinación del Genotipo según clasificación de Simmonds y dosaje de transaminasas (AST/ALT) con valor alterado superior a 30UI. Fue un estudio observacional-analitico, de corte transversal

RESULTADOS:Se evaluaron 1912 individuos, San Roque=563p,Córdoba=255p,Niños=313p, Pasteur_Villa María=420p y Río Cuarto361p,con rango de edad 6 a 77 años(X=53a).123 reactivos AntiVHC (6,43%): San Roque:34p(1,77%),Córdoba:11p(0,57%),Niños:6p(0,31%), Villa María:52p(2,71%) y Río Cuarto:20p(1,04%). Con la segunda muestra de AntiVHC, resultaron reactivos 96p (5,02%): San Roque:25p(1,30%),Córdoba:8p(0,41%), Niños:2p(0,10%), Villa María:47p(2,45%) y Río Cuarto:14p(0,73%). PCRRNA del virus C=n82p(4,28%) se discriminó: San Roque=23p(1,20%), Córdoba=6p(0,31%), Niños=1(0,05%), Villa María=42p(2,19%) Río Cuarto=10p(0,52%). PCRRNA negativos =14p(0,73%)

Genotipo prevalentes: Tipo 1=25p(55%), Tipo 2=51p(62,2%), Tipo 3=4p (4,9%) e indeterminado2 (2,4%). Dosaje de transaminasasaumentados genotipo tipo1=16p(64%),tipo2=29p(57%), Tipo3 =2p(50%), indeterminado sin alteración

Hospital	AntiVHC(1a.muestra)
San Roque	
Córdoba	
Niños	
Pasteur_Villa María	
Río Cuarto	

CONCLUSIONES: El virus C en la Provincia de Córdoba parecería tener una prevalencia 5,%, porcentaje que se podría extrapolar a la población general. Sin embargo llamó la atención la prevalencia superior en Villa María, hecho coincidente con los datos que se tiene de banco de sangre de esa ciudad

El Genotipo 2 es el que circula , sin duda, en la Provincia de Córdoba, demostrado ya en otra ciudad,del interior de esta provincia.

P

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS ALELOS HLA-DRB1 E DQB1 E A INFECÇÃO PELO VÍRUS C DA HEPATITE

CANGUSSU, L; GERBASE, M; CAMPOS, E; RAMPIM, G; SOUZA, F; TEIXEIRA, R. AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS, INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS,BELO HORIZONTE, BRASIL.

INTRODUÇÃO: A hepatite C crônica (HCCr) representa uma das principais causas de fibrose hepática e cirrose e, consequente carcinoma hepatocelular e transplante hepático.Fatores do hospedeiro têm sido considerados mais importantes do que os virais na patogenia da doença.Em razão da importante implicação do sistema imune na evolução da infecção pelo vírus HCV, têm-se investigado os efeitos dos polimorfismos dos antígenos leucocitários humanos (HLA) na evolução da HCCr. OBJETIVOS: Investigar a associação entre a HCCr e os locus DRB1 e DQB1. Verificar a influência de variáveis que possam ser preditivas de fibrose hepática. PACIENTES E MÉTODOS: 99 pacientes adultos brancos com diagnóstico de HCCr (anti-HCV positivo, HCV-RNA positivo, biópsia hepática) foram incluídos no estudo (grupo HCV). Critérios de exclusão foram a co-infecção HIV e HBV, doenças auto-imunes e alcoolismo. 103 indivíduos brancos pré-doadores de órgãos não infectados constituíram o grupo controle. Os grupos foram pareados por sexo e idade. 48/99 (48,5%) eram masculinos, média de idade 51,5 ± 12 anos, tempo médio de infecção pelo HCV de 26,1 ± 11 anos. À biópsia hepática 50/99 (50,5%) apresentavam METAVIR F3-F4. Especificidades sorológicas HLA-DRB1 (DRB1*1-16) e alelos DRB1*11 e DQB1* foram determinadas pela técnica de PCR-SSP e foram comparadas entre os dois grupos. Em uma segunda etapa foi realizada análise de regressão logística simples (RLS) para verificar a influência de variáveis sobre a mudança de um estágio de fibrose para outro, de F0 a F4. Foram incluídos na análise: DRB1*11, tempo de doença, gênero, índice de massa corpórea (IMC), tempo de aquisição do HCV, forma de aquisição do HCV, genótipo 1, 3 e outros, Ferritina, grau (AO-A3 METAVIR), idade à ocasião de aquisição do vírus, diabetes mellitus (DM), ALT >=2 x o limite superior do normal (LSN) e considerado significativo p< 0,05. Após obtenção dos resultados da RLS, foi realizada análise de regressão logística múltipla (RLM) para as diferentes variáveis cujo p era < 0,25, e, após análise considerado nível de significância de p< 0,05.RESULTADOS:As frequências fenotípicas (Ff) do HLA DRB1*11 foram 11,1% e 21,4%, nos grupos HCV e controle, respectivamente (p=0,037, OR=0,46). As Ff foram semelhantes entre os pacientes com cirrose (Ff:10,8%, n=50/99, 50,5%) e sem cirrose (Ff:12,2%, n=49, 49,5%).A frequência de DQB1*0501 foi significativamente maior em pacientes do que em controles (34,4% x 20,4% ; p=0,04) Teste de Fisher. A despeito da observação de frequências menores de DRB1*1101(7,1% x 12,6%) e *1104 (4%x 7,8%) entre os grupos HCV e controle, não foi significativa. A RLS mostrou significância estatística para idade maior do paciente no estudo (p=0,001), grau METAVIR (p=0,001), genótipo 1 (p=0,001), ALT (p=0,003), DM (P=0,016).A análise RLM mostrou que o HLA-DRB1*11 não foi fator preditivo de fibrose. Foram significativos: genótipo 1(p=0,005), idade do paciente no estudo (p=0,002) e ALT (p=0,013).

CONCLUSÕES: É possível que a ausência de significância estatística dos alelos DRB1*1101 e *1104 sobre a fibrose tenha ocorrido devido ao n pequeno em cada grupo de alelos, assim como para o alelo DQB1*0501.O grau METAVIR teve impacto sobre a fibrose, mostrando que não significa apenas atividade inflamatória. Os fatores do hospedeiro foram importantes na evolução da fibrose hepática nessa casuística, e novos estudos com n maiores deverão ser conduzidos no sentido de melhor esclarecer a participação dos alelos HLA na evolução da HCCr no sentido de estabelecer prognóstico com relação a evolução dessa doença. Financiada pela FAPEMIG/CNPq/Brasil.

PO

FACTORES PREDICTORES DE FIBROSIS AVANZADA Y CIRROSIS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C: INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS

LOAEZA DEL CASTILLO, A M; SANCHEZ OSORIO, M; SANCHEZ AVILA, F; CASTRO NARRO, G; GARCIA LEYVA, J; MEIXHUEIRO DAZA, A; VARGAS VORACKOVA, F; URIBE ESQUIVEL, M. INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION “SALVADOR ZUBIRAN”. CUERNAVACA, MÉXICO.

Antecedentes: La progresión de la fibrosis hepática (FH) en pacientes con hepatitis crónica C (HCC) sigue un curso variable por lo que se ha intentado definir a los factores de riesgo para fibrosis avanzada. La diabetes (DM), obesidad e hipertrigliceridemia se asocian a enfermedad hepática grasa no alcohólica, en la HCC estas alteraciones metabólicas podrían sumarse al daño inducido por el virus de hepatitis C (VHC).

Objetivo: Identificar factores predictores de fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con HCC.

Método: Se incluyeron pacientes consecutivos con HCC con RNA-VHC detectable en suero y con una biopsia hepática previa al tratamiento antiviral. El grado de fibrosis y actividad inflamatoria se evaluaron con la escala METAVIR. Se investigó la asociación con fibrosis avanzada (F >= 2) y cirrosis (F4) de las siguientes variables: género, edad de contagio (en pacientes con fecha conocida de hemotransfusión), alanina-aminotransferasa (ALT) elevada o persistentemente normal (ALT dentro del rango normal en 3 determinaciones separadas en 6 meses), DM, intolerancia a la glucosa (IG), hipertrigliceridemia, síndrome metabólico (obesidad, DM/IG, hipertrigliceridemia), sobrepeso (IMC > 25 < 30 kg/m2) y obesidad (IMC >= 30 kg/m2). Para el análisis estadístico se utilizó regresión logística.

Resultados: Se estudiaron 159 pacientes con edad promedio de 49.34 +/- 12.37 años, 95 (60%) del género femenino. Ciento diez y siete (74%) pacientes tuvieron ALT elevada y 42 (26 %) ALT persistentemente normal. La mediana de RNA-VHC fue 518 000 UI/ml (8000 - 11 100 000), el 80% de los pacientes con VHC-genotipo 1, 15% genotipo 2, 4 % genotipo 3 y 1% genotipo 5. La mediana de glucemia, colesterol total, HDL y LDL fueron 94 mg/dl (67 - 347), 159 mg/dl (39 - 254), 39 mg/dl (12 - 83) y 92 mg/dl (20 - 172) respectivamente. El 20% de los pacientes (n=32) eran diabéticos, el 6% (n= 9) con IG, 15 % (n=24) con hipertrigliceridemia y 16% (n=26) con hipercolesterolemia. La mediana de IMC fue de 27 kg/m2 (17.5 - 40.8), el 47 % (n=75) de los casos tuvieron sobrepeso y obesidad el 25% (n=40). El 21% (n=34) de los casos tuvo síndrome metabólico. Los estadíos de FH fueron: F0 19% (n=30), F1 30% (n=48), F2 14% (n=23), F3 13% (n=21) y F4 23% (n=37), 81 (51%) pacientes tuvieron fibrosis avanzada. La DM es un predictor de fibrosis avanzada (RM=3.47,IC 95%; 1.39 - 8.67, P=0.008) y de cirrosis (RM=2.9, IC 95 %; 1.13 - 7.42, P=0.03). La ALT elevada es un predictor de cirrosis (RM=3.82, IC 95 %; 1.26 - 11.56, P=0.01) y la presencia de actividad inflamatoria moderada-grave en la biopsia se asocia con fibrosis avanzada (RM=2.5,IC 95%; 1.26 - 5, P= 0.009).

CONCLUSIONES: La ALT elevada es un predictor de cirrosis en pacientes con HCH. En pacientes con HCC se encontró prevalencia alta de diabetes, sobrepeso, obesidad, síndro-

O

VARIAÇÕES NAS REGIÕES 5’ NÃO TRADUZIDA E NA PROTEÍNA NÃO ESTRUTURAL NS5A DO HCV EM PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA

ARAÚJO MG, F; TEIXEIRA, R; OLIVEIRA C, G. LABORATÓRIO DE PARASITOLOGIA CELULAR E MOLECULAR-CENTRO DE PESQUISA RENÉ-RACHOU/FIOCRUZ, BELO HORIZONTE-MIG BRASIL. AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS/INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA/HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG. NUPAD/FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG. BELO HORIZONTE, BRASIL.

INTRODUÇÃO: A hepatite C é um dos principais problemas mundiais de saúde pública. Somam-se 200 milhões de portadores do vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo. O HCV é constituído de cadeia simples de RNA e genoma positivo com 9500 nucleotídeos. Sua principal janela de leitura aberta (ORF) codifica uma poliproteína de aproximadamente 3010-3037 aminoácidos processada por proteases celulares e virais para produzir proteínas estruturais e não estruturais. A região 5' não-traduzida (UTR) é conservada em diversos isolados de HCV. Há evidências de um sítio de entrada ribossomal interno (IRES) que permite a tradução cap-independente do RNA viral nesta região. A proteína NS5A é multifuncional e interfere na proteína quinase dependente-RNA dupla fita (PKR), uma proteína celular induzida pelo IFN com importantes propriedades antivirais. As modificações na estrutura secundária de regiões virais específicas podem interferir na produção das proteínas virais e influenciar na replicação viral.

OBJETIVO: Determinar o nível de variabilidade genética da região 5' UTR e NS5A do HCV de 33 portadores crônicos da infecção pelo HCV.

PACIENTES E MÉTODOS: 140?l de soro foram utilizados para a extração de RNA total com o uso do QIAamp viral RNA kit (Qiagen). Para a síntese de cDNA e amplificação por PCR da região 5' UTR foi utilizado o kit Superscript II Invitrogen. Desenhamam-se iniciadores específicos para a região 5' UTR e NS5A para amplificação por PCR do cDNA. Os produtos amplificados foram sequenciados no MEGABACE 500. Foram empregados os programas Phred, para atribuir qualidades às seqüências, e o Clustal W, para o alinhamento dos nucleotídeos. A partir das seqüências obtidas, realizaram-se predições da estrutura secundária da região 5' UTR pelos programas RNAfold, RNAdpist e RNAsHapes.

RESULTADOS: Os resultados iniciais demonstraram que 28/33 (85%) pacientes apresentaram mutações na região 5' UTR. O número de mutações variou de 1 a 10 substituições. A mutação mais freqüente foi observada em 70% dos pacientes e consistiu na substituição de citosina por adenina na posição 204. Mutações no domínio PKR/NS5A foram observadas em todos os pacientes e mutações no domínio ISDR/NS5A em 70%. As mutações nestes domínios variaram de 2 a 12 substituições. A energia livre mínima calculada através do RNAfold variou de -117,2 a -126,1 Kcal/mol e a distância entre as estruturas secundárias preditas em relação ao HCV, calculadas através do RNAdpist, variou de 0,4 a 74,2 vezes. Em relação às estruturas preditas pelo RNAsHapes, observaram-se diferenças na probabilidade de predição, demonstrando a influência das mutações na estabilidade das estruturas secundárias. Experimentos in vivo estão sendo conduzidos para verificar a funcionalidade dos diferentes construtos da região 5' UTR no sistema luciferase.

CONCLUSÃO: Os resultados preliminares demonstram a influência das mutações na predição das estruturas secundárias. Estas mutações podem alterar a ligação do ribossomo e de proteínas da região 5' UTR com potencial de interferência na tradução das proteínas virais. Por sua vez, as alterações na tradução das proteínas podem interferir na replicação viral. Estudos clínicos deverão ser conduzidos com o objetivo de investigar a influência destas mutações no história natural da hepatite C crônica.

Agência Financiadora: CNPq - Fiocruz/Brasil

O

HISTORIA NATURAL Y FACTORES ASOCIADOS CON LA PROGRESION DE LA FIBROSIS HEPATICA EN LA HEPATITIS C POSTRANSFUSIONAL

VAN DOMSELAAR, M; GONZALEZ BALLERGA, E; MANERO, E; REY, J; AVAGNINA, A; SORDA, J; DARUICH, J; FINDOR, J. SECCIÓN HEPATOLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN, UBA Y GEDYT. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción. Se estima que entre el 45% y el 90% de los pacientes infectados por el virus C de la hepatitis progresa a enfermedad hepática crónica. Sin embargo, no se conocen claramente cuales son los factores que pueden influenciar la evolución a la cronicidad ni la severidad de la lesión hepática. El antecedente transfusional en un paciente sin otros factores de riesgo, puede ser considerado como el momento de inicio de la infección ofreciendo un modelo para el estudio de la historia natural de la hepatitis crónica C.

Objetivo. Describir la evolución natural de la hepatitis C postransfusional e identificar factores de riesgo que puedan estar involucrados en la progresión de la fibrosis.

Materiales y métodos. Se recabaron retrospectivamente los datos de 199 pacientes con hepatitis crónica C postransfusional evaluados en nuestro Hospital, entre Diciembre de 1990 y Abril de 2005. En todos los casos se realizó una biopsia hepática. La fibrosis hepática se estimó según el score de Knodell. Los estadios F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis leve) y F2 (fibrosis moderada) se los asignó al grupo I (GI) y a los estadios F3 (fibrosis severa) y F4 (cirrosis) al GII (fibrosis avanzada). Se analizaron las siguientes variables: tiempo transcurrido -en años- entre la transfusión y el estudio histológico hepático, edad al momento de la transfusión, sexo, genotipo viral y consumo de alcohol >60g en las mujeres y >80g en los varones. Para todas las variables se estableció la distribución de frecuencias y/o porcentajes en relación con el total de casos. Para aquellas medidas en escala ordinal o superior, se computaron las siguientes estadísticas: número de casos, valores mínimo y máximo, media aritmética, desvío estándar. Cuando fue necesario se realizaron pruebas de significación: Chi cuadrado, Fisher, Regresión de Cox y se estimaron los intervalos de confianza del 95%. El nivel de significación establecido fue de alfa (0.05).

Resultados. En esta serie el genotipo prevalente fue el 1 (62,9%). Se comprobó F1 en 68 enfermos (34,2%), F2 en 44 (22,1%), F3 en 19 (9,5%) y F4 en 61 (30,7%). 7 pacientes (3,5%) no presentaban fibrosis. Existieron diferencias significativas entre los promedios de tiempo transcurrido entre la transfusión y la biopsia según el estadio de fibrosis (36,4 años en el G1 vs. 38,6 años en el G2; p= 0,01). El genotipo viral no fue un factor de riesgo de progresión a la fibrosis avanzada en relación al tiempo transcurrido entre la transfusión y la biopsia (Riesgo relativo para el Genotipo 1: 1,31, IC95%: 0,77-2,22, p=0,33; Genotipo 2: 0,76, IC95%:0,43-1,45, p=0,35; Genotipo 3: 0,91, IC95%: 0,33-2,51, p=0,86). La edad >40 años al momento de la transfusión sí fue un factor de riesgo de progresión a fibrosis avanzada (RR: 5,9, IC95%: 3,5-10). Los pacientes de sexo masculino presentaron un aumento significativo de la probabilidad de presentar fibrosis avanzada con el transcurso del tiempo (RR: 2,04, IC: 95%: 1,29-3,20). El consumo de alcohol no tuvo significancia estadística en la progresión a la fibrosis (RR: 2,96 ±0,71-12,31).

CONCLUSIONES: En esta serie, la edad mayor a 40 años al momento de la infección, el sexo masculino y la mayor duración de la enfermedad se asociaron con la severidad de la fibrosis hepática en pacientes portadores de hepatitis crónica C postransfusional. Sin embargo, a

PROGRESÃO DA FIBROSE E DO PERFIL DEMOGRAFICO EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA APÓS TRATAMENTO

SCHINONI, MARIA ISABEL; PIMENTEL, L; OLIVEIRA, A; MELLO, V; FREITAS, L; ANDRADE, Z; PARANA, R. FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. SALVADOR, BRASIL.

Introdução:A infecção pelo vírus da Hepatite C evolui para cronicidade em 50% dos casos.O grau de fibrose hepática determina o prognóstico,assim como a resposta ao tratamento antiviral.A taxa de evolução da fibrose medida pela escala de METAVIR (UM/ano) representa uma medida importante para determinar a velocidade da fibrose após o tratamento antiviral.Objetivo:Com o intuito de estudar o grau de inflamação e fibrose em biopsias hepáticas pareadas foram analisados pacientes com hepatite C tratados.A taxa de evolução de fibrose pós-tratamento com Interferon e Ribavirina visa determinar a progressão ou regressão da mesma neste grupo de pacientes assim como descrever as características demográficas do mesmo.Material e Métodos:Estudo de coorte retrospectivo onde se analisou biopsias pareadas pre/pós tratamento com Interferon e Ribavirina de 25 pacientes com hepatite C crônica do Hospital Universitário por dois patologistas experientes.O grau de fibrose e inflamação hepática foram estudadas pela escala de METAVIR.Com esta classificação se calculou as taxas de progressão da fibrose pós tratamento,resultado da diferença entre o grau de fibrose entre a segunda e a primeira biopsia dividido pela diferença em anos entre as mesmas expressadas em unidades por ano.À partir destas criou-se 2 grupos:1)grupo que progrediu, cuja taxa teve valor maior que 0 e 2)grupo que estabilizou ou regrediu,cuja taxa teve valor menor ou igual a 0.Estudou-se o perfil demográfico de toda a amostra e dos 2 grupos por separado utilizando frequências, médias e desvios padrão.Resultados: A taxa media do grupo 1 foi de 0,23 UM/ano e do grupo 2 foi -,2125UM/ano.Dos 25 pacientes 13 progrediram e 12 estabilizaram/regrediram. Idade média do grupo 1= 49,17 ± 10,81 e grupo 2= 51,08 ± 9,0. O IMC do grupo 1=26,08 ± 3,12 e grupo 2= 27,28 ± 5,05 .Idade média do grupo 1=24,55 ± 16,25 e grupo 2= 29,67 ± 9,83. A média de anos de infecção do grupo 1=17,73 ± 8,58 e grupo 2=15,44 ± 4,41.No grupo 1 média de: GGT118,72, ALT118,09, AST92,45 e no grupo 2 média de: GGT169,9, ALT154,91, AST127,81.Tempo médio entre as biopsias no grupo1= 52,23 ± 17,61 e no grupo 2= 39,50 ± 25,61.tamanho Medio das biopsias pré tratamento do grupo total= 22,9 + 19,05mm e pós tratamento=24,09 + 22,78mm, número de espaços-porta na biópsia pré-tratamento=13,24 + 2,44 e pós tratamento=11,00 + 4,07,não existiu diferença entre os 2 grupos.Contaminação por transfusão no grupo 1 foi 25% e no 2 foi 12,5%. O genótipo predominante foi o 1 nos dois grupos.De acordo com o grafico da progressão o estagio F1 progrediu 100% com 75% para F2 e 25% para F3, o F2 progrediu 66,66% proporcionalmente para F3 e F4, o estagio F3 progrediu 30%, o estagio F4 regrediu 50%.

						1ºBp	2º Biópsia(Bp)
	F0	F1	F2	F3	F4	Grupo 1(%)	Grupo2(%)
F0	0	1	0	0	0	1/1 (100)	0/1 (0)
F1	0	0	3	1	0	4/4 (100)	0/4 (0)
F2	0	0	2	2	2	4/6 (66,66)	2/6 (33,33)
F3	0	0	3	4	3	3/10 (30)	7/10 (70)
F4	0	0	0	2	2	0/4 (0)	4/4 (100)
Total						12/25 (48)	13/25 (52)

CONCLUSÕES: As variáveis bioquímicas e demográficas foram semelhantes nos dois grupos estudados, o único dado que sobressaiu foi a porcentagem maior na via de contágio por transfusão no grupo que progrediu.Com respeito aos dados histológicos de fibrose observamos que em nosso grupo o estágio que teve maior regressão da fibrose foi F3 enquanto que o estágio de maior progressão foi F1.Não é possível inferir sobre estes dados por ser uma amostra pequena embora o tamanho e o número de espaços porta nas biópsias foram adequados para este estudo.

PO

PROCESO PSICODIAGNÓSTICO COMO PARTE INTEGRAL DE LA EVALUACIÓN Y DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C SANDONATO, A; GONZALEZ BALLERGA, E; MANERO, E; SORDA, J; DARUICH, J; FINDOR, J. SECCIÓN HEPATOLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN, UBA Y GEDYT. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción. Entre las manifestaciones vinculables con la hepatitis crónica C (HCV C) y/o con el tratamiento con Peginterferón (PEG IFN)-Ribavirina (RBV), se describen alteraciones de la conciencia como depresión, cambios de personalidad y deterioro cognitivo en porcentajes que oscilan entre el 28% y 65%. Desde marzo de 2000 hasta diciembre de 2005 participaron en el Grupo de Autoayuda de Hepatitis C de nuestro Hospital, 517 pacientes que mostraron, en su gran mayoría, alteraciones de diferente intensidad del estado de conciencia.

Objetivo. Investigar en un grupo de pacientes portadores de HCV C, cual es el impacto emocional y las posibles alteraciones de conciencia ante el diagnóstico de esta enfermedad y su tratamiento.

Materiales y Métodos. Se incluyeron 16 pacientes (9 varones y 7 mujeres)con hepatitis crónica C, diagnosticados y tratados en nuestro Hospital, >21 y < 66 años. Se incluyeron portadores de HCV C a los que se les realizaron: Entrevista psicológica, psicodiagnóstico, psicoterapia e informes de devolución. El diagnóstico de los trastornos mentales se calificó de acuerdo al manual de la American Psychiatric Association (DSM-IV). Periódicamente se llevaron a cabo reuniones del Equipo Interdisciplinario (Médicos, psicólogo, nutricionistas). Se excluyeron aquellos con: contraindicación para recibir PEG IFN-RBV, dificultades para concurrir a las entrevistas psicológicas, antecedente de tratamiento psicológico previo al diagnóstico de hepatitis C, historia previa de tratamiento con IFN-RBV y/o PEG IFN-RBV así como aquellos con otras enfermedades crónicas.

Resultados. El análisis en esta población mostró lo siguiente: 1-Sentimientos de ser marginados: No 5%; Si 95 % (Mucho: 90%; Poco: 5%); 2-Temores a los efectos adversos durante el tratamiento con PEG IFN-RBV: No 3%; Si 97%, (poco: 67%, Mucho: 30%); 3-Expectativa de ser curados con el tratamiento médico: Detiene el avance y me curaré: 3%, Sólo detiene el avance: 5%, No se: 92%; 4-Temor a contagiarse: Nada 2%, Poco 3%, Mucho 95%; 5- Interpretación errónea de los síntomas: Ninguno: 2%, Poco: 90%, Mucho: 8%; 6- Posibilidad de realizar tratamientos alternativos: No: 58%, Si: 42%; 6- Dispuesto a realizar un tratamiento paralelo. Si: 98%, No: 2%; 7- Miedo a la muerte: Nada: 5%, Poco: 82%, Mucho: 13%; 8-Comenzaron el tratamiento interdisciplinario: 100%; 9- Redujeron la dosis 18,75%; 10- Interrumpieron transitoriamente PEG IFN y/o RBV: 25%; 11-Terminaron el tratamiento: 100%; 12-Permanecieron en el Grupo de Autoayuda 100%. De acuerdo al DSM IV, los diagnósticos prevalentes fueron: Trastorno de ansiedad por HCV C con ansiedad generalizada, 100%; Trastorno del estado de ánimo por HCV, 37,5% y Trastorno del estado de ánimo no especificado grave sin síntomas psicóticos, 25%.

CONCLUSIONES: En esta serie, los portadores de hepatitis crónica C presentaron en un elevado porcentaje alteraciones de la conciencia, muchas de las cuales estaban vinculadas con su historia de vida previa a este diagnóstico. La intervención del equipo interdisciplinario permitió asistir a los pacientes en todas sus áreas y lograr una mejor dimensión comunicacional entre el enfermo y el médico. La psicoterapia permitió una mejor comprensión y un mayor esclareci-

P**EVALUACIÓN PRETRATAMIENTO DE HEPATITIS C EN PACIENTES COINFECTADOS HIV-HCV Y SU ADHERENCIA.**

GIMENEZ, E; DE JESUS, G; CAÑETE, G; BEVERAGGI, P; LACHAT, A; RODERA, B. HOSPITAL ISIDORO IRIARTE DE QUILMES. QUILMES, ARGENTINA.

La evaluación de los pacientes coinfectados HIV-HCV antes de iniciar el tratamiento de la hepatitis C es sumamente compleja, debido que se debe tener en cuenta el estado general e inmunológico, uso de drogas ARV, frecuente adicción a drogas y alcohol, así como el estado psicosocial de los mismos. El reconocer y actuar sobre estas variables disminuiría el número de paciente excluidos del tratamiento.

Objetivo: 1- Determinar que porcentaje de pacientes son elegibles para el tratamiento de hepatitis C.

2- Determinar la incidencia de las principales causas de exclusión al tratamiento.

3- Estimar el porcentaje de pacientes recuperables para el tratamiento.

4- Estimar el porcentaje de adherencia de los pacientes en el periodo pretratamiento

Materiales y método: Este estudio observacional prospectivo se realizó en el Servicio de Infectología y Secc. Hepatología del Hospital Isidoro Iriarte de la ciudad de Quilmes. La duración fue de un año y evaluamos al ingreso 41 pacientes coinfectados HIV-AcHCV+ para eventual tratamiento de la hepatitis C con Pegainterferon y Ribavirina o HIV con ARV. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión de acuerdo al Consenso Argentino 2005. Se incluyeron paciente entre 18 a 70 años. Se excluyen pacientes con valores menores de Hb 11g/l, plaquetas 80000, neutrofilos 1500/mm³, CD4 (200 cel/ml). Además Insuficiencia hepática descompensada, alteraciones psiquiátricas, embarazo, alcoholismo, drogadicción activa, enf. coronaria, tuberculosis activa y enfermedades moduladas por la inmunidad. Con evaluación bioestadística.

Resultados: Se evaluaron 41 pacientes, de los cuales fueron elegibles 13 (31.7%). Las principales causas de exclusión fueron el CD4 bajo 17 (41.5 %), PCR- 5 (12.2 %), Hepatopatía descompensada 3 (7.3 %), conducta adictiva 2 (4.9 %). Recuperados durante el año 5 pacientes recuperaron su estado inmunológico con TARV (CD4 mayor de 200) y 1 paciente estabilizó su cuadro psiquiátrico y se encontró en condiciones de tratamiento. Por lo cual suman 19 pacientes tratables (46.3 %). De ellos comenzaron tratamiento en 13 pacientes (31.7 %). En la etapa pretratamiento la adherencia del grupo elegible (se excluyen 2 por conducta adictiva y alcoholismo) fue de 86.6 % y los no elegibles el 64 %, que se correlacionan con el estado clínico e inmunológico del HIV.

CONCLUSIONES: En primera instancia la cantidad de pacientes elegibles para tratamiento de la hepatitis C es bajo pero actuando sobre los diferentes afecciones medicas y psicosociales se puede mejorar especialmente la adherencia.

HEPATOCARCINOMA. OTROS TUMORES

CC

COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO ASOCIADO A ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y TROMBOSIS VENOSA RECURRENTE.

GUELMAN, G; PRIETO, F; KILSTEIN, J; NEGRO MARQUINEZ, L; BAGILET, D. II CÁTEDRA DE CLÍNICA MÉDICA Y TERAPÉUTICA. HOSPITAL ESCUELA "EVA PERÓN". ROSARIO, ARGENTINA.

El colangiocarcinoma es un tumor hepático primario que representa el 3 % de las neoplasias gastrointestinales. Su localización intrahepática es la menos común (< 5%). La asociación con trombosis venosas si bien es menos frecuente que en el hepatocarcinoma, ha sido comunicada. Se ha detectado la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con neoplasia, aunque la asociación con colangiocarcinoma es inusual. Se presenta el caso de una mujer de 45 años con trombosis venosa profunda recurrente, trombosis de vena porta y tromboembolismo pulmonar con anticuerpos anticardiolipinas positivas a quien se le diagnosticó colangiocarcinoma intrahepático por autopsia.

CONCLUSIONES: Se presenta el caso clínico por la baja prevalencia de colangiocarcinoma intrahepático en asociación con trombosis venosa recurrente y anticuerpos antifosfolípidos.

HEPATOPATIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

WANDERLINDER, J; LEON, R; VERA, R; SUCRE, C; ARBONA, E; VIVAS, L. INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, HOSPITAL DR. DOMINGO LUCIANI, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. LUIS RAZETTI. CARACAS, VENEZUELA.

INTRODUCCIÓN: El hígado es uno de los órganos que más se afecta en pacientes oncológicos, bien por hepatotoxicidad de la quimioterapia, por enfermedad metastásica o por enfermedad neoplásica primaria de hígado. Sin embargo estos pacientes pueden presentar otras causas de hepatopatías sin relación directa con su enfermedad oncológica ni su tratamiento.

OBJETIVO: Determinar Las causas y severidad de hepatopatías en pacientes con enfermedades oncológicas.

MATERIALES Y METODOS: Trabajo retrospectivo, descriptivo en 104 pacientes con enfermedades oncológicas referidos a la consulta de hepatología de 3 centros asistenciales de la ciudad de Caracas.

RESULTADOS: 104 pacientes con edades entre 12 y 82 años (promedio 58 años), 52 sexo masculino (50%) y 52 sexo femenino (50%). El motivo de referencia fue alteración de pruebas hepáticas en 57 (54,80%), hallazgos clínicos sugestivos de hepatopatías en 34 (32,69%) hallazgos imagenológicos en 11 (10,58%). La ubicación más frecuente de las neoplasias fueron mama 28 pacientes (26,92%), hígado 22 pacientes (21,15%), ganglios 7 pacientes (6,73%), próstata 7 pacientes (6,73%) y pulmón 5 pacientes (4,80%). El tipo histológico estuvo disponible en 79 pacientes siendo los más frecuentes adenocarcinoma 43 (54,43%), hepatocarcinoma 21 pacientes (26,58%) Linfoma no Hodgkin 4 pacientes (5,06%) y Linfoma de Hodgkin 3 pacientes (3,79%). Las modalidades de tratamiento fueron terapia combinada 56 pacientes (53,85%), cirugía 21 pacientes (20,19%), quimioterapia 19 pacientes (18,27%). Dentro de los medicamentos no quimioterapia capaces de inducir hepatopatía están tamoxifen en 9 pacientes, bicalutamina en 3 pacientes, difenilhidantoína 2 pacientes, medicamentos antituberculosos 2 pacientes. 50 pacientes (48,07%) tenían factores de riesgo para hepatopatías siendo los más frecuentes antecedentes de transfusión en 23 (22,12 %), uso de alcohol en 10 (9,62%) , diabetes mellitus en 8 (7,69%), hiperinsulinismo en 3 (2,88%) y sobrepeso en 3 pacientes (2,88%). Las aminotransferasas pirúvica y oxalacética fueron las pruebas hepáticas más alteradas, estando elevadas en 92 pacientes (88,46%). El ultrasonido abdominal estuvo disponible en 87 pacientes siendo anormal en 72 (82,76%). El anticuerpo para virus C estuvo disponible en 101 pacientes siendo positivo en 39 (38,6%) y el ARN por PCR positivo en 28 (71,79%). Se determinó genotipo en 11 pacientes y el más frecuente fue el tipo 1 en 7 pacientes (63,64%). El antígeno de superficie virus B estaba positivo en 13 de 101 pacientes en los que estuvo disponible (12,87%). A 43 pacientes (41,43%) se les realizó biopsia hepática, principalmente por vía percutánea (53,485) sin complicaciones. 58 pacientes (55,76%) tenían para el momento del diagnóstico cirrosis o fibrosis avanzada, varices esofagógicas 33 pacientes (31,37%) y ascitis hepática 32 pacientes (30,76%). Las principales causas de hepatopatías fueron: Hepatitis C en 35 pacientes (33,65%) hepatotoxicidad no quimioterapia en 11 (10,57%), hepatitis B en 11 (10,57%), uso de alcohol en 9 (8,65%), esteatohepatitis no alcohólica en 7 (6,73%), hepatotoxicidad por quimioterapia en 6 (5,76%) , hepatitis autoinmune 3 pacientes (2,88%).

CONCLUSIONES: Las hepatopatías son frecuentes en pacientes con enfermedades oncológicas, siendo la principal causa en este estudio infección crónica por virus de hepatitis C. Más de la mitad de los pacientes pueden presentarse con fibrosis avanzada o cirrosis con todas sus complicaciones en el momento del diagnóstico lo cual incrementa la morbimortalidad en estos pacientes.

P

TRANSPLANTE DE FÍGADO EM NEOPLASIAS DE BAIXA PREVALÊNCIA VALENDO-SE DE DOADORES ADULTOS VIVOS.

OLIVEIRA E SILVA, A; VENCO, F; M FREITAS RIBEIRO, C; I SERPA LARRA, F; M PADILLA MANCERO, J; A F RIBEIRO JR, M; PERON JR, G; L M COPSTEIN, J; P S DOMINGOS, G; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; CARLOS WAHLE, R; RODRIGUES NESPOLI, P; OLIVEIRA SOUZA, E. CENTRO TERAPÉUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, SP - BRASIL.

Introdução: Nos programas de transplante de fígado envolvendo neoplasias, predomina o carcinoma hepatocelular, obedecendo sempre o critério de Milão. Formas mais raras, de baixa prevalência, habitualmente não costumam ser conduzidos por essa forma de terapêutica, uma vez que não existem critérios clínicos bem definidos quanto ao momento de ressecção ou o benefício do transplante de fígado.

Material: Nesse trabalho incluímos 3 desses pacientes, sendo 2 (66.6%) do sexo feminino e 1 (33.4%) do masculino, com as mesmas idades. Características de suas evoluções pós-transplante de fígado, valendo-se de doador adulto vivo, estão expostas na Tabela 1.

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	Tipo Histológico	Evolução Pós-transplante
MCAB	Feminino	38	Hemangioendotelioma Epiteliode	Óbito após 15 meses
RDS	Masculino	38	GIST	Vivo há 8 meses, livre de neoplasia
RCG	Feminino	39	Neuroendócrino	Vivo há 60 dias, livre de neoplasia

Comentários: Diagnósticos desses carcinomas foram estabelecidos no período pré-operatório, através de biópsia hepática. Em todos, a principal indicação para o transplante de fígado foi a existência de tumor volumoso, multinodular, não passível de ressecção, sem invasão vascular ou doença extra-hepática. A urgência na realização da terapêutica nos levou a conduzi-los, valendo-se de

P

HEPATITIS B COMO PREDICTOR DE RESPUESTA NEGATIVA EN EL TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL HEPATOCARCINOMA.

RODRIGUEZ, R; DELGADO, M; ROIZENTAL, M; CASTRO, J; DAGHER, L. POLICLINICA METROPOLITANA. CARACAS, VENEZUELA.

Introducción: La predicción de la sobrevida en pacientes con HCC representa un esfuerzo clínico difícil ya que la mayoría de los HCC se desarrollan en hígados cirróticos con grado variable de falla hepática y el pronóstico del paciente esta determinado tanto por la invasión del cáncer como la función hepática residual. Muchos trabajos han sido publicados tratando de evaluar el pronóstico y sobrevida de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC). La sobrevida más corta de pacientes Asiáticos puede ser debido a la etiología de la enfermedad, principalmente por el VHB, o por tener una enfermedad hepática más severa. Hepatitis B es una de las causas más importantes de HCC y falla hepática en algunas partes del mundo.

Objetivo: Evaluar la sobrevida del paciente con HCC después del tratamiento no quirúrgico y si la etiología de la enfermedad hepática tiene algún efecto sobre la respuesta al tratamiento.

Pacientes y métodos:

Se revisaron 32 historias consecutivas de pacientes con hepatocarcinoma que recibieron tratamiento no quirúrgico y acudieron a la Policlínica Metropolitana (Caracas) entre 1999 y 2005, tratados con quimioembolización, embolización transarterial, radiofrecuencia o inyección con alcohol. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la puntuación de Child Pugh, etiología de la enfermedad hepática, tamaño, número de tumores y tratamiento recibido. Se utilizó estimación de sobrevida por técnica de Kaplan-meier para estimar la sobrevida general y para la evaluación de variables asociadas a sobrevida se utilizó modelo proporcional de Cox univariado. La comparación en curvas de sobrevida se estimó con log rank test basados en intervalos equivalentes. El criterio de significancia general fue 0.05. El software utilizado fue STATA 6.0.

Resultados: Fueron evaluados 32 pacientes que recibieron tratamiento no quirúrgico, relación hombre:mujer 23:9. 23 (71,87) pacientes tenían estadio Child A, 8 (25%) Child B, 1 (3,12 %) Child C . 24 pacientes tenían hepatocarcinoma mayor de 5 cm. En el grupo de quimioembolización la sobrevida a los 180 días fue de 75% y al año de 58%, 66 y 25 % respectivamente en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia intrarterial, La sobrevida al año con radiofrecuencia fue de 66%, con inyección percutánea de alcohol fue de 50%. Los pacientes con hepatitis B tenían una peor sobrevida (p=0.002)

CONCLUSIONES: En el análisis de la sobrevida de pacientes que recibieron tratamiento no quirúrgico la Hepatitis B fue un predictor independiente de una peor sobrevida cuando se compara con otras causas. Este estudio sugiere que la etiología de la enfermedad hepática puede tener un efecto sobre la sobrevida del paciente con

P

TAMANHO DO TUMOR E INVASAO VASCULAR INFLUENCIAM A SOBREVIDA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR PEQUENO

KIKUCHI, L; PARANAGUA VEZOZZO, D; CHAGAS, A; CELLA, L; ONO NITA, S; CARRILHO, F. DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA, SETOR DE HEPATOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO. SAO PAULO, BRASIL

INTRODUCAO: O carcinoma hepatocelular (CHC) é a mais freqüente neoplasia hepática primária. Em mais de 90% dos pacientes, o CHC desenvolve-se na presença de uma doença hepática subjacente, geralmente hepatite viral crônica. O rastreamento do CHC em cirróticos é orientado, na expectativa de que a detecção e o tratamento em estágios iniciais possam melhorar a sobrevida dos pacientes. O objetivo deste estudo é analisar a sobrevida dos pacientes cirróticos com CHC pequeno e identificar os fatores preditivos de sobrevida.

MATERIAIS E MÉTODOS: Entre janeiro de 1998 e dezembro de 2003, setenta e quatro pacientes cirróticos com CHC pequeno foram avaliados. Considerou-se CHC pequeno a presença de até 3 nódulos com diâmetro máximo de 3 cm. A sobrevida dos pacientes foi calculada usando Kaplan-Meier; e os fatores preditores de sobrevida foram identificados através do modelo de regressão de Cox.

RESULTADOS: A média de idade da amostra foi de 58 anos (variando entre 32 e 77 anos). A maioria (71%) dos pacientes eram do sexo masculino e a etiologia da cirrose hepática era hepatite C em 64% dos pacientes. Em relação à função hepática, 60% dos pacientes tinham escore A de Child-Pugh, a pontuação média do escore de MELD era de 11 e 79% dos pacientes tinham hipertensão portal. No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes tinham um único tumor (71%) e o diâmetro do maior tumor era menor que 2 cm em 47% dos pacientes. O nível médio de alfa-fetoproteína encontrado foi de 131 ng/ml. Três pacientes apresentavam trombose de veia porta, sugestiva de invasão vascular. Cinquenta pacientes (67,5%) foram incluídos em lista de transplante hepático, mas o transplante hepático foi realizado em somente 4 pacientes. A ressecção do tumor foi possível em 4 pacientes. Quarenta e oito pacientes (64,8%) receberam tratamento percutâneo (ablação por radiofrequência e injeção percutânea de etanol). Nove pacientes não receberam tratamento para o tumor.

A taxa de sobrevida foi de 80%, 62%, 41% and 17% em 12, 24, 36 e 60 meses, respectivamente. O tempo médio de seguimento após o diagnóstico de CHC foi de 36 meses (mediana 33 meses, variando entre 1 e 86 meses) para todo o grupo. Durante o seguimento, ocorreram 39 mortes relacionadas à falência hepática ou progressão do CHC. A análise univariada dos 74 pacientes mostrou que a pontuação MELD maior que 11 (p=0,016), escore que Child-Pugh B e C (p=0,007), AFP > 100ng/ml (p=0,006), presença de mais de um nódulo (p=0,041), diâmetro do tumor > 2cm (p=0,009) e presença de invasão vascular (p<0,0001) foram fatores preditivos significantes de sobrevida. A análise de Cox identificou invasão vascular (RR = 14,60 - IC 95% = 3,3 64,56 - p < 0,001) e o tamanho do tumor > 2cm (RR = 2,14 - IC 95% = 1,07 - 4,2 - p = 0,030) como preditores independentes de pior sobrevida. O tratamento do CHC também estava relacionado à melhora na sobrevida geral.

CONCLUSÃO: A identificação de tumores com até 2 cm de diâmetro está associada ao aumento da sobrevida. A presença de invasão vascular, mesmo nos estágios iniciais do CHC, é um fator associado ao prognóstico ruim desses pacientes.

CC

SINDROME FEBRIL PROLONGADO COMO MANIFESTACION DE HEPATOCARCINOMA GIGANTE

SZTOKHAMER, DANIEL; EMMERICH, M; VACCARO, F. CLINICA ESTRADA.LOMAS DE ZAMORA, ARGENTINA.

Introducción: La incidencia de hepatocarcinoma es baja en la población general, aumentando su frecuencia en pacientes con hepatitis viral crónica y desarrollándose más tempranamente en pacientes con coinfección VIH-SIDA.

Objetivos: presentar el caso de un paciente con coinfección VHC-VIH que desarrollo un hepatocarcinoma gigante, con un síndrome febril prolongado como única manifestación clínica.

Caso clínico: Paciente masculino, de 41 años, infección VIH/SIDA de 12 años de diagnóstico, hepatitis B (core +, HBsAg -), VHC+ (tratamiento previo con IFN 7 años antes) sin control en últimos 5 años, PCP en 1996 y TBC ganglionar en 1999 (tratamiento completo). Ex etilista, ex adicto EV, tabagista. Realizo diversos tratamientos antiretrovirales con múltiples fallos, intolerancia a fármacos, toxicidad hepática e hipersensibilidad al abacavir. Último esquema: DDI + 3TC + nelfinavir + hidroxiurea, suspendido un mes antes. Última CV: 650 cop/ml y CD4: 395/mm3. Consulta por síndrome febril prolongado de 5 meses de evolución, de predominio vespertino, agregándose en el último mes molestias abdominales en epigastrio e hipocondrio derecho, aumento del perímetro abdominal, diarreas y edemas de miembros inferiores. Había consultado a otros centros siendo tratado empíricamente con cotrimoxazol, claritromicina y azitromicina sin tener diagnóstico etiológico. A su ingreso se presenta en regular estado general, lucido, febril, con edemas generalizados, derrame pleural derecho, hepatomegalia severa (altura hepática: 25 cm.) y esplenomegalia. Resultados: GB: 5770/mm3 (66-1-0-28-5) - Hto: 30% - ERS: 86 mm colest: 111 mg% - proteínas totales: 8,6 gr% - TGO: 122 u - TGP: 64 u - FALC: 526 u - Bilirrubina T: 0,6 mg% urea: 26 mg% - Na: 133 - K: 4,2 - creat: 1,1 mg% - glucemia: 73 mg% - plaquetas: 147.000/mm3 - protrombina: 61% - alfa feto proteína: negativa.

Ecografía abdominal: hepatomegalia heterogénea con múltiples imágenes nodulares, esplenomegalia, ascitis y derrame pleural derecho. Ecocardiograma: normal.

Hemocultivos (-) urocultivo (-) coprocultivo (-) parasitologico de materia fecal (-) TAC de abdomen: formación gigante expansiva que ocupa prácticamente todo lóbulo derecho hepático, 160 x 158 mm y esplenomegalia moderada. No adenomegalias. Se realiza punción biopsia guiada por TAC.

Anatomía patológica: hepatocarcinoma diferenciado con patrón trabeculado. Realiza tratamiento con restricción hídrica y diuréticos, con mejoría parcial y seguimiento ambulatorio, siendo derivado en consulta con oncología. Empeora rápida y progresivamente su estado general, sin llegar a realizar tratamiento oncológico, pero si tratamiento del dolor con AINE + opiáceos y fallece a 2 meses del diagnóstico.

CONCLUSIONES: En pacientes con coinfección VHC-VIH la presencia de un síndrome febril prolongado debe estimular la búsqueda de patología infecciosa y no infecciosa, entre estas últimas el hepatocarcinoma, que se desarrolla mas tempranamente en estos casos y a veces en forma silenciosa.El rastreo para hepatocarcinoma debe realizarse en ellos cada 6

P

ESTUDIO PROSPECTIVO DE CASOS DE CIRROSIS Y CARCINOMA HEPATOCELULAR EN UN HOSPITAL DE MÁXIMO NIVEL DE ATENCIÓN EN UNA CIUDAD DE SURAMÉRICA

SANTA, C; HOYOS, S; CORREA, G; OSORIO, G; DONADO, J; JARAMILLO, S; CASTRILLON, G; URIBE, D; NAVAS, M; RESTREPO, J. UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA. MEDELLÍN, COLOMBIA.

Introducción: La incidencia de Carcinoma Hepatocelular (CHC) en nuestro país corresponde a <3.3 en población masculina; sin embargo, este dato no coincide con el número esperado de casos de cáncer primario de hígado, teniendo en cuenta el comportamiento de algunos factores de riesgo asociados al CHC en el país: la frecuencia de cirrosis hepática y consumo de alcohol en la población, el perfil epidemiológico de infecciones por Hepatitis B (VHB) y Hepatitis C (VHC) y algunos hallazgos que sugieren contaminación con aflatoxina de alimentos para consumo humano y animal, aportan elementos importantes que apuntan a un subregistro de casos de CHC.

Objetivo: Describir de manera prospectiva el número de casos nuevos de cirrosis y CHC, etiología asociada y complicaciones en el periodo Enero 2005 a Agosto 2006 en un hospital de máximo nivel de atención en la segunda ciudad principal del país.

Pacientes y Métodos: Se identificaron los pacientes con cirrosis y CHC del servicio de hepatología del hospital. El diagnóstico de CHC se hizo según los criterios de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y criterios histológicos. El proyecto fue evaluado por los Comités de Ética de las instituciones involucradas. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y se hizo recolección de la información a través del diligenciamiento de un formulario el cual fue completado por entrevista con el paciente y la historia clínica. Análisis estadístico: Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 13.0 (Chi IL) USA. Resultados: Ingresaron 95 pacientes en el estudio; de estos 63 (66.3%) eran hombres y 32 (33.7%) mujeres. Sesenta y siete (70.5%) de estos pacientes tenían diagnóstico de cirrosis, 18 (18.9%) cirrosis con CHC y 10 (10.5%) de CHC. La etiología de los casos de cirrosis fue alcohol (25, 37.3%), criptogénica (8, 11.9%), autoinmune (8, 11.9%), esteatohepatitis no alcohólica (8, 11.9%), VHC (6, 9.0%), VHB (6, 9.0%), VHB y alcohol (2, 3%), VHC y alcohol (1, 1.5%), enfermedad de Wilson (1, 1.5%), cirrosis biliar y autoinmune (1, 1.5%) y cirrosis biliar (1,1.5%). La etiología en los casos de cirrosis con CHC fue alcohol (11, 61.1%), VHB (3, 16.7%), VHC (1, 5.6%) y criptogénica (3, 16.7%). En los 10 casos de CHC sin cirrosis sólo uno (10%) fue positivo para VHB, 3 (30%) presentaban consumo de alcohol alto, 2 (20%) consumo de alcohol moderado, y 5 (50%) no consumían alcohol. Las complicaciones más frecuentes presentadas por los pacientes con cirrosis con o sin CHC fueron ascitis (53, 62.4%), sangrado (32, 37.6%), coagulopatía (33, 38.8%) y encefalopatía (26, 30.6%). El síndrome hepatorenal se presentó en 2 pacientes (2.4%) y la peritonitis bacteriana en 5 (5.9%). Sólo un paciente con CHC sin cirrosis presentó ascitis (10%).

CONCLUSIONES: El alcohol fue el principal factor etiológico de cirrosis (37.3% de los casos) y CHC asociada a cirrosis (61.1%), mientras que el VHB y/o VHC fueron responsables en el 18% de los casos de cirrosis y 22.3% de los casos de CHC asociado a cirrosis. Según esto, la distribución de factores de riesgo tendría un patrón diferente al descrito en la mayoría de países, en los cuales el 57% de los casos de cirrosis y el 78% de CHC estaría asociado a VHB y/o VHC. Estos resultados son una primera aproximación al comportamiento de cirrosis y CHC en un hospital de nuestro país, a los factores etiológicos y las complicaciones más frecuentes.

P

PERFIL DE PACIENTES COM HEPATOCARCINOMA INTERNADOS EM HOPITAL UNIVERSITÁRIO

MARRONI, CLAUDIO AUGUSTO; LUBINI, M; BOROWSKI, C; MARRONI, C; EVALDT, S. FFFCMPA. PORTO ALEGRE, BRASIL.

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é o quinto tipo mais comum de câncer e a terceira causa de morte relacionada ao câncer no mundo.A maioria dos CHC ocorre em países da África e Ásia (áreas consideradas de alto risco, onde a prevalência da infecção pelo vírus B e exposição à aflatoxina B é elevada), com elevada mortalidade: 550.000 mortes/ano no mundo,com 560.000 novos casos/ano diagnosticados. Há um aumento na incidência do CHC em áreas onde o vírus C e o álcool são os principais fatores etiológicos da hepatopatia crônica.Apesar da melhoria dos métodos diagnósticos e terapêuticos disponíveis, não houve melhora na sobrevida nas últimas décadas.

Objetivo:Avaliar o perfil dos pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) internados em nosso hospital escola durante um período de 4 anos.

Pacientes e métodos: Estudo retrospectivo utilizando revisão de prontuário de 91 pacientes com diagnóstico de CHC internados na enfermaria de Gastroenterologia no período de janeiro de 2001 a abril de 2005. Coorte não controlada com análise dos dados de forma estatística descritiva, com análise percentual para as variáveis categóricas.

Resultados:A média de idade: 57,6 anos (37 - 79 anos), 68,2% gênero masculino, a etiologia HCV 47,2%, HCV + álcool 27,5%, álcool 13,2%, HBV 5,5%, demais 7%.

O escore de Child-Pugh: A-25,3%,B-44%,C-26%; o escore MELD: < 10 - 29%, de11 a 19- 51%, de 20 a 29 - 11% e acima de 30 -2%.Em 58% os pacientes chegavam com o diagnóstico de CHC e em 36% houve rastreamento(ecografias semestrais e dosagem de alfa-fetoproteína > 400).O diagnóstico foi anátomo-patológico em 8%, por imagem em 66%(2 exames comparativos-TC,RM-N,Ecodoppler,Arteriografia,Lipiodol) e por imagem e alfa-feto em 25%. A alfa-feto estava > 400 em 25%. O tamanho “inicial” do tumor se enquadrava nos critérios de Milão para transplante em 40% e era maior em 55%. Em 66% houve intervenção terapêutica (TOF, ressecção, alcoolização, quimioembolização).Desfecho: 53% foram ao óbito, 32% estão vivos (7 TOF, 8 em lista,14 em acompanhamento).Os pacientes rastreados em 72% apresentavam tumor dentro dos critérios de Milão para TOF e 32% estão na lista de TOF ou foram transplantados; os não-rastreados,19%, 12% estão em lista ou foram transplantados.

CONCLUSÕES: Apenas 35% dos pacientes com CHC vinham fazendo rastreamento semestral com ecografia e AFP;a grande maioria já se apresentou ao

O

RESCATE DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECCABLE CON QUIMIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL PRE-TRASPLANTE: INCREMENTO EN LA RECURRENCIA POSTRAS-PLANTE

GALDAME, O; GARCIA MONACO, R; VILLAMIL, A; BANDI, J; CASCIATO, P; REIG, M; ARDILES, V; MULLEN, E; GALLO, G; PEKOLJ, J; MATTERA, J; M CIARDULLO, M; DE SANTIBAÑES, E; A GADANO, A. HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

Un grupo seleccionado de pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC) pueden ser curados con el trasplante hepático (TxH). Los Criterios de Milán (un nódulo = 5 cm o hasta de 3 nódulos = 3 cm sin invasión macrovascular) aportan un método simple para seleccionar a estos pacientes. La sobrevida post-TxH en esta población es similar a la de los pacientes cirróticos sin HCC. La quimioembolización arterial (QEA) pre-TxH ha sido utilizada para tratar a pacientes con HCC irresecables. Los resultados post-TxH en pacientes con HCC irresecable quienes han alcanzado los Criterios de Milán tras QEA, no han sido bien establecidos. Objetivo: Evaluar la evolución post-TxH de los pacientes con cirrosis y HCC irresecable que han sido beneficiados del tratamiento con QEA pre-Tx. Métodos: Desde Enero de 1995 hasta Diciembre de 2006, 87 pacientes con HCC irresecable fueron tratados con QEA. Quince pacientes (17.3%) que presentaron buena respuesta y reunieron los criterios de Milán fueron incluidos en lista de espera. La evolución en estos pacientes fue comparada con el de 33 pacientes con HCC que espontáneamente cumplían con los Criterios de Milán. Todos los pacientes tenían tomografía de tórax y centellograma óseo normales. Quedaron así establecidos dos grupos para una posterior comparación: Grupo A (reunían inicialmente los Criterios de Milán) y Grupo B (reunieron los criterios de Milán post QEA). No hubo diferencia entre ambos grupos en relación a: etiología y severidad de la cirrosis, nivel de alfafetoproteína y tamaño del HCC al momento del TxH, porcentaje de pacientes trasplantados con donante vivo relacionado, inmunosupresión post-TxH y periodo de seguimiento. Resultados: Tabla 1 (* p<0.05)

El seguimiento medio fue de 41.1 meses (rango 5-139). No se observaron diferencias significativas en el tiempo de cirugía o en la incidencia de trombosis de la arteria hepática. La recurrencia tumoral se asoció a niveles elevados de alfafetoproteína pre-TxH y al diámetro total del tumor.

	Diámetro total del tumor (mm) en explante	Invasión microvascular en explante	Ganglios linfáticos perihepáticos	Sobrevida libre de recurrencia
A (n=33)	40±12	7/33 (21%)	1/33 (3%)	29/33 (88%)
B (n=15)	44±9	8/15 (53%)*	3/15 (20%)*	9/15 (60%)*

CONCLUSIONES: El presente estudio demuestra que los pacientes con HCC irresecable que reúnen los Criterios de Milán en el pre-TxH después de QEA tienen una recurrencia post-TxH incrementada en relación a la de los pacientes que reúnen los criterios inicialmente.

P

FATORES PREDITIVOS DE INVASÃO ANGIOLINFÁTICA MICROSCÓPICA EM FÍGADO EXPLANTADO DE PACIENTES CIRRÓTICOS PORTADORES DE CARCINOMA HEPATOCELULAR SUBMETIDOS A TRASPLANTE DE FÍGADO

OLIVEIRA E SILVA, A; CARLOS WAHLE, R; RODRIGUES NESPOLI, P; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; LEONCIO DAZZI, F; M FREITAS RIBEIRO, C; AC DALBUQUERQUE, L. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO. SÃO PAULO, SP, BRASIL.

Introdução: O carcinoma hepatocelular é um tumor maligno com elevada morbimortalidade, sobretudo quando instalado em cirróticos. O transplante de fígado mostra-se para esses pacientes, o tratamento ideal devendo ser realizado naqueles em que não exista disseminação extra-hepática macroscópica. Nesse trabalho objetivou-se definir fatores preditivos voltados à invasão angioli-fática microscópica identificada nos fígados explantados.

Casística e Métodos: Composto de 30 transplantados por carcinoma hepatocelular entre dezembro de 1993 e junho de 2006. Foram divididos em dois Grupos de Estudo conforme a presença (GE1) composta de 11 pacientes, sendo 10 masculinos (90,9%), com média de idade de 53,8 ± 7,2 anos; e GE2 sem invasão angioli-fática microscópica, composto de 19 pacientes, sendo 16 masculinos (84,3%), com média de idade de 53,4 ± 7,2 anos.

Resultados: Na análise univariada os níveis séricos elevados de alfafetoproteína, transaminases e gamaglutamiltransferase, número de nódulos, grau de diferenciação e tamanho tumoral, não apresentaram associação significativa com a invasão angioli-fática microscópica, sendo que essa foi atingida (p < 0,05) naqueles com tumor bilobar. Na análise multivariada com regressão logística, comprovou-se que aqueles com tumor bilobar têm 5,8 vezes (IC a 95%: 1,1; 29,8) mais chances de invasão angioli-fática microscópica do que os que apresentam tumor unilobar.

CONCLUSÃO: O transplante de fígado é uma terapia segura para o carcinoma hepatocelular em cirróticos, mas a identificação de fatores preditivos de invasão angioli-fática microscópica, tal como a presença de tumor bilobar, é fator crucial para a seleção adequada de pacientes visando menor índice de recidiva tumoral e maior sobrevida dos pacientes.

O

EFICÁCIA Y SEGURIDAD DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA VS QUIMIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL HEPÁTICA EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

REIG, M; CARRILLO, P; LAMBERTINI, V; GALDAME, O; GARCIA MONACO, R; VILLAMIL, A; BANDI, J; CASCIATO, P; CIARDULLO, M; DE SANTIBAÑES, E; GADANO, A. SECCIÓN HEPATOLOGÍA, SERVICIO DE DIAGNOSTICO POR IMAGENES Y SERVICIO DE CIRUGÍA, HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

Introducción: La ablación por radiofrecuencia (ARF) se ha utilizado en forma creciente en los últimos años en el tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma (HC). Si bien se han reportado resultados alentadores, su eficacia no ha sido comparada adecuadamente con la de otros tratamientos consolidados en esta población de pacientes.

Objetivo: El objetivo de este estudio ha sido comparar la eficacia de la ARF con la de la quimioembolización arterial hepática (QEA) en pacientes con HC < 5 cm.

Pacientes y Métodos: Entre enero del 2002 y diciembre del 2005, 59 pacientes con HC fueron incluidos en este estudio. Para poder comparar ambos tratamientos solo se incluyeron en el análisis pacientes con nódulos de similares características que fuesen pasibles de uno u otro tratamiento (hasta 3 nódulos menores a 5 cm de diámetro). Todos los pacientes tenían cirrosis Child B o C y fueron divididos en 2 grupos según recibieran ARF (grupo ARF, n=23) o QEA (grupo QEA, n=36). Ambos grupos fueron comparables en etiología y severidad de la cirrosis, tamaño y localización de los nódulos y niveles de AFP. El diámetro tumoral medio pre-tratamiento fue 3.4±0.9 cm para ARF y 3.9±1.1 para QEA. No se incluyeron pacientes con trombosis portal o diseminación extrahepática. Se comparó la respuesta al tratamiento, sobrevida e incidencia de complicaciones en ambos grupos. Los pacientes fueron evaluados con ecografía Doppler, TC helicoidal y AFP a 1, 3, 6 y 12 meses a partir del inicio de los tratamientos. El seguimiento medio fue de 18.6 meses (6-39) para el grupo ARF vs 21.2 meses (7-44) para el grupo QEA.

Resultados: El promedio de sesiones fue de 1.2 procedimientos (rango 1-3) para ARF vs 2.9 procedimientos (rango 1-6) para QEA. Dos pacientes del grupo ARF y 5 pacientes del grupo QEA fueron trasplantados. El porcentaje de pacientes que alcanzó una necrosis >50% y/o necrosis tumoral completa fue significativamente mayor en el grupo ARF que en QEA (65.2 vs 38.8 %, p<0.01). El porcentaje de pacientes que presentó incremento de la necrosis >25% o recurrencia tumoral fue mayor en el grupo QEA aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. La incidencia de complicaciones mayores fue significativamente mas elevada en el grupo QEA (p<0.01). La sobrevida a 12 meses fue superior en el grupo ARF pero la diferencia no alcanzó significación estadística.

CONCLUSIONES: El presente estudio demuestra que la ARF es mas eficaz y se asocia a menos complicaciones que la QEA en el tratamiento de pacientes con HC menores a 5 cm.

P

TERAPÊUTICAS AUXILIARES COMO QUIMIOEMBOLIZAÇÃO, HEPATECTOMIA OU IMPLANTE DO TIPS, UTILIZADAS COMO PONTE PARA O TRANSPLANTE DE FÍGADO EM CIRRÓTICOS PORTADORES DE CARCINOMA HEPATOCELULAR.

OLIVEIRA E SILVA, A; CARLOS WAHLE, R; RODRIGUES NESPOLI, P; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; LEONCIO DAZZI, F; OLIVEIRA SOUZA, E; AC DALBUQUERQUE, L. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO. SÃO PAULO, SP, BRASIL.

Introdução: O carcinoma hepatocelular gera elevada mortalidade. Trata-se de neoplasia que surge geralmente em fígados cirróticos, para o qual o transplante de fígado tem sido o tratamento de escolha, valendo-se de doador cadáver ou adulto vivo. Tal procedimento pode ser precedido do emprego de terapêuticas auxiliares, usadas como ponte, sendo esse nosso objetivo em avaliar seu uso nesses pacientes submetidos a transplante de fígado, buscando entender de que forma se comportam tais pacientes no pós-operatório imediato (menos de 30 dias) ou mais tardiamente (entre 6 a 12 meses) do evento cirúrgico.

Casuística: Composto de 30 pacientes submetidos entre dezembro de 1993 a junho de 2006, a transplante de fígado para tratamento de carcinoma hepatocelular.

Resultados: Desses, 17 (56,7%) foram submetidos a terapêuticas auxiliares no período pré-transplante, sendo que 13 (76,4%) realizaram quimioembolização, 2 (11,8%) submeteram-se a hepatectomia, e 2 (11,8%) implantaram o TIPS devido à ascite refratária e hemorragia digestiva alta. A média de idade foi de 54,8 anos, todos do sexo masculino, e a infecção pelo vírus da hepatite C ocorreu em 12 (70,6%). Desses, 5 (29,4%) eram Child A, 7 (41,2%) Child B e 5 (29,4%) Child C. O escore médio do MELD foi 16, com extremos entre 7 e 31, e em 3 (17,6%) ultrapassava 19. Havia a presença de nódulo único em 7 (41,2%) e diâmetro tumoral além de 5cm em 6 (35,3%). Desses, 4 (23,5%) faleceram no pós-operatório imediato (menos de 30dias), 1 (5,9%) em torno de 6 meses, enquanto 12 (70,6%) permanecem vivos, com a sobrevida de 1 ano sendo de 83,3%, livres de doença, com recidiva tumoral sendo identificada em apenas 1 deles (6,2%).

CONCLUSÃO: O uso de terapêuticas auxiliares em carcinoma hepatocelular pode, portanto, ser considerado alternativa ponte, pois se mostram seguras e contribuem para que lhes seja oferecida uma chance maior de sobrevida até a

CARCINOMA HEPATOCELULAR EM CIRRÓTICOS OBESO-MÓRBIDOS.

OLIVEIRA E SILVA, A; CARLOS WAHLE, R; OLIVEIRA SOUZA, E; ROCHA SILVA, B; S MELO, E; M FREITAS RIBEIRO, C; RODRIGUES NESPOLI, P; D SAMUDIO CARDOZO, V; LEONCIO DAZZI, F; AC DALBUQUERQUE, L. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO. SÃO PAULO, SP, BRASIL.

Introdução: Cerca de 35-40% dos obesos mórbidos apresentam hipertransaminasemia, consequência de esteato-hepatite ou cirrose não alcoólica. Desses 56% por longo prazo evoluem com hipertensão portal, enquanto 11% desenvolvem carcinoma hepatocelular exteriorizável em geral, sob forma de múltiplos ou grandes nódulos, manipulados terapeuticamente por quimioembolização intra-artéria hepática e ou transplante de fígado. Material: Composto de 5 pacientes, todos do sexo masculino, obesos mórbidos e com carcinoma hepatocelular. Características clínicas deles encontram-se expostas na Tabela 1.

Pacientes	Idade (anos)	Hipertensão arterial	DM	IMC (kg/m2)	Padrão do carcinoma hepatocelular	Terapêutica	Evolução
FMF	79	+	+	32	Multinodular difuso	Quimioembolização intra-arterial hepática	Óbito
KSS	59	+/S. hepatorenal	+	45	Multinodular difuso	Transplante de fígado intervivos	óbito 10 dias após
ART	64	+/S. hepatorenal	-	32	3 nodulos lobo direito	Transplante de fígado intervivos	óbito 15 dias após
GSD	71	+/S. hepatorenal	+	42	nodulo 8cm + Trombose venosa portal	Fora de esquema terapeutico	óbito 30 dias após
JBMC	59	+ /coronariopatia	+	44	Multinodular difuso com trobose venosa portal e cava inferior	Fora de esquema terapeutico	Acompanhamento

COMENTÁRIOS: Atribui-se que tal evolução nefasta, deva-se à exposição crônica dos hepatócitos a radicais livres de O₂, a citocinas (interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral), fatores de transcrição (TGF-β e outros), todos promotores de expansão de populações de células progenitoras com diminuição das ovas que associadas a mutações do DNA e instabilidade cromossomal presentes nesses portadores de graves comorbidades. Como consequência, cursa com elevados índices de morbi-mortalidade precoce que apresentam, mesmo quando conduzidos pelo transplante de fígado.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

P

PREDICTORES DE FIBROSIS EN ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA

NAZAL, LEYLA; FADIC, A; VARGAS, J; CARDENAS, M; FUSTER, F. HOSPITAL GUSTAVO FRICKE Y HOSPITAL NAVAL DE VIÑA DEL MAR. CHILE.

INTRODUCCION: La prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) ha ido en aumento en relación al incremento de obesidad y síndrome metabólico. En una proporción estimada de 5 a 20 % de pacientes, la EHNA puede progresar a cirrosis siendo mayor el riesgo de progresión en pacientes con mayor grado de inflamación y fibrosis. Se han descrito algunos factores predictores de desarrollo de fibrosis hepática, pero hasta la fecha el gold estándar sigue siendo la biopsia hepática.

OBJETIVOS: Identificar factores clínicos y de laboratorio predictores de inflamación y fibrosis en población estudiada, como forma de seleccionar pacientes que requerirán biopsia hepática y tratamiento más activo de su condición.

PACIENTES Y METODOS: Estudio descriptivo realizado en 30 pacientes en control por EHNA entre los años 2003 a 2006. Se realizó evaluación clínica (edad, sexo, IMC, circunferencia abdominal, tabaquismo, Hipertensión arterial, DMT2 o Síndrome Metabólico); de laboratorio (glicemia en ayunas o test de tolerancia oral a la glucosa; perfil lipídico; pruebas hepáticas, hemograma con VHS; PCR) y ecografía abdominal. Se realizó biopsia a todos los pacientes, evaluando grado de esteatosis, inflamación y fibrosis según la clasificación de Brunt.

Se incluyeron aquellos pacientes con elevación de transaminasas por más de tres meses y ecografía compatible con infiltración grasa hepática, excluyéndose pacientes con consumo excesivo de alcohol, consumo de hepatotóxicos u otras causas de daño hepático crónico. Para el análisis estadístico se correlacionaron factores clínicos y de laboratorio con los hallazgos histológicos de esteatosis, inflamación y fibrosis, usando el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para evaluar significación en las variables continuas dentro y entre los grupos, y el test exacto de Fisher para variables categóricas y datos de frecuencia.

RESULTADOS: Se incluyeron 19 mujeres y 11 hombres con edad promedio 52.6 años (28 - 77) e IMC promedio 32.4 (24.8 - 53.1). 60% presentaron síndrome metabólico. Se encontró algún grado de fibrosis en 9 pacientes (30%) presentando fibrosis severa 4 pacientes (13.3%).El análisis multivariado entre los hallazgos histológicos y parámetros clínicos y de laboratorio, demostró correlación entre el grado de inflamación y valor de HDL (39.6 mg/dl promedio en grupo con inflamación severa versus 56.5 mg/dl en grupo con inflamación leve), así como correlación con niveles elevados de GGT (p = 0.0044). Aquellos pacientes con GOT/GPT > 1 presentaron fibrosis en el 100% de los casos (n=4), comparado con un 19% de pacientes con GOT/GPT < 1 (n=5) (p=0.005), siendo más severo el grado de fibrosis en el primer grupo. Al correlacionar variables histológicas entre sí, se observó una relación entre el grado de inflamación y presencia de fibrosis, pero no hubo correlación entre la presencia y grado de esteatosis con fibrosis e inflamación. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el resto de las variables clínicas y de laboratorio estudiadas y los hallazgos histológicos.

CONCLUSIONES: En este estudio, la relación GOT/GPT>1 fue la única variable que se asoció significativamente al grado de fibrosis. Este mismo parámetro junto con los niveles bajos de HDL y altos de GGT, se correlacionaron positivamente con el grado de inflamación. Estos datos podrían ayudar a seleccionar aquellos pacientes que se benefician de realizar biopsia hepática y manejo más activo de su enfermedad.

EXPRESIÓN HEPÁTICA DE ADIPONECTINA Y PREPROGRELINA EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

URIBE, M; ZAMORA VALDES, D; BERMEJO MARTINEZ, L; PICHARDO BAHENA, R; BAPTISTA GONZALEZ, H; PONCIANO RODRIGUEZ, G; MEDINA SANTILLAN, R; MENDEZ SANCHEZ, N. FUNDACION CLINICA MEDICA SUR. MÉXICO, D.F., MÉXICO.

Introducción y objetivos: El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una hepatopatía crónica de creciente importancia en el mundo por su relación con la obesidad y la resistencia a la insulina. La adiponectina y la ghrelina son hormonas que participan en el metabolismo de lípidos y su participación en el depósito hepático de lípidos en el desarrollo de HGNA podría tener efectos benéficos. El objetivo de este trabajo fue investigar si la ghrelina regula la expresión de adiponectina en tejido hepático de pacientes con HGNA y establecer sus diferencias con sujetos sin HGNA.

Materia y métodos: Se trata de un estudio clínico transversal llevado a cabo en pacientes con diagnóstico clínico-patológico de hígado graso no alcohólico. Clasificamos a los pacientes de acuerdo al diagnóstico en normales, esteatosis no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica; los pacientes con otras hepatopatías fueron excluidos. Se determinaron variables antropométricas, metabólicas y bioquímicas. Cuantificamos las concentraciones hepáticas relativas de RNAm de adiponectina y preproghrelina mediante PCR-RT, usando su relación con β -actina como referencia. Para el análisis estadístico, usamos medidas de tendencia central y la prueba de U de Mann-Whitney para estudiar las diferencias de las variables por su distribución no-normal y consideramos significativas las diferencias cuando el valor de p fue < 0.05.

Resultados: Los grupos estuvieron constituidos por 3 sujetos normales (controles), 14 sujetos con esteatosis hepática y 4 con esteatohepatitis no alcohólica. Los pacientes con esteatosis y con esteatohepatitis presentaron mayor resistencia a la insulina y niveles séricos de triglicéridos con relación a los controles (p < 0.05). Los pacientes con esteatohepatitis presentaron mayores niveles de RNAm de adiponectina que los pacientes controles (p < 0.05). No encontramos diferencias entre los niveles de RNAm de preproghrelina en pacientes con hígado graso.

Cuantificación relativa de los niveles de RNAm de adiponectina y preproghrelina			
Relación gen/ β -actina	Control (n=3)	Esteatosis (n=14)	Esteatohepatitis (n=4)
Adiponectina	8.69x10(e-12) $\pm$ 1.4x10(e-11)	6.99x10(e-9) $\pm$ 2.49x10(e-8)	6.1x10(e-10) $\pm$ 7.53x10(e-10) $\dagger$
Preproghrelina	0.89 $\pm$ 0.94	1.41 $\pm$ 1.42	1.84 $\pm$ 0.59

$\dagger$ p < 0.05 con relación a controles

CONCLUSIONES: Identificamos expresión de adiponectina en hígado de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, muy probablemente secundaria o mediada por ghrelina, lo que sugiere que puede haber una respuesta compensatoria hepatocelular ante la resistencia a la insulina.

O

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GRASA HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (NAFLD) EN PACIENTES HOSPITALARIOS. ODZAK, A; WACHS, A; COBO, M; FRIDER, B. DIVISION CLINICA MÉDICA-HEPATOLOGÍA Y NUTRICIÓN .HOSPITAL ARGERICH. BS. AS., ARGENTINA

El descenso de peso y la actividad física son la principal recomendación para mejorar la insulino-resistencia en pacientes (pts) con NAFLD, sean éstos obesos, con sobrepeso, diabéticos o con síndrome metabólico. No existen aún drogas específicas para tratar la NAFLD. OBJETIVO: Evaluar la adherencia al tratamiento de NAFLD y el conocimiento que sobre la enfermedad tienen los pts. POBLACIÓN Y METODOS: pts mayores de 18 años que concurren periódicamente a Hepatología con diagnóstico de NAFLD (ecográfico o por biopsia hepática (PBH) c/sin alteración del hepatograma) a los cuales se los informó una vez establecido el diagnóstico sobre la enfermedad, complicaciones hepáticas y cardiovasculares, influencia y necesidad de dieta, ejercicio aeróbico y consulta con nutricionista. Se utilizó un cuestionario estructurado en 3 partes: a) datos sociales, b) hábitos alimentarios / actividad física / consulta nutricional, c) información sobre la enfermedad y cumplimiento del tratamiento. Se registró de la historia clínica el peso de la 1ra y última consulta y si se había efectuado PBH. Todos los pts tenían sobrepeso o eran obesos, excepto 2 hombres. RESULTADOS: 45 pts. 35 mujeres (M) y 10 hombres (H), edad promedio 57 años (entre 37 y 75) y 47.8 años (29 y 63) respectivamente. El 35.5% reside en Capital Federal (16/45) y el 64.5% en el Gran BsAs (29/45). Con obra social el 28.8% (13/45, 11 M y 2 H). El 75% no relata trabajo estable (31M/3H) y el 8.8% está jubilado (3 M/ 1H). Se definieron las siguientes categorías según las respuestas de los pacientes:cumplimiento de dieta: hizo cambios en la forma de comer, 4 comidas/día e incluye frutas y verduras. Cumplimiento del ejercicio: aeróbico, mínimo 30' / 3 v/semana.Cumplimiento del tratamiento: cumple dieta y ejercicio. Conocimiento sobre enfermedad y riesgos asociados: si es o no DBT, reconoce la relación EGHNA / riesgo cardiovascular y entiende las razones para adelgazar y hacer ejercicio. Los resultados se observan en la tabla 1. Si bien ninguna M cumple el tratamiento, el 45% (16/35) cree que sí lo cumple, el 54% (19/35) se considera informada y el 45% ha bajado de peso sin cumplir dieta ni ejercicio. El 40% de los H (4/10) cumple el tratamiento, el 90% (9/10) se considera informado, pero sólo 1 bajó de peso. El 80% refiere cambios en su forma de comer, aunque el 68.8% no cumple con 4 comidas diarias (22% dificultades económicas, 19% largas jornadas laborales, 45% motivos diversos) y sólo el 23% continúa con nutricionista. La caminata es el principal ejercicio, aunque el 75.5% no la realiza regularmente. La artrosis es el principal impedimento físico. El hecho de haber sido sometido a una PBH no se correlacionó con mayor cumplimiento del tratamiento.

	cumple dieta	cumple ejercicio	cumple tratamiento	Conoce enfermedad	Nro pac c/ consulta Nutrición	Nro pac. c/ descenso de peso	mediana descenso de peso	Nro pac. c/ PBH
hombres	4/10 (40%)	7/10 (70%)	4/10 (40%)	7/10 (70%)	10/10 (100%)	2/10 (20%)	-2.85 kg (-1.7 y -4 kg)	6/10 (60%)
mujeres	6/35 (17%)	3/35 (8.5%)	0/35 (0%)	18/35 (51%)	20/35 (57%)	16/35 (45%)	-1.6 kg (-0.3 y -15kg)	15/35 (42.8%)
Total	10/45 (22.2%)	10/45 (22.2%)	4/45 (8.8%)	25/45 (55%)	30/45 (66%)	18/45 (40%)	-1.85 kg(-0.3 y -15kg)	21/45 (46%)

CONCLUSIONES: Se observa falta de compromiso para realizar cambios en el estilo de vida, a pesar que la mayoría de los pacientes se considera informado, conoce la enfermedad y sus consecuencias. Es probable que las razones socioeconómicas contribuyan a la no adherencia. Como sucede en otras patologías crónicas, surge como recomendación para lograr mayor adherencia al tratamiento de NAFLD, no sólo adecuada información sino además seguimiento nutricional, educación alimentaria y un entorno socio-económico-cultural adecuado.

O

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA E SÍNDROME METABÓLICA: AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO CLÍNICO DESTA ASSOCIAÇÃO EM OBESOS GRAVES QUE REALIZARAM CIRURGIA BARIÁTRICA.

COTRIM, H; ALMEIDA, A; ALVES, E; SANTOS, A; BITTENCOURT, A; VALENTE, D; LOBO, A; FREITAS, L. FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - BRASIL / CPQGM - FIOCRUZ - BAHIA. SALVADOR, BRASIL.

Introdução: Obesidade é um dos principais fatores de risco da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e um dos componentes da Síndrome Metabólica (SM), que se caracteriza pela presença de obesidade central, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL e hiperglicemia. Esta síndrome tem sido considerada um dos fatores preditores de gravidade da DHGNA, entretanto nos obesos graves, que se submetem à cirurgia bariátrica, a importância clínica da associação entre DHGNA e SM é um tema ainda em discussão.

O presente estudo objetivou avaliar o comportamento clínico e prognóstico da DHGNA associada a SM em obesos graves.

Metodologia: Estudo de corte transversal, que avaliou entre outubro/04 a maio/05 pacientes obesos graves (IMC>35 Kg/m2), que realizaram cirurgia bariátrica. Todos os pacientes tiveram diagnóstico clínico e histológico de DHGNA e critérios da AT-PIII* foram adotados para diagnóstico da SM. As biópsias hepáticas foram realizadas durante a cirurgia. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética -CPqGM- FIOCRUZ-BA. Na análise estatística foi utilizado o programa SPSS Windows(r) V.9.0 para tabulação e análise dos dados. Para avaliação de associação entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste Qui-quadrado.

Resultados: Foram avaliados 98 pacientes com média de idade de 37.8 ± 10.9 anos e 73.5% eram do gênero feminino. SM foi observada em 53 (54%) pacientes, e os critérios da síndrome mais frequentes foram: aumento da circunferência da cintura em 100% dos casos, hipertensão arterial em 57%, níveis baixos de HDL em 55%, hipertrigliceridemia em 47% e aumento de glicemia em 20.4%. Não foi observada correlação entre presença de SM e intensidade da esteatose (p= 0.334), blonização (p= 0.595), e inflamação lobular (p= 0.538), entretanto a fibrose estava presente em 92.5% dos casos com SM e em 77.8% sem a síndrome (p= 0.039). Houve também correlação entre frequência de fibrose e maior número de componentes da SM: se considerados 3 critérios fibrose foi observada em 91% dos casos, se 5 critérios em 100%. *JAMA, 285:2486-97, 2001

CONCLUSÕES: a) foi relevante a associação entre SM e DHGNA em obesos graves; b) a circunferência da cintura (obesidade central) foi o mais frequente componente da SM associada a DHGNA nestes pacientes, seguida de hipertensão arterial e baixos níveis de HDL; c) esteato-hepatite com fibrose foi o diagnóstico histológico mais frequentemente associado a SM; d) O estudo mostra a importância da Síndrome Metabólica como parâmetro de gravidade e de prognóstico na DHGNA em obesos graves, que se submetem à cirurgia bariátrica.

O

PERFIL DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE LA MEMBRANA DE ERITROCITOS COMO REFLEJO DEL PERFIL DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE LOS FOSFOLÍPIDOS HEPÁTICOS Y SU RELACIÓN AL ESTRÉS OXIDATIVO EN HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.

PONIACHIK, J; ARAYA, J; RODRIGO, R; ELIZONDO, A; BURDILES, P; CSENDES, A; DIAZ, J; ROJAS, J; MALUENDA, F; VIDEA, L; SMOK, G. HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE. FINANCIADO POR PROYECTO FONDECYT 2006 N: 1060105. SANTIAGO, CHILE.

Los mecanismos de la esteatosis hepática y su progresión a esteatohepatitis son pilares fundamentales para conocer la patogénesis del Hígado graso no alcohólico (HGNA). Los objetivos fueron: comparar la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos hepáticos con los de la membrana del eritrocito, evaluar el efecto del estrés oxidativo sobre la homeostasis de los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga (AGPCL) y evaluar los cambios en la composición de estos ácidos grasos en la baja de peso post cirugía bariátrica en pacientes (pac)obesas con HGNA. Pacientes y Métodos: 12 mujeres obesas con HGNA y 8 mujeres controles no obesas que se realizaron cirugía bariátrica y antireflujo respectivamente, tomándose una biopsia y muestra para estudio de hígado. Se midió la actividad de enzimas antioxidantes (catalasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa), el contenido de glutatión reducido y de malondialdehído (MDA) en hígado, así como la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos hepáticos y de la membrana del eritrocito. En plasma se midió la lipoperoxidación evidenciada por los F2 isoprostanos. A los 3 meses post-cirugía bariátrica se midieron nuevamente F2 isoprostanos y composición de ácidos grasos de la membrana de eritrocitos en 7 de las pac con HGNA. Resultados: Las pac con HGNA presentaron en los fosfolípidos hepáticos, en comparación con el grupo control, una disminución significativa (p<0.05) del contenido total de ácidos grasos poli-insaturados (total AG-PI), total de ácidos grasos poli-insaturados n-3 (total AGPI n-3), total de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga n-3 (total AGPCL n-3) (reducción del 27%, 61% y 63%, respectivamente). Acompañándose también de un aumento significativo (211%) en la relación n-6/n-3 AGPCL. En las membranas de eritrocitos, las pac con HGNA, presentaron una disminución significativa (p<0.05) en el total AGPI (19%), total AGPI n-3 (46%), total AGPCL n-3 (50%) y de los ácidos grasos 20:4 n-6 y 22:6 n-3, en comparación a controles. Además presentaron un aumento significativo 173% en la relación n-6/n-3 AGPCL. Estos hallazgos fueron similares a los encontrados en los fosfolípidos hepáticos. El grupo HGNA post-cirugía bariátrica presentó cambios en la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana de eritrocitos asemejándose al grupo control. En los parámetros de estrés oxidativo, las pac con HGNA presentaron menor contenido de glutatión (41% menos), menor actividad de superóxido dismutasa y catalasa (58% y 30% menos, respectivamente). Los con HGNA presentaron un aumento significativo de la lipoperoxidación, comparado con el grupo control, evidenciado por el aumento del contenido de MDA (185%) y de F2I (85%).

El grupo de HGNA post-cirugía bariátrica presentó una reducción significativa (p<0.05) del estrés oxidativo evidenciado por reducción del 40% en los niveles de F2I, comparado con el grupo inicial de obesas con HGNA (precirugía).

CONCLUSIONES: La depleción de AGPCL n-3 y estrés oxidativo plantea un mecanismo multifactorial en la patogénesis del HGNA. La depleción de los AGPCL sugiere que estos resultan ser los marcadores más sensibles a los efectos del estrés oxidativo sobre los fosfolípidos. Los da-

O

SÍNDROME DA APNEIA DO SONO & DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM OBESOS GRAVES.

ALMEIDA, A; COTRIM, H; DALTRO, C; ALVES, E; BITTENCOURT, A; VALENTE, D; SANTOS, A; LOBO, A; FREITAS, L. FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - BRASIL / CPQGM - FIOCRUZ - BAHIA. SALVADOR, BRASIL.

Introdução: A Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) é caracterizada com uma condição clínico-patológica de amplo espectro, inclui a esteatose hepática e a esteato-hepatite, que pode evoluir para cirrose. Recentemente surgiram evidências de uma possível associação da DHGNA com a Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS), e tem sido sugerido que os pacientes com SAHOS, além de apresentarem obesidade e resistência à insulina, fatores de risco conhecidos para DHGNA, desenvolvem hipoxemia o que poderia agravar a doença hepática.

O objetivo do estudo é avaliar a importância da SAHOS como fator preditor de gravidade da DHGNA em obesos graves.

Metodologia: Estudo de corte transversal, que avaliou pacientes obesos graves (IMC>35 Kg/m2), que realizaram cirurgia bariátrica. Todos os pacientes tiveram avaliação clínica, bioquímica, ultrassonografia de abdomen, realizavam polissonografia, e biópsia hepática (durante a cirurgia). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética -CPqGM- FIOCRUZ-BA. Na análise estatística foi utilizado o programa SPSS Windows(r) V.9.0 para tabulação e análise dos dados. Foi utilizada análise de regressão logística na identificação de variáveis clínicas associadas a determinadas características histológicas (grau de esteatose, inflamação e fibrose).

Resultados: Entre outubro/04 a maio/05 foram selecionados 141 pacientes com média de idade de 37.3 ± 11.1 anos e 76.6% eram do gênero feminino. Hipertensão, dislipidemia, diabetes foram observados em 53.1%, 72.3%, 11.7% respectivamente. SAHOS foi diagnosticada em 65.2% dos pacientes. Na avaliação histológica foram observadas: fígado normal e alterações inespecíficas em 16 (11,3%) dos casos, esteatose isolada em 2 (1,4%) e esteato-hepatite (esteatose+ balonização e/ou fibrose) em 123 (87,2%), sendo que fibrose estava presente em 82.3% dos casos. Elevação dos níveis de ALT/AST foram preditores de maiores graus (3 e 4) de esteatose (OR: 3,191; 95% IC: 1,033 - 9,859). Utilizando-se análise de regressão logística observou-se que foram preditores independentes de fibrose: SAHOS (OR: 5.601; 95% IC: 1.737 - 18.066), dislipidemia (OR: 3.649; 95% IC: 1.164 - 11.444) e balonização hepatocelular na histologia (OR: 12.292; 95%IC: 2.075 - 72.830).

CONCLUSÕES: a) o estudo mostra uma frequente associação entre DHGNA e SAHOS (65,2% dos casos); b) mostra que SAHOS foi um fator preditor de fibrose na DHGNA; c) sugere que a apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono podem contribuir com a gravidade da doença hepática em obesos graves.

P

ESTEATOSE HEPÁTICA EM DOADORES ADULTOS VIVOS DE FÍGADO QUE APRESENTAVAM IMC > 30 KG/M2.

OLIVEIRA E SILVA, A; B VASCONCELOS, A; LEONCIO DAZZI, F; SILVA GOULART, F; CARLOS WAHLE, R; RODRIGUES NESPOLI, P; OLIVEIRA SOUZA, E; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; M FREITAS RIBEIRO, C; AC DALBUQUERQUE, L. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO. SÃO PAULO, SP, BRASIL.

Introdução: No nosso Serviço, independente do aspecto do fígado ao ultra-som, todos aqueles potenciais doadores adultos vivos de fígado com IMC > 30 kg/m2, são submetidos a biópsia hepática. Expressão histológica desses pacientes, sobretudo na busca de doença hepática não alcoólica, revela-se a nossa preocupação neste trabalho.

Material: Composto por 23 doadores adultos vivos de fígado que foram separados em 2 Grupos de Estudo (GE): GE1 constituído de 10 (43,5%) com comorbidades associadas, tais como diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, sendo 7 (70%) homens e 3 (30%) mulheres, com idade média de 34,9 anos e; GE2 composto por 13 (56,5%) doadores, sem comorbidades associadas, sendo 7 (53,8%) homens e 6 (46,2%) mulheres, com idade média de 32,8 anos.

Resultado: Encontram-se expressos na Tabela 1.

	Grupo de Estudo 1	Grupo de Estudo 2
Histologia normal	0	7 (53,8%)
Esteatose hepática leve (< 20% dos hepatócitos)	8 (80%)	2 (15,4%)
Esteatose hepática moderada (20-30% dos hepatócitos)	0	2 (15,4%)
Fígado reacional	2 (20%)	2 (15,4%)

CONCLUSIONES: Comentários: O desafio na utilização de doadores adultos vivos de fígado é expandir o pool de doadores do transplante de fígado, sem comprometer a sua segurança e do receptor. Nossos resultados comprovam que a incidência maior de lesão hepatocelular verificou-se no grupo com comorbidades, traduzida no encontro de esteatose hepática (80% x 15,4%) predominando no Grupo de Estudo 2, com comorbidades. Em nenhum deles, as presenças de esteato-hepatite não alcoólica, fibrose ou cirrose, foram identificadas, nos

PATOLOGÍA BILIAR

LITIASIS VESICULAR Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. SU MECANISMO DE ASOCIACIÓN.

VAZQUEZ ELIZONDO, G; ZAMORA VALDES, D; MONTAÑO REYES, M; SANCHEZ LARA, K; URIBE RAMOS, M; VAZQUEZ FERNANDEZ, F; PEREZ SOSA, J; LEZAMA MORA, J; RAMOS, M; URIBE, M; MENDEZ SANCHEZ, N. FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR. MÉXICO, D.F., MÉXICO.

Antecedentes y Objetivo: La litiasis vesicular (LV) es una patología muy frecuente en México. La LV asocia a obesidad, síndrome metabólico y a enfermedad cardiovascular, condiciones que comparten insulinoresistencia, alteraciones metabólicas y hormonales con niveles bajos de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). Interesantemente, el grosor de la capa íntima-media de la carótida común se ha asociado a incremento en la incidencia de enfermedad coronaria. El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre la presencia de LV, el grosor del complejo íntima-media carotídeo y los niveles séricos de IGF-1.

Material y métodos: Se trata de un estudio transversal. Los casos fueron definidos como sujetos positivos y controles negativos a LV por ultrasonido. Se determinaron variables antropométricas, bioquímicas y hormonales (insulina e IGF-1). El diagnóstico de síndrome metabólico fue realizado de acuerdo a los criterios del ATP III. Se determinó el grosor del complejo íntima-media de carótida derecha e izquierda por medio de ultrasonido en la modalidad B de alta resolución. Se calculó la razón de momios para ser un caso de LV de acuerdo a los niveles de IGF-1 y grosor del complejo íntima-media, considerando significativas las diferencias con valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 76 pacientes, 25 casos y 51 controles. Se observaron diferencias significativas en el IMC (28.1 ± 3.97 , $p < 0.05$), perímetro de cintura (106.5 ± 0.11 , $p < 0.05$), porcentaje de grasa corporal (32.7 ± 4.9 , $p < 0.05$), e índice HOMA > 2.5 (2.5 ± 2.7 , $p < 0.05$) así como con respecto al grosor del complejo íntima-media. No observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de IGF-1.

CONCLUSIONES: Los resultados del presente estudio demuestran una asociación estadísticamente significativa entre LV y aterosclerosis carotídea. Esta asociación, podría permitir la identificación temprana de sujetos con riesgo coronario alto y la prevención de morbilidad digestiva y cardiovascular.

P

PREVALENCIA DE LITIASIS BILIAR REVISIÓN DE LA LITERATURA. FACTORES ASOCIADOS.

ALDANA, FE; LOPEZ, S; TONATTO, C; PATRON COSTAS, G. HOSPITAL SAN BERNARDO. SALTA. ARGENTINA.

Este estudio en Salta capital sobre litiasis en la vía biliar, es el primer estudio epidemiológico en la provincia. La litiasis biliar es la patología digestiva de mayor prevalencia en la población adulta a nivel mundial. Presentando variaciones según diferentes zonas geográficas. En Europa varía de 7.5% (Inglaterra) a 21.9% en (Noruega), África; 10.0% (Svita); 1.8 (Nigeria) y en la tribu Maasai en África Oriental, donde es desconocida. En Asia; 3.1 (Tailandia) a 6.4% (Siberia). En América; 10 a 15% (Estados Unidos de América), en países latinoamericanos 9.3% en Brasil, Chile 2.85% y en Perú 14.3%. En Argentina fue 20.5% (según estudio en descendientes de Europeos). La edad se correlaciona positivamente con la frecuencia de colelitiasis. El sexo femenino aumenta el riesgo de desarrollar litiasis de 3 a 1 respecto a los hombres. El índice de masa corporal (IMC: el peso en Kg/ la altura medida al cuadrado) mayor a 30 presenta el doble de posibilidades de tener litiasis biliar respecto a IMC de menos de 25. Otros factores que influirían son genéticos y raciales. Así el ancestro indoeuropeo como factor independiente que predispone a la aparición de la litiasis. Asociación familiar: el riesgo de colelitiasis aumenta en familiares de pacientes portadores de cálculos biliares. La ecografía constituye el mejor método para explorar la vesícula biliar, vía biliar principal, el tamaño, la homogeneidad del parénquima hepático; los cálculos biliares, intensamente eco refringentes, son rápidamente pesquisados en el lumen vesicular. Por ello la ecografía presenta sensibilidad de 90 % y especificidad de 95%. OBJETIVO PRINCIPAL: 1 estimar la prevalencia de colelitiasis, detectada mediante ultrasonografía en la población adulta de 18 a 60 años. 2 identificar factores asociados y características epidemiológicas de colelitiasis en nuestro medio. Estudio observacional de corte transversal. Definición de de casos prevalentes y controles para el estudio de asociaciones. AMBITO DEL ESTUDIO: población de muestreo obtenida a partir de donantes de sangre del servicio de hemoterapia de nuestro nosocomio. INSTRUMENTALIZACIÓN: RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA: se invitara a los donantes de sangre participar en el estudio para realizarles; ecográfico abdominal, estimación de IMC y encuesta estructurada. ANALISIS ESTADISTICO: la prevalencia se calculo teniendo en cuenta la estratificación muestral. La estimación del grado de asociación se llevo a cabo mediante odds ratios y sus intervalos de confianza al 95%, calculados mediante regresión logística.

CONCLUSIONES: Este estudio tomo a 114 donantes del banco de sangre de nuestro nosocomio (83 hombres, 30 $\pm$ 9.2 años y 31 mujeres, 39 $\pm$ 11.46 años) fueron examinados los meses de junio, julio y agosto 2006, se asignaron a 4 grupos (18-30, 31-40, 41-50 y 51 -60 años). El 23% presento colelitiasis o historia de colelitiasis. (15% hombres y 58 % mujeres) Odds ratio = 0.16 (0.06 < 0.44) Cornfield 95% confidence limits for OR Relative risk = 0.32 (0.18 < 0.54) Chi-Squares:17.21, P:0.0000335. El 87% de los pacientes con colelitiasis o historia de colelitiasis estaba en obesidad o sobrepeso. La prevalencia de colelitiasis se correlaciona en forma positiva con edad; (En el grupo 51 - 60 el porcentaje de colelitiasis fue de 87% mientras que en el grupo de 18 - 30 es del 11%). AL analizar la relacion con la raza mostro que los descendientes de amerindios pre-

CC

ASCARIDIASIS DE VIA BILIAR

TONATTO, C; ALDANA, F; BUSTOS, E; PATRON COSTAS, G. HOSPITAL SAN BERNARDO. SALTA, ARGENTINA.

Se reporta el caso de una paciente de 26 años. Sin antecedentes patológicos relevantes. Epidemiología para parasitosis por zona endémica. Consulta por dolor abdominal en hipocondrio derecho, tipo cólico, pérdida de peso, vómitos biliosos, distensión abdominal e ictericia, internándose en este nosocomio. Al examen físico se constata paciente en regular estado general, adelgazada, ictericia, afebril, abdomen doloroso en hipocondrio derecho con Murphy positivo, RHA positivos, elimina gases, catarsis positiva. Se realizó examen parasitológico de materia fecal: negativo, laboratorio. Hemoglobina: 8.5gr/dl Hematocrito: 27%, Leucocitos 10.500 Eosinófilos: 7%, GOT: 18 (40) GPT: 21 (40) Y Fosfatasa alcalina: 385 UI/ml, ecografía abdominal: vía biliar extrahepática e intrahepática dilatada, con imágenes hiperecogénicas laminares sin sombra posterior. Se interpreta como cólico biliar recibiendo tratamiento médico con evolución tórpida. Presenta durante su internación cuadro de colangitis por lo cual se decide su intervención quirúrgica. Se realiza colecistectomía con coledocotomía kehr, observándose invasión de colédoco con áscaris lumbricoides. Se completa el tratamiento con antiparasitarios orales y posterior C.P.R.E para completar estudio de vía biliar y extracción de parásitos residuales.

CONCLUSIONES: Esta parasitosis es la más frecuente y cosmopolita de todas las Helmintiasis Humanas. Se ha comunicado en las poblaciones nativas de todo el mundo; siendo una verdadera endemia en los países de Asia y América Latina con una mayor incidencia niños y mujeres jóvenes de bajo nivel socioeconómico. La tasa de prevalencia es de hasta un 90% en la población general, con afección biliar en el 1%. El hábitat normal del parásito es la luz del intestino delgado. La condición clínica de mayor gravedad se presenta con la migración de las formas adultas a diferentes sitios del organismo. La más frecuente es la invasión de la vía biliar, con obstrucción del colédoco. La forma biliar puede ser transitoria cuando el parásito se retira espontáneamente, o puede causar un cuadro de colangitis, que puede ser suprativa con producción de abscesos, o de litiasis intrahepática. La ecografía es de elección para su diagnóstico. El tratamiento es quirúrgico asociado a terapéutica sistémica.

O

POLIMORFISMOS DEL RECEPTOR NUCLEAR FXR ASOCIADOS A LA SUSCEPTIBILIDAD A LITIASIS BILIAR DE COLESTEROL EN UN MODELO MURINO Y EN POBLACIÓN MEXICANA

ZAMORA VALDES, D; KRESS, R; ROCHA, J; KOVACS, P; STUMVOLL, M; MOSSNER, J; WITTENBURG, H; URIBE, M; MENDEZ SANCHEZ, N. FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR. MÉXICO, D.F., MÉXICO.

Introducción y objetivo: El desarrollo de litiasis biliar de colesterol resulta de la interacción de genes litogénicos (LITH) y factores ambientales. El receptor nuclear farnesoide X, FXR, por sus siglas en inglés (gen Nr1h4), es uno de los genes candidatos en la región Lith7 en el cromosoma 10 identificado en ratones susceptibles PERA/EiJ y los ratones resistentes I/LnJ. El objetivo de este estudio es investigar la asociación entre alelos de Nr1h4 y el riesgo de desarrollar litiasis biliar de colesterol en ratones y humanos.

Material y métodos: Usamos PCR en tiempo real para determinar los niveles de expresión de RNA m de Nr1h4 y los genes que induce Cyp7a1 y Cyp8b1 en ratones susceptibles y resistentes a desarrollar litiasis biliar de colesterol después del consumo de una dieta normal o enriquecida con ácido cólico durante cuatro semanas. Identificamos los polimorfismos en el gen NR1H4 en 24 sujetos. Después, usando el método Taqman detectamos la presencia de estos polimorfismos en 80 pacientes con litiasis biliar y 80 sujetos sin litiasis pareados por edad y sexo. Determinamos los niveles de significancia por regresión logística.

Resultados: No hubo diferencias en la expresión de Nr1h4 y los genes que regulan Cyp7a1 y Cyp8b1 entre los ratones susceptibles y los resistentes después del periodo experimental. Sin embargo, el alelo susceptible en Nr1h4 presentó polimorfismos en la región codificada que produjeron cambios en la secuencia de aminoácidos. Después de la activación de FXR por el ácido cólico, los ratones portadores del alelo susceptible en Nr1h4 presentaron menor expresión de Cyp7a1 y Cyp8b1 comparado con ratones normales. Detectamos siete polimorfismos en población mexicana, todos se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg. Tres polimorfismos se asociaron a la presencia de litiasis biliar de colesterol: -20647T>G, ($p=0.06$, RR 2.38 IC95% 0.95-5.9), -1G>T ($p<0.05$, RR 4, IC95% 1.05-15.2) y -31T>A ($p=0.05$, RR 2.1 (0.99-4.5)).

CONCLUSIONES: Los resultados del presente estudio indican la participación del FXR en la susceptibilidad genética y la patogénesis de la litiasis biliar de colesterol en población mexicana, por lo anterior, el receptor FXR es un blanco po-

HEPATOTOXICIDAD POR DROGAS

O

CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA SOBREDOSIS DE PARACETAMOL CON FINES SUICIDAS Y EL VALOR DE LA TERAPIA CON N-ACETILCISTEINA

ALVAREZ, L; BRAHM, J; NAVARRO, A. CLÍNICA LAS CONDES. SANTIAGO, CHILE.

La sobredosis de Paracetamol (SP) con fines suicidas es una causa frecuente de hepatitis grave en adultos en publicaciones internacionales, sin que existan series nacionales. Objetivo: Comunicar las características clínicas y epidemiológicas de la SP con fines suicidas en nuestro medio. Pacientes y método: Se revisaron a partir de la medición de niveles de Paracetamol del laboratorio de Clínica Las Condes, los casos de SP en mayores de 15 años en el periodo Enero 2000-agosto 2006. Resultados: 25 casos, 80% sexo femenino, edad promedio 19,2 años (rango 15-38 años), 92% con patologías psiquiátricas en control médico. La dosis ingerida promedio fue de 11,7 grs (rango 5 - 45 grs), 188 mg/kg de peso corporal (rango 63 - 550 mg/kg peso) y con un intervalo promedio entre la ingesta y la consulta en urgencia de 9,7 horas (rango 1-72 horas). La ingesta concomitante de otras drogas (Benzodiacepinas, antidepresivos, antipsicóticos, antiinflamatorios y relajantes musculares) fue más frecuente en mujeres que en hombres (65% v/s 40%), mientras que el consumo asociado de alcohol fue más frecuente en hombres (60% v/s 5%). Todos los pacientes recibieron N-Acetilcisteína (NAC), 140mg/Kg de peso como dosis de carga y luego 17 dosis de 70 mg/kg de peso. Los pacientes que completaron el esquema de NAC fueron aquellos que calificaban como de riesgo moderado o alto según nomograma de Rumack-Matthew. En el grupo total no se observó mortalidad, pero 3 casos presentaron hepatitis aguda, todos con niveles plasmáticos en rango alto de toxicidad según nomograma. Estos pacientes tuvieron valores promedio máximo de GOT de 1892 U/L (rango 1346-2587) y de GPT de 3388 U/L (rango 2765 - 4120). La protrombina promedio fue de 60% (rango 32% - 95%). Ningún paciente presentó encefalopatía y en un caso se observó disfunción renal leve (creatinina 1,7 mg%).

CONCLUSIONES: La SP con fines suicidas se produce más frecuentemente, en mujeres menores de 20 años con patología psiquiátrica previa. La ausencia de casos graves y mortalidad de esta serie se deben a la consulta precoz y al uso de NAC según protocolo establecido. La SP parece haber aumentado en nuestro medio en los últimos años, lo que debe ser estudiado en forma dirigida.

CC

HEPATITIS TÓXICA ASOCIADA AL USO DE INTERFERÓN BETA EN UNA PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

TRIGO, P; DAVILA, C; CORREALE, J; LENDOIRE, J; IMVENTARZA, O. DEPARTAMENTO DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS. SERVICIO DE NEUROLOGÍA. FLENI. CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES. ARGENTINA.

INTRODUCCION: La esclerosis múltiple es una enfermedad poco frecuente, el interferón beta en dosis elevadas ha permitido mejorar la evolución de esta enfermedad.

OBJETIVO: Describir un caso de toxicidad hepática por interferón beta de presentación infrecuente. PACIENTE: sexo femenino, 25 años, consulta en septiembre de 2004 por visión borrosa y cefalea. La resonancia magnética nuclear mostró múltiples imágenes hiper intensas peri ventriculares en la sustancia blanca bihemisféricas. El laboratorio de ingreso fue: TGO 17 U/L, TGP 12U/L, BT 0.45 mg/dl, BD 0.32 mg/dl, FAL 91U/L, COL 177 mg/dl. La serología pa-ra HIV y la VDRL fueron negativas, TSH 1.64 (N), T4 11.1 (N), T3 166 (N), FAN, Anti ADN, Anti Ro/SSA, Anti La/SSB, negativos, Anti cardiolipina Ig. G e Ig M, C3, C4 y factor reu-matoideo dentro de valores normales. En noviembre de 2004 inicia INTERFERON BETA 44 µgr (Rebif (r)) 3 veces por semana asociado a ibuprofeno. Evolucionó estable por 1 año con hepatogramas normales. En septiembre de 2005 progresan síntomas y lesiones en RMN. Durante septiembre, octubre y noviembre recibe pulsos de metilprednisolona. En diciembre se efectúa hepatograma: TGO 297 U/L, TGP 426 U/L, BT 0.45 mg/dl, BD 0.32 mg/dl, FAL 91 MG /DL, COL 177 mg/dl y se suspende el INF Beta. La ecografía hepática fue normal, la serología fue: Ig M anti VHA, Ig M anti HBC, Ig M anti CMV negativas. HBsAg negativa, anti HCV negativa. ANA, AMA, A-LKM negativas, ASMA positivo 1/160. Gama globulinas normales. En la tabla 1 se detalla la evolución del laboratorio.

RESULTADO: Biopsia hepática: 8 espacios porta pequeños con mínimos infiltrados mixtos. Conducto biliar inter lobulillar sin lesión en los colangiocitos. A nivel acinar marcados fenómenos regenerativos hepatocíticos con tumefacción del citoplasma y aisladas micro vacuolas grasas. Áreas de necrosis focales hepatocítica con polimorfo nucleares, eosinófilos y aislados plasmocitos en zona 3 del acino, región peri venular. Fibrosis perisinusoidal focal adyacente a "spoty" necrosis. Cuadro compatible con hepatitis tóxica.

	7/9/05	23/12/05	20/01/06	14/02/06	08/03/06	28/03/06
GOT	28	297	307	63	56	38
GPT	28	426	406	66	63	44
FAL	114	169	162	146	103	92
BIL DIRECTA	0.09	0.15	0.28	0.20	0.17	030

CONCLUSIONES: Hasta el 60% de los pacientes que reciben interferón beta presentan elevación de las transaminasas. La elevación suele ser transitoria y asintomática, en el 50% de los casos se desarrolla en los primeros 6 meses de tratamiento. Solo el 0.4% de los pacientes deben suspender el tratamiento por hepatotoxicidad. A pesar de que la paciente desarrolló auto anticuerpos y que la afección hepática por fármacos puede simular diferentes histologías; en la paciente analizada las manifestaciones en la biopsia hepática fueron claramente asociadas a toxicidad por drogas. El objetivo de la presentación del caso es la discusión de los diagnósticos diferenciales ante lo infrecuente de esta

P

HEPATOTOXICIDAD POR DROGAS ANTITUBERCULOSAS, REVISIÓN DE SERIE DE 40 CASOS. JUJUY. ARGENTINA

REMONDEGUI, C; DALBIES, M; FLORES, L; CEBALLOS, S; ECHENIQUE, G; ROMAN, R. HOSPITAL SAN ROQUE. S S DE JUJUY, ARGENTINA.

Jujuy tiene conocidos altos índices tuberculosis en nuestro país, promedio de 500 casos nuevos/año, por lo tanto la hepatotoxicidad por drogas antituberculosas no es una complicación infrecuente en nuestro medio. Jujuy no tiene reportes publicados al respecto.

Objetivos: conocer el perfil epidemiológico y clínico de los casos de hepatitis toxica por drogas antituberculosas en el periodo 2000-2004 en la Provincia de Jujuy.

Materiales y Métodos: Trabajo de investigación descriptivo, retrospectivo. Se revisaron datos oficiales del Programa de Lucha Antituberculosa de la Provincia de Jujuy, historias clínicas de pacientes con hipertransaminitis con el fin de determinar el número de internaciones de pacientes por hepatitis toxica con TBC, la mortalidad por hepatitis toxica, su procedencia, los esquemas de tratamiento antituberculoso mas frecuente, drogas mas utilizadas, edad y sexo, formas clínicas mas frecuentes de TBC en los pacientes que presentaron hepatotoxicidad.

Resultados: Se incluyeron 2333 casos de TBC detectados en el periodo, 40 casos acumulados fueron por hepatotoxicidad, tasa promedio 1.7 %, en el 2000 (n 10), tasa 1.8%, 2001(n 8), 1.8%, 2002 (n10), 1.8%, 2003 (n 8), 1.3%, y 2004; 1.8%. Internaciones por efectos adversos al tratamiento, hepatitis toxica, año 2000; 4.7%, 2001; 3.1%, 2002; 5.4%, 2003; 3.6%, 2004; 7.4% respectivamente.

La Mortalidad por hepatitis toxica para los años respectivos fue: 13.6 %, 9%, 8.7% y 9%.

Los esquemas mas utilizaos: RHZE 47.6%, RHZ 10%, RHZS 22.6%. Las drogas mas utilizadas: H 92.5%, Z 85%, R 82.5%, S 57.5%, E 37.5, CPX 2.5%.

Edades: 51- 60 y 61-70; 25% respectivamente, 21- 30; 17.5%, 71- 80; 12.5, 31- 40; 7.5%. Varones el 85%, mujeres 15%.

Morbilidades concomitantes; etilismo 53 %, desnutrición y hepatitis B 11 % respectivamente, Diabetes 7.7%. El 80% presentaban TBC pulmonar, el resto extrapulmonar.

El 52% (10/19) presentaron hepatitis toxica leve, 32% (6/19) grave y 16% (3/19) moderada. Patrón citolítico en el 38% (7/18), mixto 33% (6/18), colestásico 28% (5/18).

CONCLUSIONES: La tasa de hepatotoxicidad de 1.7% es similar a valores en otras publicaciones, pero la tasa de Mortalidad por hepatitis toxica es alta 10.3%. El esquema mas utilizado fue RHZ-E. Los mas afectados eran varones (85%) y > de 50 años. Etilismo es la morbilidad más frecuente (53%). La forma Pulmonar la predominante, 80%). Bajo nivel de alarma medica.

HEPATITIS FULMINANTE

CC

FALLA HEPÁTICA FULMINANTE POR CIPROTERONA

TSARIKTSIAN, G; TORSIGLIERI, A; ALESSIO, A; ZYLBERMAN, M; FRIDER, B. DIVISIÓN CLÍNICA MÉDICA-HEPATOLOGÍA HOSPITAL ARGERICH GCBA ASOCIADO A LA UBA BUENOS AIRES ARGENTINA. El acetato de ciproterona es un antiandrógeno utilizado desde los años 70 para el tratamiento del carcinoma de próstata. También es utilizado en el hombre para tratamientos de hipersexualidad y en la mujer como progestágeno para tratar el acné severo y el hirsutismo. Si bien en los primeros años no se reportaron casos de hepatotoxicidad, en los años 80 se observó que entre un 15 a 20 % de los pacientes (pts) podían elevar ligeramente en forma transitoria las transaminasas (ALT) luego de 2 meses de tratamiento, retornando luego éstas a valores normales. Sin embargo algunos pacientes podían desarrollar una hepatitis aguda que requerían la suspensión inmediata del tratamiento, habiendo sido descriptos en distintos reportes casos fatales. El objetivo es presentar tres casos de falla hepática fulminante estudiados en nuestro servicio en los últimos 12 meses.

Se registraron 3 pts con una edad promedio de 67 años (rango: 58 - 75), que recibieron ciproterona por 18 y 5 meses en forma continua en dos y el otro en forma intermitente, que consultaron por presentar ictericia, aumento de la ALT x 10 o más sobre valor normal, todos con un RIN = o mayor a 3 y que dentro de las 8 semanas desarrollaron encefalopatía leve en 2 casos y moderada en un caso. Todos desarrollaron ascitis. Dos pts se recuperaron y uno sigue a la fecha (setiembre 06) recuperándose lentamente de la encefalopatía, persistiendo con alteración de la coagulación y de la síntesis hepática con un RIN de 2 y albúmina de 2,5 g%

Todos los pts tenían cáncer de próstata avanzado, no habían recibido otras medicaciones y se descartaron otras causas de hepatitis agudas y crónicas por serología viral y autoanticuerpos.

La hepatotoxicidad de la ciproterona puede ser debida a susceptibilidad individual y a vincularse con una enfermedad de base que afecta en forma predominante a hombres afeitos. La hepatotoxicidad se manifiesta al principio por el aumento de las ALT y posteriormente por ictericia y la evolución hacia hepatitis fulminante parece deberse a la no discontinuación del medicamento a pesar del indicio de hepatotoxicidad puesta en evidencia por la elevación de las ALT. Los tres pts descriptos, con criterios de hepatitis fulminante vinculable a la ciproterona, la habían recibido por un período de 5 a 18 meses a una dosis de 100 mg/día. Todos tuvieron mejoría clínica luego de la suspensión del tratamiento, aunque es de remarcar que las ALT y los parámetros de coagulación se normalizaron en forma mucho más lenta (4 meses o más en los casos recientes que siguen en observación) que los provocados por otras causas de hepatitis fulminante.

CONCLUSIONES: Pretendemos con esta presentación advertir y enfatizar sobre la probada hepatotoxicidad, capaz de provocar Falla Hepática Fulminante, de la ciproterona, que junto a la flutamida y a la bicalutamida (también potencialmente hepatotóxicas) son corrientemente usadas en nuestro país, en algunos casos, como tratamientos de primera línea en el carcinoma avanzado de próstata. Creemos que en caso de ser utilizadas es obligatorio efectuar un estricto monitoreo de las ALT para suspender precozmente el tratamiento. Es de hacer notar que en ciertos países su uso es restringido por ser una medicación de segunda elección, siendo la de primera los análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (análogos de LHRH) como el acetato de leuprolide, que no tiene tantos efectos adversos y es más fácil de administrar en forma de depósito, tratamiento que es entre 3 a 5 veces más costoso que con ciproterona.

CC

FALLA HEPÁTICA FULMINANTE POR MELANOMA

TRIGO, P; ABALLAY SOTERAS, G; LAMARCA, C; FALCON, G; APARICIO, S; FERREIRO, S. SERVICIO DE HEPATOLOGÍA. SERVICIO DE ONCOLOGÍA. SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA. SANATORIO JUNCAL. TEMPERLEY. BUENOS AIRES. ARGENTINA.

INTRODUCCIÓN: La infiltración masiva tumoral es una causa muy poco frecuente de falla hepática fulminante. Existen pocos casos en la literatura que describan al melanoma como etiología de este síndrome.

OBJETIVO: Describir el caso clínico de un paciente con diagnóstico reciente de melanoma en dorso que ingresa con falla hepática fulminante.

PACIENTE: Varón de 48 años de edad, melanoma en tronco (dorsal) un año antes de la actual internación (melanoma extensivo superficial, estadio IIa Breslow de 2 mm sin signos de ulceración, regresión, satelitosis ni invasión angio linfomatosas). Diez días antes de la internación actual intervenido quirúrgicamente por presentar adenopatías axilares que resultaron positivas para melanoma, las imágenes tomográficas toraco abdomino pelvianas pre operatorias no mostraron afección tumoral.

RESULTADO: Ingresó por dolor en hipocondrio derecho, fiebre, encefalopatía, fiebre y deterioro severo de los parámetros de injuria hepática. En la tabla 1 se detalla la evolución del laboratorio. La serología para virus de la hepatitis A, B y C fueron negativas. La ecografía describió un hígado aumentado de tamaño de eco estructura heterogénea y la tomografía hepática no mostró lesiones pequeñas iso densas con el parénquima adyacente. Por biopsia citopenia se efectúa PAMO que objetiva infiltración masiva por melanocitos. Progresa con falla multiorgánica y fallece 5 días luego del ingreso. El examen histológico hepático mostró infiltración sinusoidal masiva por células atípicas con tinción positiva para S 100.

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 4
GOT	1760	4224	2260
GPT	880	1950	1320
BILI TOTAL	5.2	6.6	7.3
F. ALCALINA	929	132	
QUICK	40%	32.6%	29%
LDH	2980		

CONCLUSIONES: Es frecuente la afección hepática por el melanoma pero muy infrecuente la presentación como falla hepática aguda. El mecanismo propuesto es la isquemia secundaria a la infiltración masiva sinusoidal. La mortalidad es del 100 %

CC

FALLA HEPÁTICA FULMINANTE COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE BRUCELOSIS.

TRIGO, P; WISZNIOWSKI, V; ABALLAY SOTERAS, G; BRASLAVSKY, G; CEJAS, N; VARELA, E; RODRIGUEZ, D; JACOB, N; RUIZ BOSONNI, G; LENDOIRE, J; IMVENTARZA, O. UNIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO. UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA. HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH. BUENOS AIRES. ARGENTINA. SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA. HOSPITAL MARCIAL QUIROGA. SAN JUAN. ARGENTINA.

INTRODUCCION: La Brucelosis tiene múltiples formas de presentación con frecuente compromiso hepático y esplénico de diferente magnitud. No hemos encontrado descripta la falla hepática fulminante como forma de presentación.

OBJETIVO: describir un caso de brucelosis aguda que se presentó como falla hepática hiperaguda.

PACIENTE: sexo masculino, de 18 años de edad, oriundo de la provincia de San Juan que asiste a escuela agrotécnica en Chile. Ingresó el día 12/03/2006 al hospital del lugar de origen por presentar pérdida de peso de 10 kg en el último mes, a lo que se le agrega las dos semanas previas a su ingreso fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal e ictericia.

Laboratorio de ingreso GOT 1101 U/L, GPT 753 U/L, FAL 387 U/L, BT 4,83 mg/dl; BD 2,97 mg/dl; tiempo de protrombina de 50 El día 14/03/2006 comienza con encefalopatía hepática grado I - II y hepatograma con BT 6,85 mg/dl; BD 4,29 mg/dl; GOT 920 U/L, GPT 660 U/L, tiempo de protrombina 25% a lo que se agrega anemia y plaquetopenia. Es derivado a nuestro servicio el día 18/03/2006 con diagnóstico de hepatitis fulminante.

RESULTADO: A su ingreso, encefalopatía grado II, ictericia, dolor abdominal, febril, estable hemodinámicamente, con mala mecánica ventilatoria, por lo que inicia ventilación mecánica. Se realiza ecografía abdominal evidenciándose hepatoesplenomegalia, Rx de tórax con infiltrados alveolares bilaterales con broncograma aéreo. Se pancultiva y se inicia tratamiento antibiótico empírico con cefepime y amikacina. Serología viral (-), autoanticuerpos (-), HIV (-), VDRL (-). Laboratorio de ingreso: Hto. 30 Leucocitos 6600 /mm3, plaquetas 43000 mm3, BT 17mg/dl,13; BD 12,58 mg/dl; GOT 448 U/L, GPT 345 U/L, tiempo de protrombina 75 KPTT 47". Se realiza TAC cerebral sin alteraciones evidentes, TAC de tórax con infiltrados alveolares y derrame pleural bilaterales. Por persistir con encefalopatía y presentar mioclonías en los 4 miembros se realiza punción lumbar sin evidencias de meningitis. Evolución con mejoría del estado general y registros febriles diarios predominantemente vespertinos. Desarrolla en Hemocultivo cocobacilos gram-, informados como Brucella. En el reinterrogatorio, sus familiares, refieren consumo de derivados lácteos de cabra 2 meses previos al inicio de los síntomas y clínica similar dentro del grupo familiar. Se recibe informe de Huddleson 1/320, 2 ME 1/400, FC 1/3200. Se inicia tratamiento correspondiente con evolución favorable otorgándose el alta hospitalaria el día 19/04/2006.

CONCLUSIONES: Diversos agentes infecciosos no específicos pueden comprometer en forma aguda la función hepática. No hemos encontrado descripta a la brucella como causa de falla hepática fulminante. La ausencia de otra etiología posible a la falla hepática, la mejoría con esquema antibiótico de amplio espectro que incluía a la brucella, sumado a los cultivos positivos para este germen nos hace sostener este diagnóstico.

CC

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA COMO CAUSA DE FALLA HEPÁTICA FULMINANTE

TRIGO, P; WISZNIOWSKI, V; ABALLAY SOTERAS, G; BRASLAVSKY, G; CEJAS, N; VARELA, E; AMANTE, M; RODRIGUEZ, D; LA FORGIA, M; LENDOIRE, J; IMVENTARZA, O. SERVICIO DE TRASPLANTE HEPÁTICO. SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH. CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES. ARGENTINA

INTRODUCCIÓN: La protoporfiria eritropoyética es una entidad muy poco frecuente, como consecuencia de la alteración en el último paso enzimático en la síntesis del Hemo, se acumulan metabolitos que reaccionan frente a la luz. El cuadro clínico se caracteriza por la fotosensibilización en la infancia. El acumulo intrahepático de estos metabolitos rara vez producen falla hepática.

OBJETIVO: Describir el caso de una paciente de 20 años de edad con diagnóstico de falla hepática, en quien se diagnosticó protoporfiria eritropoyética.

PACIENTE: Paciente de sexo femenino, de 20 años de edad, con antecedentes de fotosensibilización cutánea desde la infancia que ingresa el día 9/02/06 al hospital Sant Joan por presentar ictericia, astenia, y pérdida de peso de 14 kg de 1 mes de evolución a lo que se agrega en los últimos 4 días alteración del ritmo vigilia - sueño, presentando al examen físico flapping. Se constata en el laboratorio de ingreso tiempo de protrombina 25%; KPTT 39"; TGO 359 U/L, TGP 264 U/L; BT 19 mg/dl, BD 13 mg/dl, plaquetas 202.000/mm3, y ecografía abdominal en la que se observa vesícula de paredes engrosadas. Con diagnóstico de hepatitis fulminante es derivada.

RESULTADO: Ingresó lúcida, con ictericia, prurito, lesiones por rascado en los 4 miembros, dolor abdominal en hipocondrio derecho y epigastro, con temblor fino en manos. Se toman muestras para cultivos, serología viral, autoanticuerpos, HIV, VDRL, los cuales fueron negativos. Evoluciona con mejoría del estado general, asintomática y coagulograma normal por lo que se decide su alta hospitalaria el día 14/02/2006 y seguimiento por consultorio externos. El día 23/02/2006 reingresa a este servicio por presentar dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos, debilidad muscular, deterioro del estado general, evidenciándose lesiones ampollares en piel que se biopsian y son informadas como compatibles con hidroa. Laboratorio de ingreso tiempo de protrombina 45%, BT 16 mg/dl, BD 12 mg/dl, TGO 301 U/L, TGP 155 U/L, FAL 309 U/L. Por todo el cuadro clínico se sospecha Porfiria hepática por lo que se envían las muestras correspondientes que confirman el diagnóstico de protoporfiria eritropoyética. La biopsia hepática es compatible con protoporfiria. Durante su internación, evoluciona con crisis de dolor abdominal, debilidad muscular generalizada, disnea de reposo con espirometría con patrón de incapacidad ventilatoria restrictiva severa. Por estos motivos se contraíndica el trasplante hepático.

CONCLUSIONES: A pesar de que el déficit genético se mantiene durante toda la vida, los pacientes portadores de Protoporfiria eritropoyética, una vez llegada a la adultez permanecen

CC**FALLA HEPÁTICA FULMINANTE POR KETOCONAZOL TRATADA CON TRASPLANTE HEPÁTICO**

TRIGO, P; ABALLAY SOTERAS, G; CEJAS, N; BRASLAVSKY, G; AMANTE, M; RODRIGUEZ, D; DUEK, F; LENDOIRE, J; IMVENTARZA, O. UNIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO. SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL ARGERICH. CIUDAD DE BUENOS AIRES. ARGENTINA.

INTRODUCCIÓN: El Ketoconazol ha sido asociado a falla hepática fulminante. La literatura describe pocos casos con evolución fatal. En la unidad de trasplante hepático del Hospital Argerich, de 52 pacientes trasplantados por FHF en 10 años, 1 caso estuvo relacionado con este anti fúngico.

OBJETIVO: Describir un caso clínico de falla hepática fulminante asociada a consumo de Ketoconazol tratada exitosamente con trasplante hepático.

PACIENTE: Paciente de sexo femenino, de 42 años de edad sin antecedentes patológicos previos que presentó onicomycosis en julio de 1999 por lo que comenzó tratamiento con Ketoconazol en dosis estándar. El día 28 de Julio debutó con ictericia, dolor abdominal, náuseas y vómitos, a pesar de lo cual continuó con el tratamiento. Por presentar deterioro general y persistencia de la sintomatología consultó en hospital de su lugar de origen en donde se internó el día 28 de Agosto.

METODO: Se realizó ecografía abdominal en al que se evidenció vía biliar intra y extrahepática de características normales con lito único vesicular. Laboratorio GOT 1050 U/L, GPT 1000 U/L, BT 35 mg/dl, FAL 805 U/L y un tiempo de protrombina de 50%, el cual cae el 16/08/1999 al 25%. El día 17/08/1999 presentó alteración del estado de la conciencia, con encefalopatía hepática grado II y se derivó a nuestro servicio con diagnóstico de hepatitis fulminante.

RESULTADO: A su ingreso se encontraba confusa con encefalopatía grado II - III, ictericia, dolor abdominal, afebril, estable hemodinámicamente, laboratorio de ingreso: GOT 1325 U/L, GPT 1320 U/L, BT 36,2 mg/dl, FAL 750 U/L, colesterol 1000 mg/dl, tiempo de protrombina 20%, Factor V 22 %, fibrinógeno 225 mg/dl, ionograma y función renal dentro de límites normales. La serología viral y los autoanticuerpos resultaron negativos. Posteriormente presentó inestabilidad hemodinámica con requerimiento de inotrópicos, estupor por lo que se coloca en ARM. Ingresó en lista de emergencia para trasplante hepático el día 18/08/1999, realizándose trasplante con donante cadavérico el día 20/08/1999. Se le otorga el alta hospitalaria 19 días después del trasplante.

CONCLUSIONES: El Ketoconazol produce toxicidad en el 0,2 % de los casos, se ha propuesto como mecanismo la interferencia en la síntesis de los esteroides de la membrana celular o la inhibición de las enzimas encargadas de la degradación de la hidrogeno peroxidasa (ej: catalasa y citocromo c peroxidasa). Tal cual está descrito, la falla hepática siguió progresando a pesar de la suspensión del fármaco. Aun cuando la paciente se encontraba en falla multiorgánica se recuperó exitosamente con el trasplante hepático. Algunos autores recomiendan, por el alto riesgo de injuria hepática de este fármaco, restringir su uso al tratamiento de micosis profundas.

HEPATITIS VIRALES NO B, NO C

P

ANALISIS Y PREVALENCIA DE LOS MARCADORES VIRALES PARA HEPATITIS EN PACIENTES QUE CONSULTAN EN UN HOSPITAL PUBLICO

BLANCA, RL; PALAZZO, F; SOSA, M; MARTINEZ, A; PALAZZO, A; MURGA, D. HOSPITAL PADILLA-SAN MIGUEL DE TUCUMAN. ARGENTINA.

INTRODUCCION: La implementación en los hospitales públicos de los marcadores virales para hepatitis, permitió a la población tener acceso a conocer su nivel inmunológico referente a esta patología.

OBJETIVO: Fue analizar los pacientes a quienes se solicitaron estudios de marcadores virales para hepatitis entre los años 2000 al 2005, para conocer la población atendida, discriminados por edad, sexo, procedencia, motivo de consulta, marcadores virales solicitados, etc.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron los pacientes que fueron atendidos en el Hospital Padilla por consultorio externo, internados y que asistieron por guardia y los provenientes de otros centros asistenciales de la provincia y ciudades vecinas. Se determinó la edad de los mismos, sexo, patología o motivo de solicitud de los marcadores de hepatitis: accidentes biológicos, embarazadas, prelaborales, cirugías, etilistas, etc. Asimismo se determinó el porcentaje de positividad de los marcadores virales estudiados.

RESULTADOS: En el período mencionado se atendieron en el laboratorio 4645 pacientes. Se analizaron en los mismos:

Procedencia: Hospital Padilla: 68.9 % ; Hospital Centro de Salud: 10.6 % ; Hospital de Niños: 6.8 % ; Otros Centros asistenciales: 13.7 %

Sexo: Femenino: 55.7 % ; Masculino: 44.3 %

Edad: Menor de 15 años: 21 % ; 16 a 40 años: 49.8 % ; mayor de 40 años: 29.2 %

Motivo de solicitud de marcadores: Embarazadas: 8.2 % ; Cirugías-transfusión: 2.7 % ; Hepatitis- ictericias: 21.4 % ; Cirrosis- Hepatitis crónicas: 13.2 % ; Accidentes biológicos: 23.5 % ; Etilistas: 3.3 % ; HIV: 3.5 % ; Adicciones: 1.1 % ; Otros motivos de consulta : 23.1 %.

En el periodo de tiempo estudiado los porcentajes de positividad para cada uno de los marcadores son: HAV-M: 52.2%; HBsAg: 1.9%; AntiHBcore-G:12.3%; HCV: 9.7 % De la población a los que se les realizó el control de vacunación (anti HBs) el 33.8% tenía un Rp mayor de 500.

CONCLUSIONES: Los pacientes a los que se les realizaron marcadores virales fueron solicitados por diferentes patologías, detectándose un incremento de personas con anti-HCV positivos. Asimismo, llama la atención el elevado número de pacientes que fueron consultados por sufrir accidentes biológicos.

PO

DETECCION DEL RNA DEL VIRUS DE HEPATITIS A EN AGUAS DE LA CUENCA RIACHUELO MATANZA.

MUNNE, M; VLADIMIRSKY, S; OTEGUI, L; CISTERNA, D; FREYRE, M; BRAJTERMAN, L; SOTO, S; CASTRO, R; GUIRADO, A; RIVIELLO LOPEZ, G; BOSSIO, J; GONZALEZ, J. LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA DE HEPATITIS VIRALES. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. ANLIS C.G MALBRAN - PREFECTURA NAVAL ARGENTINA. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

INTRODUCCION: Recientemente se ha demostrado un cambio en la epidemiología del virus de hepatitis A (HAV) en Sudamérica, pasando de una alta endemicidad a una endemicidad intermedia o en transición. El cambio en la edad de la infección aumenta la morbilidad. La introducción de la vacunación universal en niños de 1 año de edad en Argentina disminuiría la circulación del virus, pero aguas o alimentos contaminados podrían ser la causa de casos esporádicos y brotes entre los susceptibles sino se toman también medidas sanitarias. El virus de Hepatitis E (HEV) se transmite principalmente por aguas contaminadas en países endémicos y el genotipo 3 se ha detectado en excretas en países no endémicos.

OBJETIVO: Demostrar la presencia de virus hepatotropos primarios de transmisión entérica en aguas de una zona de alta densidad poblacional y pobres condiciones sanitarias.

MATERIALES Y METODOS: Se estudiaron muestras tomadas de lugares correspondientes a la cuenca Riachuelo Matanza, un área de 2240 Km2 (sur de la ciudad de Buenos Aires y 15 Municipios de la Provincia de Buenos Aires), afectada por actividades agropecuarias extensivas e intensivas, 3.000.000 de habitantes (de los que solo el 65% tiene agua potable y el 45% cloacas) y más de 10.000 industrias que vuelcan sus efluentes al principal colector de la cuenca, el Río Riachuelo Matanza. Se estudiaron 49 muestras de agua entre Octubre de 2004 y Octubre de 2005, tomadas en los puntos: Puente Uriburu, Arroyo Cildañez y Puente La Noria. Para la investigación virológica se realizó un filtrado y concentración de las muestras por absorción-elución en filtros de nitrocelulosa. La detección del RNA del HAV se realizó por RT-PCR con cebadores dirigidos a la región VP3 carboxi terminal y la del HEV RNA con cebadores dirigidos a la región 5'NCR. Los productos de PCR fueron purificados y secuenciados en secuenciador automático.

RESULTADOS: En 23 muestras el HAV RNA fue detectable (49%). Las secuencias genómicas confirmaron que se trataba de este virus (en este tipo de muestras es frecuente la detección de productos inespecíficos). El HEV RNA no fue detectado en este grupo de muestras

CONCLUSIONES: Estos resultados confirman la presencia del HAV en aguas contaminadas que afectan una zona de alta densidad poblacional, donde además las inundaciones son frecuentes. La no detección del HEV podría deberse a la mayor labilidad demostrada para este virus o una menor circulación del mismo en esta área estudiada o a la concurrencia simultánea de ambos factores. Por el contrario debido a la estabilidad y a las características del HAV se lo considera como uno de los virus trazadores de contaminación fecal en el ambiente, aún en ausencia de bacterias entéricas. Si bien la detección del genoma no necesariamente implica que el virus sea infectivo, señala un problema sanitario con alto impacto en salud pública. Para alcanzar el control se debería, además de la vacunación universal en niños de 1 año, asegurar y mejorar el manejo de las excretas y efluentes al medio ambiente, como así también alertar y educar a la población en el uso de las fuentes de agua seguras.

CC

DIAGNOSTICO DE INFECCION AGUDA POR VIRUS DE HEPATITIS E: UN CASO IMPORTADO Y OTRO LOCAL.

MUNNE, MS; VLADIMIRSKY, S; ESTEPO, C; SCHRODER, T; OTEGUI, L; FAINBOIM, H; GONZALEZ, J. LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA DE HEPATITIS VIRALES. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. ANLIS "C G MALBRÁN". BUENOS AIRES, ARGENTINA.

OBJETIVO: Realizar el diagnóstico etiológico en dos casos de hepatitis aguda icterica con marcadores para infección aguda por virus de Hepatitis A, B, C, CMV, EBV negativos y habiendo descartado hepatotoxicidad y autoinmunidad.

PACIENTES Y MATERIALES: Primer caso: hombre, 28 años, refiere estadía de 3 meses en la India 1 mes antes de la presentación de los síntomas. Se estudiaron los sueros a los 10 y a los 18 días y la materia fecal a los 30 días posteriores a la presentación de los síntomas. Segundo caso: mujer, 29 años, residente en Escobar, provincia de Buenos Aires. Sin antecedentes recientes de viajes, dos meses antes comenzó a trabajar como docente en una zona de muy baja condición sanitaria. Se estudió el suero a los 32 días de la presentación de los síntomas y materia fecal a los 40 días.

METODOS: Se realizó la detección de antiHEV IgG (Abbott) y se investigó el HEV RNA con cebadores dirigidos a las regiones ORF 1 y ORF 2 del genoma. El producto de PCR se purificó, se obtuvieron las secuencias en ambos sentidos en secuenciador automático y se analizaron con programas de filogenia.

RESULTADOS: En ambos casos el antiHEV IgG fue positivo. En el primer caso ya era positivo a los 10 días de la aparición de ictericia y el HEV RNA fue detectable en el suero por lo menos hasta los 18 días, pero no en la materia fecal. Fue posible secuenciar tanto el fragmento de la región ORF 1 como el de ORF 2, correspondiendo al genotipo 1, característico de la India. En el segundo caso el HEV RNA no fue detectable en ninguna de las muestras obtenidas tardíamente. En ambos pacientes la infección fue autolimitada.

CONCLUSIONES: En ambos casos se realizó el diagnóstico de la infección por HEV, aún con las limitaciones de las herramientas de laboratorio disponibles. En Argentina no están disponibles equipos comerciales para la detección de antiHEV de clase IgM.

En el primer caso la detección y la caracterización del genoma confirmó que la infección era importada, en el segundo caso la búsqueda tardía del HEV RNA no permitió caracterizar el virus. La detección oportuna del HEV RNA permitiría realizar o confirmar el diagnóstico etiológico de la infección aguda y caracterizar nuevas variantes en Sudamérica, región en la que no se realiza habitualmente el diagnóstico de esta infección, pese a que numerosos trabajos demuestran la circulación del virus.

El esposo de la paciente del segundo caso había presentado simultáneamente un episodio icterico sin diagnóstico etiológico, refiriendo que la detección de anticuerpos antiHAV IgG fue positiva, pero no concurrió para su estudio. El interrogatorio epidemiológico adecuado

PEDIATRÍA Y TRASPLANTE EN NIÑOS

O

DESARROLLO MENTAL Y EVALUACION NEUROCOGNITIVA EN EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE NIÑOS POST TRASPLANTE HEPATICO.

D'AGOSTINO, D; MURANO, A; VENTURI, C; BOLDRINI, G; CASTAÑO, J. HOSPITAL ITALIANO BUENOS AIRES. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

El trasplante hepático en pediatría es un tratamiento de valor comprobado para enfermedades hepáticas tanto agudas como crónicas, proporcionando resultados satisfactorios a largo plazo, con una supervivencia del 85% a 10 años, generando así una importante población de niños trasplantados que se incorporan a las actividades normales de acuerdo a su edad.

Escasos estudios han examinado la evolución neurocognitiva de esta población a largo plazo. OBJETIVO: El propósito de este trabajo fue medir la capacidad cognoscitiva y el desarrollo mental en niños trasplantados luego de un largo periodo postrasplante y correlacionarlo con el puntaje de riesgo de vida (PELD) al momento del trasplante.

MATERIALES Y MÉTODO: Entre 1988-2006 se han realizado en nuestro centro 220 trasplantes hepáticos pediátricos; Las Etiologías principales de su indicación fueron:

Fallo hepático fulminante: 16%, Atresia vía Biliar: 47%, Enfermedad Metabólica: 14 %, Hepatitis autoinmune: 11%, Otras Causas: 6%.

Se incluyeron en el estudio pacientes con más de un año postrasplante, sin alteraciones neurológicas o neurocognitivas conocidas al momento del mismo.

Fueron evaluados 21 niños (12 niñas, 9 niños). Media de edad al trasplante: 3.5 años(r 0.2 - 13 a). Media de tiempo transcurrido entre diagnóstico y trasplante: 2.1 años (0 - 8 a). Media de tiempo transcurrido entre trasplante y evaluación neurocognitiva: 4.9 (0.9-8.8).

El régimen inmunosupresor empleado fue Ciclosporina (76%), Tacrolimus (23.8%), y Corticoides (100%).

La evaluación Neuropsicológica fue realizada en todos los casos por el mismo profesional, empleando escalas de: WISC, Test Luria- Nebraska, Mc Cart, tomando como parámetro la clasificación de Coeficiente Intelectual (C.I.) de: American Association of Mental Retardation. Retardo Mental (R.M.).

C. I.: NORMAL- LÍMITROFE: 70-80, R.M. LEVE: 50-70, R.M. MODERADO: 30-50, R.M. SEVERO O PROFUNDO < 30.

El desarrollo mental fue analizado en los siguientes aspectos: dificultad en lenguaje comprensivo viso espacial, lenguaje expresivo, aritmética, motricidad, déficit de atención, abstracción, memoria.

En todos los pacientes se tomó el valor de puntaje PELD correspondiente previo al trasplante hepático.

RESULTADOS: La media de C.I de la población estudiada: 70

C.I.con R.M.Leve < 60: 3 Pac. 3/21(14%). C.I. con R.M. Límitrofe 60-70: 14 Pac.14/21 (66%). C.I.Normal > 80: 4 Pac.4/21 (19%).

Desarrollo Mental: NORMAL: En 9 Pac. 9/21 (43%). 4 sin disfunciones cognitivas y 5 con disfunciones cognitivas. ANORMAL: En 12 Pac. 12/21 (57%); expresado como: Compromiso difuso cerebral, dificultad en lenguaje expresivo, comprensivo, motricidad y aritmética, lectura viso espacial, dispraxia motriz y viso espacial. Leve 11 Pac., Moderado: 1 Pac.

SCORE PELD: En niños con C.I. normal la media de puntaje PELD fue de 18 (r. 10-43) con un C.I. promedio: 82.3 (r. 70-110) y una media de tiempo de evaluación neurocognitiva (NC) postrasplante de 8.0 años.

En niños con C.I. anormal, la media de puntaje PELD 21.2 (r. 5- 37) con media de C.I.: 54 (r.49-70) y media de evaluación NC postrasplante de 5.2 años.

CONCLUSIONES: Este análisis sugiere que mas del 50% de esta población de niños trasplantados hepáticos presentan diferencias cognitivas con respecto a los parámetros para su edad y están en riesgo de desarrollar mayores dificultades académicas a largo plazo.

El indicador de riesgo de vida pretrasplante (PELD) no predice el daño neurocognitivo. Otros factores, como el tiempo de evolución y el tipo de enfermedad deberán ser estudiados para optimizar la calidad de vida de estos niños.

PO

TUMORES HEPATICOS MALIGNOS PRIMARIOS EN LA INFANCIA

PEREZ CARUSI, R; LOPEZ, S; CUARTEROLO, M; G DE DAVILA, MT; ZUBIZARRETA, P; ROJAS, L; IMVENTARZA, O; CIOCCA, M. HOSPITAL DE PEDIATRÍA “PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN”. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: Los tumores malignos primarios del hígado son infrecuentes en los niños, representando entre el 0.5- 2% de las neoplasias pediátricas.

Existen distintos tipos de tumores que varían según el grupo etario. El hepatoblastoma (HBL) y el hepatocarcinoma (HCC) son los más frecuentes.

El HBL, de estirpe embrionaria, es el tumor hepático más común en niños. Usualmente se presenta antes de los 18 meses de vida como masa abdominal asintomática y cerca del 90% con niveles de alfa-feto proteína elevados. Es más frecuente en varones (relación varón-mujer 1.2-3.6:1). Los estudios por imágenes son de utilidad en el diagnóstico y para evaluar extensión del tumor, así como la biopsia hepática. La resección completa es el pilar del tratamiento y la única opción curativa. En la actualidad se utiliza el cisplatino como protocolo quimioterápico (SIOPEL-PRETEXT) para reducir la masa tumoral previo a la exéresis.

El HCC es más frecuente en pacientes con cirrosis previa como por ejemplo en portadores de HBV. El síntoma inicial es el dolor o masa abdominal en el 80% de los casos. Sólo el 60-80% presenta elevación en los niveles de alfa-feto proteína. La exéresis completa del tumor representa la única oportunidad de sobrevida, con tasas de sólo el 18-36%. El Sarcoma Indiferenciado (SI) es menos frecuente, cuyo tratamiento es la resección.

Objetivo: analizar nuestros resultados en el tratamiento de los pacientes con tumores hepáticos malignos primarios.

Materiales y Métodos: se incluyeron 34 pacientes admitidos en nuestro hospital durante el periodo comprendido entre enero de 2000 y agosto de 2006 con diagnóstico de tumor hepático maligno primario.

Resultados:

n:34	HBL (n:25)	HCC (n:5)	SI (n:4)
sexo (m/f)	13/12	3/2	1/3
edad de presentación (m)	18.3	144.3	114.7
Edad al diagnóstico (m)	20.2	146.2	115.2
síntoma inicial (más frecuente)	masa abdominal (n:10)	dolor abdominal (n:3, en 2 asociado a masa abdominal)	dolor abdominal (n:3)
rango de alfa-fetoproteína (ng/ml)	61,6-2.796.280	<3-2.980	<3 (n:3)
Tratamiento	quimioterapia inicial n:25, resección . quirúrgica posterior n:21. Trasplante hepático n:1	resección inicial y quimioterapia posterior n:2. Quimioterapia inicial seguida de resección n:1. Quimioembolización y posterior trasplante hepático n:1. Radioterapia (paliativa) n:1	Resección inicial y quimioterapia posterior n:4. Radioterapia n:1
Evolución	favorable n:12. Derivación a su lugar de origen n:8. Metástasis n:4. Recidiva n:2 (trasplante hepático n:1). Obito n:2 (indicación de trasplante hep., muerte en lista de espera n:1)	Metástasis n:3 (derivación n:2). favorable n:2	Favorable n:3. Derivación n:1. Obito n:1

CONCLUSIONES: En nuestra serie los HBL representan el tumor más frecuente en la edad pediátrica, respondiendo favorablemente a la quimioterapia. El tratamiento quirúrgico

O

CONCENTRACIÓN DE ALFA 1 ANTITRIPSINA EN LA INFANCIA, SU CORRELACIÓN CON LOS DISTINTOS FENOTIPOS

D'AGOSTINO, D; SOROCHE, P; BOLDRINI, G; VENTURI, C; LEGAL, S. HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

La deficiencia de alfa 1 antitripsina (A1AT), en su expresión homocigota PiZZ, es la enfermedad metabólica que con mayor frecuencia indica un trasplante en la infancia. Las concentraciones séricas de A1ATZ son utilizadas como la primera prueba para la orientación diagnóstica

Objetivos: Evaluar las concentraciones séricas de A1ATZ y correlacionarlas con los distintos fenotipos. Utilizar la concentración como prueba para la función diagnóstica.

Materiales y Método: Entre Junio 1996 - Junio 2005 se estudiaron 239 niños con edades comprendidas entre 0.2 a 18 años, 137 niñas, que consultaron por diferentes hepatopatías o eran familiares de enfermos. El dosaje cuantitativo de A1ATZ se realizó por nefelometría (Beckman system, Array 360). El estudio del fenotipo se realizó con la técnica de isoelectroenfoque en gel de agarosa (LKB anfólit Sigma Ph4.2-4.9 seguido por la inmunofijación con el anticuerpo mono específico. Se utilizaron controles con cada corrida. Los fenotipos fueron identificados de acuerdo a la nomenclatura del Meeting de A1ATZ.

Resultados: De la población estudiada el 60% correspondió al Pi MM y un 9.6 % al Pi ZZ, la relación de A1ATZ con los distintos fenotipos se observa en la tabla I. Se evidencio una diferencia altamente significativa (p< 0.0001) entre las medias de los distintos fenotipos y el fenotipo ZZ. Estableciendo un límite de corte de 50 mg/dl para un nivel sérico de A1ATZ, la sensibilidad para la detección de un Pi ZZ fue del 94.7% y la especificidad del 99.4%.

De los 12 pacientes con PiZZ en seguimiento, 5 ingresaron en lista de espera para trasplante hepático (41%), los restantes continúan en control.

FENOTIPO	N	% POBLACION	DOSAJE ALFA 1 AT
MM	145	60.6	162+/- 54.6 mg/dl
MS	38	15.9	131 +/- 50.7mg/dl
MZ	30	12.5	103+/-27.6 mg/dl
ZZ	23	9.6	36+/- 10.03 p< 0.0001
SZ	2	0.8	93+/- 10.2 mg/dl
SS	1	0.4	82+/- 10.5 mg/dl

CONCLUSIONES: Un nivel sérico de alfa 1 antitripsina inferior de 50 mg /dl indica deficiencia homocigota para el fenotipo ZZ. En los niños el dosaje de alfa 1 antitripsina adquiere valor diagnóstico.

CC

EXPANSIÓN DE LAS INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA INFANCIA

D'AGOSTINO, D; PERICHON, M; VENTURI, C; BOLDRINI, G; SANCHEZ, C; CAYSSIALS, A. HOSPITAL ITALIANO BUENOS AIRES. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

Los buenos resultados del trasplante hepático permiten expandir las indicaciones a numerosas desordenes en la infancia principalmente las enfermedades metabólicas. Objetivo: Comunicar por primera vez en el mundo un trasplante hepático con hígado reducido en un paciente portador de una enfermedad de Jarabe de Arce. Presentar los niveles de aminoácidos en el pre y post trasplante hepático.

Caso Clínico: Niña de 2 años de edad con antecedentes de vómitos, letargia, convulsiones y coma con diagnóstico de Enfermedad de Jarabe de Arce a los 15 días de vida. Desde entonces comienza con dieta sin aminoácidos (AA) ramificados mostrando un desarrollo madurativo lento con disbalance de AA. Fue trasplantada a los 2 años de edad con hígado cadavérico isogrupa segmento 2, 3, 4. Recibió como esquema inmunosupresor Basiliximab, Timoglobulina, Tacrolimus y Metilprednisona.

La evolución fue satisfactoria presentando como complicación derrame pleural y al quinto día incorporó dieta normal para la edad sin manifestar alteraciones de los aminoácidos.

La evolución se observa en la tabla y figura 1.

Comentario: La enfermedad de Jarabe de Arce es un defecto enzimático (dehidrogenasa) que genera trastornos en la regulación de los AA Ramificados cuya acumulación provoca severos efectos neurotóxicos que pueden llevar a la desmielinización progresiva y atrofia cortical. El trasplante hepático restituye el 80 % de la enzima permitiendo así compensar el déficit enzimático y detener los efectos deletéreos de la acumulación de Leucina, Isoleucina y Valina.

La evolución se muestra en tabla y gráfico 1 (rango: Val: 74-321; Iso: 22-107; Leu: 49- 206)

FECHA	03/4	03/5	05/7	05/7	06/7	06/7	07/7	10/7	25/7
AMINOACIDOS		PRE TX	INTRA TX	12 HS POST TX	24 HS POST TX	48 HS POST TX			
VALINA	151	134	81	88	246	271	194	255	305
ISOLEUCINA	143	85	95	84	65	91	62	75	138
LEUCINA	377	371	237	243	171	215	141	181	196

CONCLUSIONES: El Trasplante Hepático permite la cura metabólica y recibir una dieta normal sin restricción en los pacientes con la Enfermedad de Jarabe de Arce. Este caso es el primer reporte en el mundo con esta técnica.

O

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA EN NIÑOS

GALOPPO, M; GIACOVE, G; LEZAMA, C; PEDREIRA, A; SOLERNOU, V; DE MATTEO, E; ROUSSOS, A; OSTA, V; TRIFONE, L; GALOPPO, C. HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIERREZ. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

Introducción: La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una entidad bien definida. Sin embargo, las publicaciones en pediatría se limitan a series con escaso número de pacientes.

Objetivo: Comunicar nuestra experiencia en niños con diagnóstico de NASH, en relación a la clínica, bioquímica e histología.

Pacientes y métodos: Fueron evaluados 26 niños (21 varones) con diagnóstico de NASH, atendidos consecutivamente entre febrero de 2002 y agosto 2006, en los servicios de Hepatología y Nutrición pediátrica.

Se descartaron otras causas conocidas de esteatosis hepática. Se determinó el índice de masa corporal (IMC) adaptado según edad y sexo (Task Force. BMJ 2000). Se realizó perfil lipídico, TGP, TGO, FAL, GGT, BiTo, BiCo, glucemia en ayunas, insulina basal, resistencia a la insulina (modelo matemático HOMA), ecografía hepática, biopsia hepática por punción y evaluación histológica según NASH CRN Scoring System 2005. Los pacientes con obesidad o sobrepeso como causa de NASH fueron tratados con dieta y ejercicio aeróbico. En los niños con dislipemia, intolerancia a la glucosa o hipertensión arterial se indicó tratamiento específico. Análisis estadístico: Statistix versión 3,1.

Resultados: La mediana de edad a la primera consulta fue 10años 8meses (r: 1a1m-18a7m). El motivo de derivación fue aumento de transaminasas y ecografía hepática con aumento de ecogenicidad, en pacientes que consultaron por obesidad (8), dolor abdominal (9), hepatomegalia (2), casual (7). Dieciséis de 24 niños presentaban obesidad y 8 sobrepeso. En 13 pacientes se observó hepatomegalia.

Las transaminasas se encontraron elevadas al inicio, en 23/26 (88%), siempre a predominio de TGP. La mediana para TGP: 86 UI/L (r: 16-297) y para TGO: 58 UI/L (r: 24-109). Se observó alteración del lipídograma (colesterol y/o triglicéridos elevados y/o HDL disminuida) en 20/26 pacientes al inicio o en algún momento del seguimiento. La glucemia basal fue normal en todos los pacientes, 1/26 tenía tolerancia a la glucosa alterada.En 25/26 niños se observó aumento de la ecogenicidad hepática en la ecografía, compatible con esteatosis.

En la histología se observó esteatosis a predominio de macrovacuolas grasas, balonización, inflamación lobulillar, inflamación portal con ruptura de la placa limitante y fibrosis portal en el 100% de los pacientes; daño del epitelio biliar en 23/26 (88%), puentes fibrosos 20/26 (77%). Un paciente con cirrosis.

En el seguimiento 12/24 niños (50%) no modificaron el IMC, 2/24 lo incrementaron y 10/24 mejoraron, de éstos, 9 normalizaron las transaminasas.

CONCLUSIONES: En nuestra experiencia la mayoría de los pacientes presentaron obesidad o sobrepeso. El aumento de las transaminasas en la mayoría de los pacientes pone de manifiesto la actividad inflamatoria hepática. El perfil lipídico alterado fue un hallazgo frecuente , no así la insulina resistencia. La mayoría de los pacientes presentó fibrosis de moderada a severa y cirrosis en un caso. Estos datos avalan que esta enfermedad presenta injuria hepática demostrada por histología comparable a la observada en adultos. Se necesitan incluir mayor número de pacientes a los efectos de validar estas conclusiones. No obstante parecería importante considerar el diagnóstico precoz, a los fines de instituir terapéutica adecuada, y consideramos a la histolo-

P

PANHIPOPITUITARISMO Y COLESTASIS NEONATAL.

YERACI R, LOPEZ S, CUARTEROLO M, MTG DE DAVILA, VAIANI E, CIOCCA M. HOSPITAL GARRAHAN. CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA.

INTRODUCCION: Durante el periodo neonatal existen numerosas patologías que pueden presentarse con colestasis, siendo el panhipopituitarismo una de las menos frecuentes.

OBJETIVO: Mostrar los casos que se presentaron en el Hospital Garrahan, con colestasis secundario a panhipopituitarismo.

MATERIALES Y METODO: Se diagnosticaron 13 pacientes desde agosto de 1987 hasta agosto de 2006 con colestasis y panhipopituitarismo, de los cuales 11 eran de sexo masculino. La edad media de diagnóstico fue 2,4 meses (1m-4 m).

El motivo de derivación fue: 11 pacientes por colestasis, una por Episodio de apariencia potencialmente fatal (ALTE), y el restante con diagnóstico presunto panhipopituitarismo.

Todos presentaron colestasis (la media de bilirrubina directa 6.5 mg/dl), hipoglucemia (sintomática, por ejemplo convulsiones), retraso de crecimiento e hipotiroidismo.

En solo 5 de ellos se encontró micropene y solo uno presentó criptorquidia unilateral.

El diagnóstico de panhipopituitarismo se realizó con la determinación de hormona de crecimiento, cortisol e insulina en hipoglucemia y dosaje de hormonas tiroideas como screening de colestasis.

La ecografía abdominal en todos los pacientes fue normal, realizándose biopsia hepática a 4 de los pacientes, 2 hepatitis neonatal, las restante pobreza de conductos biliares.

En 8 pacientes se realizó TAC y RMN donde se observó 5 hipo-agenesia de hipófisis, 2 Arnold Chiari tipo I. Presentaron displasia del septo óptico en 4 casos.

Fueron medicados con levotiroxina, hormona del crecimiento e hidrotisona.

Presentando buena evolución clínica, con mejoría de su colestasis una vez instaurado el tratamiento (tiempo medio 4 meses).

CONCLUSIONES: El diagnóstico de panhipopituitarismo debe ser descartado en todo paciente con colestasis, mas aun en aquellos que presentan hipoglucemias, para comenzar cuanto antes con la medicación correspondiente para evitar así posibles consecuencias, tales como secuelas neurologías severas.

TIROSINEMIA: 15 AÑOS DE EXPERIENCIA

KAKISU, H; CUARTEROLO, M; LOPEZ, S; EIROA, H; BAY, L; BOSALEH, A; DE DAVILA, T; IMVENTARZA, O; CIOCCA, M. HOSPITAL GARRAHAN. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

INTRODUCCION. La tirosinemia es una enfermedad metabólica infrecuente, de herencia autosómica recesiva. Se produce por una deficiencia enzimática (fumarilacetacetato hidrolasa) en el catabolismo de la tirosina. Puede presentarse con falla hepática aguda en los primeros meses de vida o más tardíamente con cirrosis y hepatocarcinoma. OBJETIVO. Analizar las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes con tirosinemia. MATERIAL Y METODO. Se revisaron las historias clínicas de 7 pacientes con tirosinemia diagnosticados en nuestro Hospital, en seguimiento por los Servicios de Hepatología y Nutrición entre los años 1991 y 2006. RESULTADOS. No hubo diferencias significativas en la distribución por sexo (m/f :1,3/1). Las manifestaciones clínicas comenzaron antes del año de vida en todos los pacientes, en el 57% de los mismos en el primer semestre y en el 43%, en el primer mes. La forma de presentación fue aguda; seis de los siete pacientes debutaron con falla hepática. Todos tuvieron altos niveles de alfa-fetoproteína, mientras que las transaminasas fueron normales o ligeramente elevadas. La evolución estuvo vinculada al tipo de tratamiento y la adherencia al mismo. Los tres pacientes que inicialmente sólo recibieron dieta con restricción de fenilalanina y tirosina, con cumplimiento irregular, presentaron mala evolución, falleciendo por falla multiorgánica (caso 2) o hepatocarcinoma (casos 1 y 3). Con la introducción del 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3- ciclohexanediona (NTBC) en los últimos cuatro casos, se observó descenso de la alfa-fetoproteína y normalización del tiempo de protrombina antes de los 30 días. El caso 4, que comenzó a recibir la medicación antes de los seis meses de vida se encuentra asintomático a los 41 meses de tratamiento. De los restantes, uno está en evaluación (caso 5), otro fue trasplantado (caso 6) y el último es de reciente diagnóstico (caso 7). El antecedente de uno o más hermanos fallecidos por tirosinemia, falla hepática, cirrosis o crisis neurológica estuvo presente en casi la mitad de los casos

CASO	SEXO	EDAD DX (meses)	PRESENTAC. CLINICA	NIVEL αFP * (ng/ml)	ANTEC. FLIAR.	TTO.	TX HEP.	EVOLUCION
1	M	3	hepatoesplenomegalia falla hepática anemia	>360	sí	dieta NTBC	sí	defunción (metástasis)
2	M	3	mal progreso peso deshidratación acidosis metabólica	5.589		dieta		defunción (incumplimiento terapéutico)
3	F	15	hepatoesplenomegalia falla hepática anemia	51.830		dieta		defunción (incumplimiento terapéutico;
4	F	2	acidosis metabólica retraso motor falla hepática					hepatocarcinoma)
5	M	10	distensión abdominal hepatomegalia falla hepática	35.000	sí	dieta NTBC		asintomática, lab.y eco. normal
6	F	7	mal progreso peso	1.499.489	sí	dieta NTBC		asintomática lab. norma
7	M	9	hepatomegalia falla hepática	458.154		dieta NTBC	sí	nódulos hepátic. pre-tx
			mal progreso peso	151.043		dieta NTBC		favorable
			hepatomegalia falla hepática					favorable

(Nivel de alfa-fetoproteína

CONCLUSIONES: La tirosinemia es una enfermedad metabólica poco frecuente. La sospecha diagnóstica precoz y el tratamiento con NTBC pueden mejorar significativamente el pronóstico. Su implicancia en el desarrollo de hepatocarcinoma es incierta.

INVESTIGACIÓN DE LA ETIOLOGÍA DE LAS HEPATOESPLENOMEGALIAS

BAB LITMAN, N; SEOANE, S; CUARTEROLO, M; LOPEZ, S; ANDRADE, M; CIOCCA, M. HOSPITAL DE PEDIATRÍA S.A.M.I.C. PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: Frente a un paciente con hepato y/o esplenomegalia sin diagnóstico, se requiere un abordaje que permita dilucidar rápidamente las diferentes causas etiológicas y establecer el tratamiento en aquellas en que es posible. Hay muy poca información en la literatura médica pediátrica sobre dicha forma de abordaje clínico. En consecuencia, el retraso para establecer el diagnóstico etiológico y el gasto por la hospitalización y la realización de exámenes de laboratorio se incrementa notablemente. Las escasas publicaciones sobre el tema dejaron en evidencia la necesidad de realizar estudios prospectivos en los cuales se preste especial atención a este dato semiológico.

Objetivos: Evaluar el abordaje clínico y diagnóstico de la hepato y/o esplenomegalia, en un hospital pediátrico de alta complejidad. Establecer la frecuencia del hallazgo de hepato y/o esplenomegalia y sus diagnósticos etiológicos en niños que ingresan en el hospital por este signo, como único problema o acompañante de otras patologías. Evaluar los signos clínicos y los estudios requeridos para realizar el diagnostico etiológico de los pacientes con hepato y/o esplenomegalia; y establecer factores de riesgo específicos para las diferentes causas utilizando los parámetros clínicos y de laboratorio que sean más orientadores.

Material y métodos: Se evaluaron en forma prospectiva, consecutiva y longitudinal, lactantes, niños y adolescentes de hasta 16 años de edad, con hepato y/o esplenomegalia sin diagnóstico. Quedaron excluidos los pacientes con diagnóstico etiológico previo. Se incluyeron los pacientes en los que por palpación o por algún estudio de imágenes se constató hepatoesplenomegalia, hepatomegalia o esplenomegalia. Los datos obtenidos de las variables, se registraron en una planilla y se procesaron con el programa Statistics 6.0. Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable.

Resultados: Se encontraron 52 pacientes (n=52) con hepato y/o esplenomegalia, esto equivale a una frecuencia de 0,058 por cada 100 consultas. Las etiologías más frecuentes fueron infección, hepatitis autoinmunes y colestasis neonatales. También se hallaron pacientes con enfermedades metabólicas y tumorales. Predominaron las patologías crónicas. La gran mayoría de los pacientes provinieron del interior y del Gran Buenos Aires. La punción biopsia hepática y las serologías fueron los estudios más relevantes para arribar a un diagnóstico. En la distribución por sexo predominó el femenino. La mayoría de los pacientes presentó hepatomegalia aislada. En la distribución por grupo etáreo, se observó un franco predominio de lactantes, en los que se hallaron principalmente colestasis neonatales, enfermedades metabólicas y patología tumoral. La gran mayoría de estos pacientes, al momento de requerir toma de conductas diagnósticas y terapéuticas fueron seguidos sistemáticamente por el equipo de Hepatología de este hospital.

CONCLUSIONES: La patología crónica fue mayor al 50%, probablemente ésto obedezca a la condición del hospital de ser centro de derivación. La punción biopsia hepática y las serologías fueron los estudios más orientadores. Dentro de las etiologías infecciosas predominó la hepatitis A, en algunos casos con evolución a hepatitis fulminante. En la

P

INTERFERÓN PEGILADO ALFA-2 A EN COMBINACIÓN CON LAMIVUDINE PARA TRATAMIENTO DE HEPATITIS B CRÓNICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

PESTANA, E; LEON, K; PIERRE, R; OLZA, M; HASSAN, I. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, HOSPITAL DOMINGO LUCIANI, HOSPITAL GENERAL DEL OESTE. CARACAS, VENEZUELA.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: El tratamiento combinado con interferón pegilado y lamivudine puede constituir una alternativa adecuada para lograr la seroconversión de los pacientes pediátricos con infección crónica por virus B. El objetivo fue evaluar la respuesta de los pacientes pediátricos con infección crónica por virus B dada por pérdida del Age VHB y ADN VHB y la aparición de Ac Age VHB y la normalización de aminotransferasas en los pacientes tratados en forma combinada con interferón pegilado alfa 2 a y lamivudine. PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyeron pacientes pediátricos con infección crónica por virus B como Age VHB positivo, Ac Age VHB negativo, ADN VHB positivo, elevación de aminotransferasas por más de 6 meses Dichos pacientes recibieron tratamiento con inteferon pegilado alfa 2 a y lamivudine 4 mgs/kg/día por 52 semanas. RESULTADOS: Las formas de transmisión fueron 2 pacientes por vía vertical, 7 por vía tranfusional y 1 se desconoce. Las edades promedio fueron de 10,3+ 3,47 años, con tiempo promedio de infección por virus B de 5,2 + 3,93 años. El promedio de aminotranferasas al inicio del tratamiento fue AST 112,3 + 46,3 y ALT al 127,8 + 44.A las 12 semanas postratamiento los niveles de AST fueron 33,3 + 12,14 y ALT 35,5 + 13,51.Los hallazgos histológicos fueron 2 de los pacientes tenían actividad inflamatoria moderada y 8 actividad leve y 2 presentaron fibrosis moderada y 8 fibrosis leve. Sólo 1 paciente presentó anemia y leucopenia que no ameritó suspensión de tratamiento. De los 10 pacientes 10 (100%) presentaron fiebre, 8 (80%) cefalea durante las 4 primeras semanas de tratamiento luego permanecieron asintomáticos durante las siguientes 48 semanas. Los 10 pacientes normalizaron aminotranferasas a las 12 semanas postratamiento. Dos (2) (20%) de los pacientes presentaron pérdida del Ags VHB y Ac Ags VHB positivo a las 12 semanas postratamiento. De los 10 pacientes 4 (40%) hicieron seroconversión (Age VHB, ADN VHB negativo y Ac Age VHB positivo) a las 52 semanas de tratamiento y a las 12 semanas postratamiento. CONCLUSIONES: El tratamiento combinado con interferon pegilado alfa 2 a con lamivudine es una combinación efectiva y segura para el tratamiento de pacientes pediátricos con infección crónica por virus B.

La mejoría bioquímica dada por la normalización de aminotranferasas se presentó en todos los pacientes que recibieron la terapia combinada.

P

COLANGITIS ESCLEROSANTE EN PEDIATRIA.

KOHN, IJ; PETRI, V; AGUERO, N; NUÑEZ, M; RIGA, C; FILLI, T. HOSPITAL DE NIÑOS, SERV. DE GE - HOSPITAL PRIVADO, DPTO. DE PEDIATRIA, SECCION GE. CORDOBA, ARGENTINA.

Introducción: La colangitis esclerosante (CE) es una enfermedad colestásica crónica de etiología incierta. Se caracteriza por un proceso inflamatorio y fibrosante de la vía biliar extra y/o intrahepática, de curso progresivo que conduce a cirrosis biliar y sus complicaciones. Afecta principalmente a adultos jóvenes, siendo poco común en el grupo etario pediátrico. Se asocia frecuentemente a enfermedad intestinal inflamatoria, pero

también puede hacerlo con una variedad de otras patologías.

El diagnóstico (Dg) de CE, puede ser sugerido por estudios de imágenes (ecografía, colangiografía) o por la histología hepática, pero la confirmación diagnóstica en general es dada por los hallazgos de la colangiografía retrógrada endoscópica (ERCP). Material y métodos: Se analizaron 272 historias de pacientes (Pc) con hepatopatía crónica de los cuales 20 (7,35%) tuvieron Dg de CE en edad pediátrica.

Objetivos: Describir una serie de Pc pediátricos con diagnóstico (Dg) de CE, sus manifestaciones clínicas y analíticas, así como las patologías asociadas y su evolución.

Resultados: De los 272 pacientes con hepatopatía crónica 20 (7,35%) tuvieron diagnóstico de CE, 11 (55%) de SM y 9 (45%) de SF, con edad promedio de diagnóstico de 10 años. Todos los Pc tuvieron enfermedad de comienzo post-neonatal, y el 90% tuvieron enfermedades asociadas (Colitis Ulcerativa (CU) 8, Histiocitosis 1, hepatitis autoinmune (HAI) 5, Enfermedad Celíaca (EC) 1, CU+EC 1; Déficit Inmunológico Congénito (DI) 2 (1 c/EC asociada). Sólo el 20% de los Pc presentaron ictericia al momento del diagnóstico. Todos tuvieron GGT aumentadas (entre 2 y 25 veces los valores Mx Ns - promedio 8,9), en tanto que los valores de FA estuvieron elevados en el 88,9% de los casos, pero en cifras mucho menos significativas (entre 1,4 y 5 veces los valores Mx Ns, promedio 2,33). 10/17 Pc (59 %) tuvieron ecografías abdominales compatibles con compromiso de vía biliar, 4/9 (44%) colangiogramas con signos de patología biliar, y 9/10 ERCP fueron diagnósticas de esta patología. A todos los pacientes se le realizó biopsia hepática y 12/20 (60%) tuvieron histología compatible con Colangitis Esclerosante. Todos los Pc recibieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDC) asociado al tratamiento de su enfermedad de base. 3 Pc fallecieron (2 con HAI y CE, 1 de ellos post trasplante hepático y el otro previo al mismo), y 1 con DI + EC. Otros 2 desarrollaron hipertensión portal (1 con HAI y 1 con CU). Un Pc con DI y CE mejoró luego de tratamiento de *Cryptosporidium* con Nitazoxanide, y el resto continúa con evolución favorable. Los 2 Pc con CE no asociada a otra patología normalizaron las pruebas de función hepática con tratamiento con UDC en dosis altas (20-30 mg/kg/día).

CONCLUSIONES: La CE en nuestros pacientes con hepatopatía crónica pareció ser una patología de frecuencia no despreciable (7,5%). Debe ser investigada en el contexto de las patologías con las que se asocia ante la presencia de elevación de las enzimas relacionadas con colestasis (GGT y FA). El tratamiento con UDC en altas dosis asociado al tratamiento de la patología de base normalizó las pruebas de función hepática en algunos casos.

SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE - RESULTADOS A LARGO PLAZO

KOHN, IJ; AGUERO, N; PETRI, V; FILLI, T. HOSPITAL DE NIÑOS, SERV. DE GE - HOSPITAL PRIVADO, DPTO. DE PEDIATRIA, SECCION GE. CORDOBA, ARGENTINA.

Introducción: En la actualidad se asume que la suspensión del tratamiento (T) inmunosupresor (I) en pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) implica casi inevitablemente la recaída del proceso. Objetivos: Evaluar la posibilidad de suspender el TI en niños y adolescentes con HAI, luego de T combinado (TC) con corticoides y azatioprina (Cs+Az) y posterior T de mantenimiento (TM) con Az.

Material y métodos: Protocolo prospectivo de T de niños con HAI: 1)TC con Cs+Az hasta el logro de remisión bioquímica e histológica (RB-RH). 2) Suspensión progresiva de Cs y posterior TM c/Az como único fármaco. 3) de persistir la RB y la RH, suspensión de Az. 4) Controles de laboratorio e histológico luego de suspender el TI.

Se incorporaron a este protocolo 42 pacientes (Pc) en quienes se logró RB y RH con TC (40 c/HAI-1 y 2 c/HAI-2). 39/40 Pc estaban en RH al momento de iniciar la disminución de Cs (score necroinflamatorio- ScNi- X=1). 25 de los 28 Pc que suspendieron Az tuvieron biopsia previa, y 24 de ellos tenían RH (ScNi X=0,84).

Resultados: 7 Pc (Gr1=16,7%) recayeron al disminuir o suspender los Cs. En 34 Pc se pudo suspender los Cs (Gr2=81%). El promedio de score de Ishak (ScI= ScNi+estadificación) al inicio del T en los grupos 1 y 2 fue 15 y 10,1 (p=.0001). Al momento de suspender los Cs el ScI fue de 3,1 y 1,3 (p=.0025). De los 35 Pc que no recayeron al suspender Cs, 7 aún están con TM c/Az (20%), y 28 (80%) suspendieron el TI (Cs y Az). De estos 28 Pc, 4 (GrA=14,3%) tuvieron recaída bioquímica (RecB) entre 3 y 34m después de suspender Az (pdio 12,5m). Los 24 Pc restantes (GrB=85,7%) siguieron en RB sin T por periodos de 6 a 69m (X=39m).

No hubo diferencias en el ScI entre los Pc que recayeron y los que permanecieron en RB al suspender Az, tanto al momento de inicio del T, al suspender los Cs, y al suspender la Az.

En total, del grupo inicial de 42 Pc 25 (60%) persisten en RB luego de suspendido el TI, otros 6 aún están con TM c/Az (14,3%), y 11 tuvieron RecB en las diferentes etapas de la suspensión del T (26,2%).

CONCLUSIONES: En nuestros Pc con HAI fue posible suspender el TI en el 60% de los mismos sin RecB. Esto se compara favorablemente con otras series

P

HEPATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD CELIACA. UNA ASOCIACION FRECUENTE.

KOHN, IJ; PETRI, V; RIGA, C; FILLI, T. HOSPITAL DE NIÑOS, SERV. DE GE - HOSPITAL PRIVADO, DPTO. DE PEDIATRIA, SECCION GE. CORDOBA, ARGENTINA.

El uso de pruebas serológicas ha conducido al reconocimiento de una incrementada prevalencia de enfermedad celíaca (EC) en la población general, así como en niños con otros desórdenes autoinmunes asociados, tales como diabetes mellitus, tiroiditis AI e incluso HAI. La confirmación de esta patología continúa basándose en la apariencia histológica típica de la biopsia de intestino delgado proximal.

Objetivos: Determinar la prevalencia de EC en una población de pacientes (Pc) pediátricos con HAI.

Material y métodos: Se estudiaron 80 Pc con diagnóstico (dg) de HAI por criterios internacionales, 73 con HAI-I, 5 con HAI-II y 1 pc con Poliendocrinopatía AI (APS). En todos se investigó EC por determinación de anticuerpos anti-gliadina IgG e IgA (AGA-IgG y AGA-IgA) por ELISA; en 59 también se hicieron Ac-antiendomiso (EmA), y en 16 Ac-anti-transglutaminasa tisular (tTG). Se hizo endoscopia y biopsia de intestino delgado (B-ID) en los pacientes con positividad para AGA-IgA y/o EmA y/o tGT cuando no hubo contraindicación para el procedimiento. Todos los estudios contaron con el consentimiento informado de los padres.

RESULTADOS:

Grupo 1: No celíacos: 42 Pc con todos los marcadores (-); y otros 12 Pc que sólo tuvieron Ac-AGA-IgG (+) (total 54 = 67,5%). En este grupo se realizaron 10 biopsias de duodeno. 1 Pc tuvo Atrofia severa de Vs, con toda la serología (-), que normalizó con la institución del tratamiento (tto) inmunosupresor (INMS) a pesar de continuar con gluten en su dieta. Actualmente está en remisión su hepatitis AI, habiendo suspendido el tto INMS, y se realizan controles serológicos p/EC c/6m.

Grupo 2 Posible EC - Con Ac-AGA-IgA, y/o EmA y/o tGT positivos = 26 Pc. En 21 se realizó B-ID, y en 12 se hizo dg de EC (atrofia vellositaria Gr 2 a 4).

4 de estos 33,3% normalizaron las pruebas de función hepática con la sola exclusión del gluten de la dieta (DLG), pero 1 recibió tratamiento INMS por persistencia de actividad histológica en la biopsia luego de 1 año con Ac-UDC y DLG.

Los 8 Pc restantes recibieron tto INMS y 5 de ellos normalizaron la función hepática. 1 Pc rechazó el tto inms y la DLG y falleció, otra ya tenía cirrosis al momento del dg (+ diabetes asociada) y no cumplió el tto en forma regular, y el Pc restante suspendió el tto luego de 1 año para reiniciarlo recientemente sin haber logrado aún remisión bioquímica.

CONCLUSIONES: En nuestros Pc pediátricos con HAI encontramos una muy alta prevalencia de EC (15%), muy superior a la referida en adultos (4,5%), lo que implicaría que 1 de cada 7 tiene esta asociación. En función de nuestros resultados creemos que la serología para EC debería realizarse sistemáticamente en todo Pc con dg de HAI, preferentemente antes del inicio del tto INMS, y que en todos aquellos pacientes con serología positiva con o sin clínica se debe realizar una biopsia de intestino delgado. Si bien algunos pacientes normalizaron la función hepática al excluir el gluten de la dieta, la mayoría parece requerir del tto INMS para normalizar la función hepática, y esto debería ser mejor definido a través de un protocolo multicéntrico con números relevantes de pacientes con esta asociación.

TRASPLANTE EN ADULTOS

P

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES TRASPLANTADOS POR FALLA HEPÁTICA FULMINANTE POR HEPATITIS B

BRASLAVSKY, G; ORIETA, E; CEJAS, N; TRIGO, P; LENDOIRE, J; IMVENTARZA, O. TRASPLANTE HEPÁTICO. HOSPITAL DR. COSME ARGERICH. BUENOS AIRES. ARGENTINA.

Introducción: En los últimos 10 años el trasplante debido a hepatitis B ha sido una indicación aceptada y con muy buena evolución debido a la posibilidad de los nuevos tratamientos con gammaglobulina anti-Hepatitis B (HBIG) y drogas antivirales. Pero, aunque los pacientes (pac.) presentan buena sobrevida postrasplante, se desconoce aún con exactitud cual es el mejor esquema de profilaxis de la recidiva, durante cuanto tiempo utilizarlo y que rol tiene la vacunación postrasplante. En esta serie presentamos la evolución a largo plazo de pac. trasplantados por falla hepática fulminante debida a hepatitis B en nuestro centro.

Objetivo: Describir la evolución serológica, virológica e histológica a largo plazo de los pac. trasplantados por falla hepática fulminante por virus B y su respuesta a la vacunación.

Pacientes y Método: Desde 12/1996 hasta el 8/2006 fueron trasplantados 10 pac. por falla hepática fulminante debida a hepatitis B. Con diagnóstico clínico, serológico e histológico. Tres pac. fallecieron antes de 1º año y 7 pacientes presentan una sobrevida promedio de 5 años y 8 meses (3 a 10 años). Cinco de sexo femenino, edad promedio 38 años (18 a 56). Recibieron HBIG postrasplante 3 pac y Lamivudine (LAM) 150 mg/día todos los pac. Seis de los 7 pac. fueron vacunados postrasplante. Todos en forma alejada (mas de 2 años postrasplante) y con injerto estable en ese momento sin estar cursando rechazo celular agudo. El pac restante no se vacunó por perdida de seguimiento. Recibieron doble dosis (40 mcg) 3 veces (0,1 y 2 meses). Cinco pac. recibieron dos cursos y 1 pac. 3 cursos de vacunación. Fueron inmunosuprimidos con Ciclosporina 3 pac. y con Tacrolimus 4 pac. Todos los pac. fueron seguidos con serología, carga viral para HBV y biopsia hepática.

Resultados: La serología pretrasplante fue: HBsAtg (+) 4 pac, HBeAtg (+) 3 pac., AntiHbe 4 pac., AntiHBs (+) 0 pac. Ningún pac. presentó recidiva de la enfermedad postrasplante. Todos presentan HBs Atg (-) y PCR para HBV (-) e histología sin hepatitis, tanto los que recibieron HBIG como los que no. Los 3 pac. con HBeAtg (+) pretrasplante presentaron seroconversión a AntiHBe. Ningún pac. Presentó en forma espontánea títulos de AntiHBs. De los 6 pacientes que fueron vacunados, 3 respondieron con títulos de AntiHBs > 100 mU/ml (promedio 250,22). Estos eran HBeAtg (-) al momento del trasplante. Seis pac. se encuentran con función del injerto normal, 1 pac. que desarrolló sarcoma de Kaposi postrasplante con periodos de suspensión de la inmunosupresión, presenta rechazo crónico, además de no responder a la vacunación.

CONCLUSIONES: Todos los pac. presentaron buena evolución con respecto a su hepatitis B tanto los que recibieron HBIG + LAM como el grupo con LAM solo. No presentaron recidiva de la hepatitis ni resistencia al LAM. Con la vacuna convencional luego de la administración de 2 ciclos se obtuvo una respuesta en el 50 % de los pac. Teniendo en cuenta las series publicadas con pac. trasplantados por cirrosis por HBV, en este grupo de pacientes con FHF se obtuvo una buena respuesta a la vacunación.

PO

ESCORE MELD COMO PREDICTOR DE SOBREVIDA 3 E 6 MESES APÓS INCLUSÃO EM LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO EM UMA COORTE DE PACIENTES BRASILEIROS

BRANDÃO, A; FUCHS, S; GLEISNER, A; MARRONI, C; ZANOTELLI, M; CANTISANI, G. GRUPO DE TRASPLANTE HEPÁTICO, PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UFRGS, FACULDADE DE MEDICINA, FFFCMPA. PORTO ALEGRE, BRASIL.

Introdução: O escore MELD (model for end-stage liver disease) foi desenvolvido, nos Estados Unidos, para prever sobrevida de pacientes com doenças hepáticas crônicas e, recentemente, foi adotado, no Brasil, como critério de alocação de órgãos de doadores falecidos.

Objetivos: determinar a acurácia do MELD em prever mortalidade, em 3 e 6 meses, após inclusão em lista de espera para transplante hepático (TxH) em uma coorte de pacientes do sul do Brasil.

Pacientes e Métodos: Foram elegíveis para o estudo pacientes com doença hepática crônica, incluídos em lista de espera para transplante de fígado, entre 01/01/2001 e 31/08/2003, sendo excluídos da análise os que necessitavam transplante combinado fígado/rim ou retransplante. O escore foi calculado com resultados de exames realizados na inclusão em lista, de acordo com a fórmula: $\text{Escore MELD} = 3,8 \log_e (\text{bilirrubina [mg/dl]} + 11,2 \log_e (\text{INR}) + 9,6 \log_e (\text{creatinina [mg/dl]}) + 6,4$. Para evitar escores negativos, valores < 1 foram arredondados para 1. A capacidade do MELD em identificar risco de morte foi medida através da curva ROC e a performance do escore através da estatística c (equivalente à área sobre a curva). Utilizaram-se modelos proporcionais de Cox para estimar o risco de morte 3 ou 6 meses após inclusão em lista, calculando-se hazard ratios (HR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Os dados foram analisados utilizando-se o SPSS(r), versão 13.5. O Comitê de Ética da Instituição aprovou o estudo.

Resultados: Estudaram-se 271 pacientes (165 homens), com média de idade de $52,6 \pm 10,3$ anos. Cirrose pelo VHC foi a principal doença de base (46,9%), seguida por carcinoma hepatocelular (19,0%). No seguimento, 11,8% dos pacientes morreram, 9,2% foram transplantados e 79% permaneciam em lista em 3 meses e, em 6 meses 19,2%, 17,7% e 63,1%, respectivamente. Na inclusão em lista, o escore MELD médio de pacientes que foram ao óbito em até 3 meses foi $22, 8 \pm 10,0$, para os que fizeram TxH $14,5 \pm 5,5$ e $13,6 \pm 4,7$ para os que permaneciam em lista. Para 6 meses de seguimento, os resultados foram $19,8 \pm 10,0$, $15,0 \pm 5,3$ e $13,2 \pm 4,5$, respectivamente. A estatística c foi 0,79 (IC 95%: 0,70-0,88) para óbito em 3 meses e 0,71 (IC 95%: 0,62-0,80) para 6 meses. Pacientes com escore igual ou maior que 26 tiveram risco 27 vezes maior de óbito nos primeiros 3 meses e 19 vezes nos primeiros 6 meses após inclusão, em comparação com pacientes com escore igual ou menor a 15.

CONCLUSÃO: o escore MELD predisse aproximadamente 80% e 76% das mortes que ocorreram 3 e 6 meses após inclusão em lista de espera, respectivamente. Portanto, sua

O

BENEFICIO DE PLASMAFERESIS ASOCIADA A ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES TRASPLANTADOS POR HEPATOPATIA CRÓNICA CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR EVENTOS VASCULARES RELACIONADOS A ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS

VILLAMIL, A; CASCIATO, P; NUÑEZ, F; NUÑEZ, D; ALVAREZ, D; SCORSO, W; BUJAS, W; DE SANTIBAÑES, E; GADANO, A. HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: La presencia de anticuerpos antifosfolípidicos (Ac aPL) es frecuente en pacientes con hepatopatía crónica avanzada, y se asocia a una mayor morbilidad y pérdida de injerto post-Tx como resultado de trombosis vascular. El riesgo se encuentra incrementado en aquellos pacientes que han desarrollado un evento trombotico pre-Tx o presentan elevados títulos circulantes de Ac aPL. La plasmaféresis ha sido propuesta como una alternativa terapéutica luego del desarrollo de una complicación mediada por Ac aPL en este grupo de pacientes. Sin embargo, se desconoce el tratamiento profiláctico más adecuado en esta población de pacientes. **Objetivo:** Evaluar el impacto de plasmaféresis pre-Tx seguida de anticoagulación post-Tx en pacientes trasplantados por hepatopatía crónica asociada a Ac aPL y elevado riesgo de trombosis. **Pacientes y Métodos:** Se incluyeron catorce pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatopatía crónica entre 1998 y 2004 con Ac aPL positivos y criterios de alto riesgo de trombosis. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo A (n=7): pacientes sin plasmaféresis pre-Tx y con tratamiento profiláctico a expensas de bajas dosis de aspirina ± heparina de bajo peso molecular post-Tx. Grupo B (n=7): pacientes con plasmaféresis con plasma fresco congelado 1-2 horas pre-Tx, asociado a anticoagulación post-Tx por un tiempo mínimo de 6 meses. En todos los pacientes se realizó evaluación clínica y por ecografía asociada a efecto Doppler inmediatamente pre-Tx y en diferentes momentos post-Tx durante los primeros 6 meses (semanalmente el primer mes, y luego mensualmente). No se observaron diferencias en la etiología o severidad de la cirrosis, así como tampoco en la inmunosupresión post-Tx (ciclosporina (n=8) o tacrolimus (n=6) + micofenolato + esteroides) entre ambos grupos. **Resultados:** 5/7 pacientes en el Grupo A desarrollaron complicaciones post-Tx relacionadas con Ac aPL (isquemia cerebrovascular n=2, trombosis humeral n=1, trombosis de arteria hepática n=1, isquemia intestinal n=1, síndrome de catástrofe antifosfolipídica n=2) que resultaron en una pérdida de injerto (n=1) y muerte (n=1). Tiempo medio post-Tx: $2,8 \pm 1,4$ meses. En 4/5 pacientes las complicaciones se presentaron entre 2 y 16 días post-rechazo celular agudo severo. En el Grupo B 1/7 pacientes desarrollaron una complicación asociada a Ac aPL post-Tx: isquemia intestinal extensa + livedo reticularis a 4,5 meses post-Tx, resultando en la muerte del paciente en falla multiorgánica sin respuesta a plasmaféresis reiteradas.

CONCLUSIONES: La plasmaféresis pre-Tx asociada a anticoagulación post-Tx sería una estrategia efectiva para prevenir complicaciones vasculares asociadas a Ac aPL en pacientes de alto riesgo trombotico.

O

LA ACTIVIDAD DEL FACTOR V COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS: SU UTILIDAD FRENTE AL MELD.

RUF, A; CHAVEZ, L; PEREZ LLORET, S; MARTINUZZO, M; CERRATO, G; CAIRO, F; GRUZ, F; FUXMAN, C; DESCALZI, V; PODESTA, G; VILLAMIL, F. FUNDACION FAVALORO. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Dentro de los parámetros bioquímicos más utilizados para predecir mortalidad en pacientes (pac) cirróticos se encuentran la bilirrubina, la creatinina y el INR como expresión del tiempo de protrombina (TP). Recientemente estos fueron incluidos en una fórmula matemática (MELD) que demostró tener una elevada eficacia para predecir la mortalidad a corto plazo. El INR fue desarrollado y validado para evitar las variaciones en el TP al utilizar tromboplastinas (TBP) de diferente origen y sensibilidad en pac anticoagulados. A pesar de su inclusión en modelos pronósticos, la utilización del INR en las enfermedades hepáticas es aún controvertida. Un estudio reciente en cirróticos demostró que el uso de diferentes TBP modificó el valor del INR y del MELD en forma estadísticamente significativa, mientras que la actividad del factor V no mostró cambios. **Objetivos:** Evaluar la actividad del factor V como un predictor de mortalidad en una cohorte de cirróticos en lista para trasplante hepático (TH). Determinar si la adición del factor V al MELD (con o sin INR) modifica la eficacia de este modelo para predecir mortalidad. **Pacientes y Métodos:** El estudio incluyó a 405 cirróticos adultos consecutivos incluidos en lista de espera para TH desde Junio/1995 a Mayo/2005. Se excluyeron del análisis los pac con hepatocarcinoma y anticoagulados. Para determinar el valor pronóstico del factor V se realizó el análisis univariado y multivariado utilizando regresión logística. Para establecer la eficacia del modelo MELD y sus variantes se usó el c-statistic. **Resultados:** De los 405 cirróticos consecutivos ingresados en lista de espera para TH, fueron descartados del análisis 95 pac trasplantados antes del final del follow up (3 meses), así como también 33 pac en los que no se había determinado la actividad del factor V. La población analizada incluyó finalmente a 277 pac de los cuales 250 (90.3%) estaban vivos y 27 (9.7%) habían muerto a los 3 meses del ingreso en lista. La edad media fue de 50 ± 12 años, de los cuales 143 (52%) eran hombres. La etiología de la cirrosis fue hepatitis C en 72 (26%), criptogénica en 47 (17%), colestasis crónica en 45 (16%), autoinmune en 38 (14%), alcohol en 37 (13%), hepatitis B 17 (6%) y otras en 21 (8%).

La actividad del factor V se relacionó de manera inversa con la mortalidad a los 3 meses. Cuando la actividad del factor V era $\geq 76\%$, entre 75-57%, 56-41% y $\leq 40\%$ la mortalidad observada a los 3 meses fue del 2.9%, 5.8%, 7.6% y 21.9% respectivamente ($p < 0.001$). El c-statistic y el OR (IC 95%) para el MELD, el MELD más el factor V y para un modelo que incluye creatinina, bilirrubina y factor V (MELD-FV) pueden verse en la tabla.

Modelo	C-statistic	OR (IC 95%)	Valor de p
MELD	0.92	2.23 (1.27-3.92)	0.005
MELD + Factor V	0.92	0.96 (0.93-0.98)	<0.001
MELD-FV	0.92	0.96 (0.93-0.98)	<0.001

CONCLUSIONES: 1) En el análisis univariado y multivariado la actividad del factor V demostró ser un predictor independiente de mortalidad a los 3 meses ($p < 0.001$). 2) El c-statistic del MELD fue de

O

UTILIDAD DE LA COMBINACIÓN DE BAJAS DOSIS DE GAMMA-GLOBULINA ANTI HBV MÁS LAMIVUDINA EN LA PROFILAXIS DE LA REINFECCIÓN POR EL HBV EN PACIENTES CON TRASPLANTE ORTOTÓPICO DE HIGADO

ZAPATA MUÑOZ, ML; RESTREPO, J; CORREA, G; HOYOS, S; GUZMAN, C; ZULETA, J; GUTIERREZ, J. GRUPO GASTROHEPATOLOGIA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA. MEDELLÍN, COLOMBIA.

Introducción y objetivos: La eficacia de la gammaglobulina anti-hepatitis B (HBIG) y lamivudina (LAM) para la prevención de la reinfección en pacientes sometidos a trasplante ortotópico de hígado (TOH) ya ha sido estudiada y comprobada; diversos estudios han propuesto el uso de HBIG intramuscular (IM) a bajas dosis. El objetivo de este trabajo es analizar la experiencia de nuestro grupo acerca de la eficacia y seguridad de la administración intraoperatoria y postoperatoria prolongada de bajas dosis de (HBIG) por vía IM asociada a (LAM) como prevención de la reinfección por VHB en pacientes sometidos a TOH por enfermedades asociadas a VHB.

Pacientes y Métodos: Se analizaron los trasplantes realizados por el grupo desde el mes de Febrero del 2000 hasta el mes de Agosto del 2006; Se identificaron con marcadores serológicos la infección crónica o aguda por VHB al igual que su estado replicativo pretrasplante. Así mismo, se examinó la posible existencia de infección por virus de la hepatitis D en los pacientes que representarían riesgo epidemiológico. También se evaluó la posible presencia de infección por virus de la hepatitis C. Todos los pacientes con hepatopatía crónica fueron tratados con LAM 150mg/día por vía oral antes del trasplante, la administración de HBIG se realizó con la siguiente pauta: 400 UI por vía IM en la fase anhepática, seguidos de 400 UI de HBIG IM diariamente durante la primera semana y posteriormente cada 1 mes. La frecuencia de administración se ajustó de manera que los niveles séricos de anti-HBs se mantuvieran superiores a 100 U/L. Para el seguimiento, en todos los casos del estudio se les determinó anti-HBs bimensualmente durante los primeros 6 meses postrasplante y cada 3-6 meses posteriormente según la evolución clínica. El criterio que se utilizó para definir la reinfección fue la reaparición de ADN y alteración del perfil bioquímico. La curva de supervivencia de los injertos se calculó mediante el método de Kaplan Meier y las curvas obtenidas se compararon mediante Log rank test. Los resultados se expresan como media y desviación estándar. Para los cálculos anteriores se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 13.0 (Chicago, IL).

Resultados: Entre los trasplantes realizados en el periodo anteriormente descrito, 27 trasplantes asociados al VHB se realizaron en 26 pacientes, dos de ellos por falla hepática fulminante (FHF); un trasplante por trombosis aguda de la arteria hepática. Durante el seguimiento no se ha presentado reinfección en ninguno de los pacientes; dos pacientes fallecieron por recidiva de carcinoma hepatocelular sin que se demostrara hasta el momento del fallecimiento reinfección del injerto por VHB. Los niveles séricos de anti-HBs «valle» fueron superiores a 100U/L en todos los pacientes analizados. No se observó hasta la fecha del seguimiento resistencia a LAM.

Conclusiones: El uso de la combinación LAM+HBIG intramuscular ya se ha estudiado para la profilaxis contra la reinfección del VHB, pero el esquema a utilizar no es del todo muy claro, La experiencia de nuestro grupo sugiere que la administración de dosis bajas de HBIG en la fase anhepática del trasplante por vía IM seguida de un esquema mensual buscando niveles séricos de Anti-HBs mayores de 100 U/L, asociando siempre este esquema a la utilización de LAM a una dosis de 150 mgr/día vía oral permite evitar la aparición de la reinfección por VHB. Además, el uso de HBIG por vía IM no se asoció con efectos adversos secundarios.

P

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA PRESIÓN VENOSA CENTRAL EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

NUÑEZ, E; HOYOS, S; GUZMAN, C; FRANCO, H; ZULETA, J; RESTREPO, J; CORREA, G. GRUPO GASTROHEPATOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA. HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE. MEDELLÍN, COLOMBIA.

El sangrado masivo durante el trasplante hepático, se considera un grave problema por la alta morbilidad que lo acompaña y las graves consecuencias que puede ocasionar la reposición con hemoderivados.

Objetivo: Explorar el efecto del control de la presión venosa central (PVC) durante las fases de hepatectomía y anhepática del trasplante hepático, en los requerimientos de hemoderivados durante y al primer día post trasplante, los días de estancia en cuidados intensivos y en hospitalización y la presencia de complicaciones peri-operatorias.

Pacientes y Métodos: Se hizo un estudio retrospectivo de 92 pacientes trasplantados entre el 20 de febrero de 2004 y el 20 de agosto de 2006. A 47 pacientes se les mantuvo la PVC entre 4 y 8 mmHg y a 45 no se les realizó dicho manejo. Se revisaron las historias clínicas y la base de datos. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y dependiendo de ello se compararon con la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba chi cuadrado. Los resultados se consideraron como estadísticamente significativos con un valor de p <0.05.

Resultados: Los grupos con control y sin control intraoperatorio de la PVC fueron similares antes de la cirugía en: edad en años (51,66 vs. 53,76 p=0, 441), edad del donante en años(34,98 vs. 34,47 p= 0,851), escala del score Child (9,70 vs 9,58 p=0,834), días de espera para el trasplante (mediana de 21,00 vs. 15,00 p=0, 185) y sexo (hombres 35 vs. 29 y mujeres 12 vs. 16 p= 0,296). Hubo diferencia estadística pero no clínica significativa en el puntaje de Meld (19 vs. 16 p=0, 009). La utilización de hemoderivados durante el trasplante en los pacientes con control de la PVC frente a los pacientes sin dicho control fue el siguiente: mediana de 4 U (p25:2- p75:7) de glóbulos rojos, frente 6 U (p25:4,5-p75:15) (p<0,004); mediana de 8 U (p25:3- p75:11) de plasma, frente a 13 U (p25:5,5- p75: 24), (p<0,001); mediana de 0 U (p25:0- p75:0) de crioprecipitado frente a 0 U (p25:0- p75:5), (p< 0,041). No se halló diferencia estadísticamente significativa para el uso de plaquetas durante el trasplante medianas de 6 U (p25:0- p75:12) frente 10,00 U (p25:0-p75:25,50) (p=0,086). En el primer día post trasplante la utilización de glóbulos rojos, plasma, crioprecipitado y plaquetas no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la estancia en UCI con una mediana de 2 días (p25:2-p75:3) frente a 2 días (p25:1-p75:4,5) (p=0, 439) y de hospitalización con una mediana de 8 días (p25:6,75-p75:14) frente a 11 días (p25:2,75-p75:14,75) (p= 0,796). 15 pacientes (32,6 %) con manejo de la PVC y 23 pacientes (51,1%) en el grupo control presentaron complicaciones peri-operatorias, diferencias que no son estadísticamente significativas (p=0,09).

CONCLUSIONES: En nuestra serie de pacientes trasplantados, el manejo intraoperatorio de PVC bajas (4-8 mm Hg.) en la fase de hepatectomía y anhepática, redujo la cantidad de unidades utilizadas de glóbulos rojos, plasma y crioprecipitado durante el trasplante. Así mismo el número de complicaciones peri-operatorias fue menor en estos pacientes, aunque

P

FATORES PREDITIVOS PRECOCES DE RECORRÊNCIA GRAVE DA HEPATITE CRÔNICA PELO VHC NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

PESSÔA, M; ALVES, V; GOMES, J; FERRELL, L; WRIGHT, T. DEPT. PATOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. SAO PAULO, BRASIL.

Introdução: Os mecanismos que determinam a gravidade da recorrência da hepatite C no pós-tranplante (Tx) hepático ainda são pouco conhecidos. O reconhecimento precoce de fatores preditivos precoces de gravidade da hepatite recorrente representaria um avanço no manejo dessa afecção. Métodos: Quatorze variáveis histológicas foram avaliadas em explantes de 12 pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado, seis dos quais desenvolveram hepatite recorrente colestática grave no pós-Tx (CG) e seis que desenvolveram hepatite recorrente leve (HL). Histologia hepática foi também avaliada em dois períodos no pós-Tx (7 e 24 meses) nos dois grupos. Resultados: Tabelas 1 e 2 sumarizam as variáveis histológicas dos explantes e nas biópsias hepáticas do período pós-Tx precoce, respectivamente:

Tabela 1: PP (P< 0,05), NC (P< 0,05), RA (P< 0,05) F (P< 0,001)

Tabela 2: PP (P< 0,005), T (P= 0,01), NF (p= 0,03), NC (P< 0,005), AR (< 0,005) e PC (p< 0,001)

Abreviações: CG= Colestática grave; HL= Hepatite recorrente Leve; F=Fibrose; IP=Infiltrado Portal; PM = Infiltrado Polimorfonuclear; FL = Foliculo Linfóide; AD = Agressão Ductal; ND =Neo-formação Ductal; PP = Atividade Peri-portal; T = Tumefação; NF = Necrose Focal; NC = Necrose Confluente; AR = Atividade Regenerativa; AP = Atividade Parenquimatosa; PC = Fibrose Pericelular; ST = Esteatose.

CONCLUSÕES: Neste estudo preliminar, importante atividade necro-inflamatória no período pós-Tx precoce parece ser fator preditivo de subsequente desenvolvimento de recorrência grave da hepatite no enxerto. Surpreendentemente, tal diferença também foi observada no fígado cirrótico explantado. Esse fato pode orientar a identificação, no pós-Tx imediato, de pacientes com risco maior de desenvolver grave complicação no pós-Tx hepático, e consequente manejo da recorrência.

P

TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO EM CARCINOMA HEPATOCELULAR EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

MARRONI, CA; FRAGA, C; KISS, G; BRANDAO, A; MEINE, M; OSORIO, M; GREZZANA, T; CERSKI, T; ZANOTELLI, M; CANTISANI, G. FFFCM-PA. PORTO ALEGRE, BRASIL.

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária de fígado mais comum no paciente adulto e o transplante ortotópico de fígado (TOF) é a melhor alternativa terapêutica para estes pacientes cirróticos.

Objetivos: Analisar os resultados do TOF realizado em pacientes adultos com CHC.

Pacientes e Métodos: Foram analisados 581 transplantes hepáticos realizados em 560 pacientes no período de junho de 1991 a agosto de 2006. A indicação do TOF baseou-se, na maioria das vezes, nos critérios de Milão.

Resultados: O CHC ocorreu em 103 pacientes (19%), sendo o diagnóstico incidental em 28%, a média de idade 57 anos, gênero masculino em 70,8%, etiologia VHC+em 70,8%, VHC associado ao álcool 13,5%, VHB em 5,8%, álcool em 3,8% e cirrose criptogênica em 4,8%. Os pacientes Child-Pugh A perfaziam 13,6%, Child-Pugh B 45,5% e Child-Pugh C 40,8%. A alfa-fetoproteína era menor que 10 ng/dL em 35,9%, de 10 a 30 ng/dL em 23,3%; de 30 a 100 ng/dL em 14,5%; de 100 a 500 ng/dL em 22,5% e acima de 1000 ng/dL em apenas 3,8%. O tempo de máximo de seguimento, do primeiro caso, é de 109 meses. Havia 1 nódulo em 65,2%; 2 em 17,4%; 3 em 7,7% e 4 ou mais em 9,7%. O tamanho dos nódulos variou de 0,7 a 8 cm. O tipo histológico predominante foi o microtrabecular e havia invasão vascular em apenas 8 casos. O grau de diferenciação dos tumores era grau 1 em 6,7%, grau 2 em 54% e grau 3 em 22,3%. Nos restantes a necrose tumoral secundária aos procedimentos prévios impediu a avaliação. Ocorreram 15 casos de recidiva (15%), principalmente em ossos, linfonodos retroperitoneais e fígado; sendo que 12 resultaram em óbitos por carcinomatose e três estão vivos. A sobrevida média livre de doença, após a recidiva, foi de 22 meses, (03 a 68). A alfa fetoproteína em níveis acima de 1000 ng/mL ocorreu em apenas 06 casos de recidiva; nos restantes os níveis mantiveram-se inferiores a 100 ng/mL. Ocorreram 33 mortes (10 < 30 dias, 8 de 1 a 6 meses, e 15 > 6 meses do TOF). As infecções foram as principais determinantes dos óbitos. A sobrevida atuarial de 1 e de 5 anos foi 83% e 65%, respectivamente.

CONCLUSÕES: As características demográficas dos pacientes transplantados por CHC são semelhantes as do grupo geral. A alfa fetoproteína não é um exame sensível para a detecção do CHC ou para o seguimento da recidiva pós-TOF. A taxa de recidiva encontrada em nossa experiência foi superior à descrita na literatura. O resultado do TOF neste grupo é satisfatório, com excelente

P

TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO EM PACIENTES COM VHB

MARRONI, CA; SCHWENGBER, A; FRAGA, C; SIMONETTO, D; NUNES, A; FLECK, A; BRANDAO, A; ZANOTELLI, M; CANTISANI, G. FFFCMPA. PORTO ALEGRE, BRASIL.

INTRODUÇÃO: A elevada recorrência do VHB pós-TOF, nos pacientes que não utilizam imunoprofilaxia, contribui para a sua baixa sobrevida. O uso de imunoglobulina para hepatite B (HBIG) e da Lamivudina aumentam o sucesso do TOF com resultados comparáveis aos conseguidos em outras doenças terminais não virais.

OBJETIVO: Realizar análise retrospectiva do TOF em pacientes VHB+.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram revisados os prontuários de 45 pacientes transplantados por VHB de 1991 e 2005.

RESULTADOS: Dos 491 TOF realizados pelo GTH, em 45 pacientes o VHB foi o responsável pela indicação do transplante. Houve 6 casos de Hepatite Fulminante (HF) e 39 casos de cirrose. Nestes, 30 eram VHB, 3 VHB e VHD, 2 VHB e álcool, 1 VHB e VHC, 1 VHB, VHC e álcool, 1 VHB e com Hemocromatose e 1 VHB, Hemocromatose e álcool. A média de idade foi de 43,70 ± 13,61 anos, e 77% eram do sexo masculino. A rejeição aguda, documentada por biópsia, ocorreu em 36,48% dos pacientes. A recidiva viral, constatada pela positividade do HBsAg foi encontrada em 28,20% e a recidiva histológica contatada pelo exame anátomo-patológico, foi detectada em 17,94% dos pacientes. Houve a necessidade de 1 re-transplante por hepatite colestática fibrosante e uma paciente fez dois re-transplantes por trombose recorrente de artéria hepática. A HBIG foi utilizada em doses variadas, conforme disponibilidade pública. Nos últimos dois anos houve uma tentativa de padronização da dose do HBIG, conforme orientação do Ministério da Saúde (MS). No momento 22 pacientes recebem a HBIG desde o TOF conforme o protocolo do MS. A Lamivudina foi utilizada por 56,41% dos pacientes cirróticos no período pré-TOF e por 79,48% dos mesmos no pós-TOF. Documentou-se resistência à Lamivudina em 9,67% dos pacientes, e dois pacientes apresentaram resistência ao HBIG. A sobrevida dos transplantados por cirrose pelo VHB em 1 ano foi de 89,74% e em 5 anos de 84,61%.

CONCLUSÃO: Os pacientes crônicos VHB+ têm excelente evolução a longo prazo pós-TOF quando utilizam imunoprofilaxia. Apesar de não haver consenso quanto à dose de HBIG utilizada, doses baixas de HBIG protegem os pacientes pois as taxas de recidiva viral e/ou histológica observadas são moderadas e a taxa de sobrevida a longo prazo é excelente.

P

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS MAYORES EN EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE HEPÁTICO: PREVALENCIA, EVOLUCIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS.

VILLAMIL, A; CASCIATO, P; GALDAME, O; BANDI, J; DE SANTIBAÑES, E; GADANO, A. HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: Las complicaciones neurológicas mayores constituyen una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes transplantados hepáticos. Objetivo: Evaluar la incidencia, manejo terapéutico y evolución de las complicaciones neurológicas mayores que ocurren en pacientes transplantados por hepatopatía crónica durante el primer año post-transplante. Se analizaron además los factores pronósticos en relación con el desarrollo de estas complicaciones. Métodos: Se evaluaron retrospectivamente 388 pacientes transplantados hepáticos por hepatopatía crónica entre junio de 1988 y diciembre del año 2005. Resultados: 64 pacientes (16.5%) desarrollaron 71 complicaciones neurológicas mayores durante el primer año post-transplante. En pacientes con inmunosupresión a base de ciclosporina las complicaciones neurológicas se presentaron en 31.5 % de los casos, mientras que en pacientes bajo inmunosupresión con tacrolimus se observaron en el 34.2 % (NS). Cincuenta y cuatro pacientes (75 %) presentaron las complicaciones durante el primer mes post-transplante. Dichas complicaciones fueron: convulsiones n=16 y status epiléptico n=1, manifestaciones psiquiátricas severas (psicosis, manía o delirio) n=19, accidente cerebrovascular (isquemia n=4, hemorragia n=7), enfermedad neuromuscular (polineuropatía n=4, miopatía n=3) disartria n=4, mielinólisis pontina n=3, encefalopatía anóxico-ischémica n=7, ceguera cortical n=2 e infecciones del Sistema Nervioso Central (meningitis por criptococo n=1, aspergilosis n=1, encefalitis por varicela zoster n=1, leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC n=1). Once pacientes (17%) fallecieron como consecuencia de sus complicaciones neurológicas. En 47 pacientes se redujo o interrumpió temporariamente la administración de inhibidores de calcineurina (IC), resultando en una mejoría de los síntomas en 32/47 pacientes. En 8 pacientes debió remplazarse un IC por el otro en función de la falta de respuesta al ajuste de dosis (n=5) o dada la severidad de la complicación neurológica que presentaron. Pese a dichas medidas, en 4 pacientes fue necesario suspender definitivamente los IC, motivo por el cual recibieron tratamiento inmunosupresor de mantenimiento a base de sirolimus. Durante el seguimiento, 12 pacientes persistieron con un déficit neurológico de leve a moderado y 6 mantuvieron un deterioro severo definitivo de su status funcional. Las variables asociadas al desarrollo de complicaciones neurológicas mayores fueron: niveles de ciclosporina > 250 ng/mL o tacrolimus > a 15 ng/ml, presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas y/o anticoagulante lúpico) y shock en el intra o post-operatorio temprano con tensión arterial irregistrable (p<0.05). El antecedente de alcoholismo o adicción a drogas se asoció a la aparición de manifestaciones psiquiátricas severas (72% vs 20%, p<0.05). Por otro lado, no se observó correlación estadística con la etiología de la cirrosis, Child Pugh o MELD pre-transplante, antecedente de trombocitopenia, alteraciones electrolíticas, presencia y severidad de encefalopatía porto-sistémica previa, y uso de esquemas de inmunosupresión a base de ciclosporina o tacrolimus.

CONCLUSIONES: Las complicaciones neurológicas mayores son frecuentes en pacientes con transplante hepático. La mayoría de los cuadros se asociaron a elevados niveles de IC

P

VARIABLES FISIOLÓGICAS, BIOQUÍMICAS Y METABÓLICAS DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR PREDICTORAS DE COMPLICACIONES DEL INJERTO Y DE LA MORTALIDAD TEMPRANA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO DEL ADULTO.

MORENO, JR; ZAPATA, M; MEDINA, P; HOYOS, S; GUZMAN, C; RESTREPO, J; CORREA, G; ZULETA, J; CADAVID, C. GRUPO GASTROHEPATOLOGIA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA. MEDELLÍN, COLOMBIA.

Introducción y objetivos: La evolución del paciente trasplantado de hígado no sólo está condicionada por su o sus patología(s) de base sino también por las condiciones del donante y del intraoperatorio; de acuerdo a lo anterior se diseñó el siguiente estudio para determinar cuales son las variables fisiológicas, bioquímicas y metabólicas más importantes del donante, receptor y del intraoperatorio como predictoras de complicaciones propias del aloinjerto, mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y de mortalidad a 28 días dentro del proceso total del trasplante hepático ortotópico (THO) del adulto.

Pacientes y métodos: Mediante un estudio observacional analítico de cohortes se analizaron un total de 69 THO realizados entre Febrero del 2004 y Marzo del 2006 en pacientes mayores de 17 años, para cada caso se tomaron datos del donante, del receptor y del intraoperatorio en sus tres fases (hepatectomía; anhepática y reperusión) por medio de la historia clínica electrónica y de la información de los coordinadores de trasplante locales. Se analizaron variables como la edad del receptor, MELD, índice de masa corporal (IMC), etiología de la hepatopatía, mediciones hemodinámicas, ácido-básicas y bioquímica hepática del donante, y mediciones hemodinámicas invasivas, ácido-básicas, electrolitos, coagulación, tiempos de isquemia fría, caliente, aporte total de cristaloideos, hemoderivados y sangrado total durante el intraoperatorio.

Resultados: La mortalidad temprana del THO fue del 20,3%, con un total de 39,1% de complicaciones propias del aloinjerto (trombosis de arteria hepática, no función primaria, rechazo celular agudo, complicación biliar, sangrado masivo que obliga a reintervención) siendo la mas frecuente el sangrado masivo 15.9% de las complicaciones tempranas, seguida de la no función primaria 5,8%. La estancia media en UCI fue de 3,84 días. En cuanto a las variables del receptor no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el puntaje MELD, el IMC y la etiología en relación con la mortalidad, complicaciones y estancia en UCI; aunque la mortalidad de los receptores menores de 50 años fue claramente menor (13,6% Vs 23,4%) este resultado no mostró diferencia estadísticamente significativa. Las variables intraoperatorias asociadas a complicaciones propias del aloinjerto fueron las unidades de glóbulos rojos trasfundidas (p 0,001), el total de cristaloideos suministrados (p 0,035) y las plaquetas trasfundidas (p 0,023); en cuanto a mortalidad se encontró correlación con las unidades de glóbulos rojos trasfundidas (p 0,013), plaquetas (p 0,001), cristaloideos (p 0,059) y sangrado intraoperatorio (p 0,001) ; en cuanto a la estancia en UCI se encontró correlación con el tiempo de protrombina (p 0,059) y el sodio intraoperatorio (p 0,048), reflejando el mayor tiempo requerido en el tratamiento de las coagulopatías complejas y los desequilibrios hidroelectrolíticos. La isquemia fría y caliente no se asociaron a mayor mortalidad ni a complicaciones propias del aloinjerto, sin embargo los mayores tiempos de isquemia fría se asociaron a mayor estancia en UCI (p 0,017).

CONCLUSIONES: Varios de los resultados en mortalidad y complicaciones son similares a la de otros centros de THO en el mundo. El sangrado y la coagulopatía se relacionan con la morbiomortalidad y en algunos casos con estancia en la UCI. Lo tiempos de isquemia no se correlacionaron con resultados adversos.

CC

LEPRA LEPROMATOSA EN PACIENTE RECEPTORA DE TRASPLANTE HEPÁTICO.

ABALLAY SOTERAS, G; BRASLAVSKY, G; ARIAS, M; LA FORGIA, M; VARELA, E; CEJAS, N; DUEK, F; TRIGO, P; LENDOIRE, J; IMVENTARZA, O. UNIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO. UNIDAD DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

INTRODUCCION: La Lepra es una enfermedad infectocontagiosa, granulomatosa, crónica que afecta principalmente a piel, nervios periféricos y mucosa de vías aéreas superiores, producida por un bacilo ácido alcohol resistente; el Mycobacterium Leprae. La misma es una enfermedad endémica de Argentina registrándose entre 400 a 500 nuevos casos al año. Solo se han reportado en la literatura 11 casos de lepra en trasplante de órganos sólidos, sin embargo ninguno en receptor de trasplante hepático.

OBJETIVO: Reportar el primer caso en el mundo de lepra lepromatosa en paciente receptora de trasplante hepático.

PACIENTE: Mujer de 46 años de edad, oriunda de la provincia de Buenos Aires, trasplantada hepática con donante cadavérico en julio del 2000 por cirrosis autoinmune. Recibió tratamiento inmunosupresor con ciclosporina más meprednisona y posteriormente FK506, meprednisona más micofenolato mofetil por rechazo celular moderado. Durante su evolución presentó infección por HPV y en Julio de 2002 se le realiza anexohisterectomía por cáncer de cuello uterino. Durante el mismo año, presenta lesiones maculopapulares, eritematosas, dolorosas en miembros inferiores. La biopsia de piel evidencia infiltrado granulomatoso perivascular y perianexial en dermis. El 20/09/2002 se realiza nueva biopsia de piel con inflamación granulomatosa no caseosa con BAAR y PAS positivos. Se toma conducta expectante por resolución espontánea de dichas lesiones. Evoluciona con reaparición del mismo cuadro en forma periódica el cual se interpreta como eritema nodoso. En Marzo de 2004 presenta además lesiones de igual características en miembros superiores y rostro y alteración del hepatograma. Se realiza biopsia hepática observándose la presencia de microgranulomas no necrotizantes. Se interpreta el cuadro como micobacteriosis atípica recibiendo tratamiento con etambutol, claritromicina, isoniacida y ofloxacina por 4 meses. En marzo de 2005 presenta lesiones en piel de igual características y localización y alteración del hepatograma. Se solicita serología para virus de la hepatitis A, B, y C negativas, PCR para virus de la hepatitis C negativa, antigenemia para CMV negativa

En Junio del 2005 se efectúa baciloscoopia para Hansen de lóbulo de la oreja 5 + (70 %) con globos abundantes y de miembros inferiores 4 + (70 %) y biopsia hepática en la que se evidencia hepatitis granulomatosa no necrotizante.

En noviembre de 2005 se realiza biopsia de piel con imagen histológica compatible con lepra lepromatosa en reacción. Se realiza diagnóstico de lepra lepromatosa, comenzando tratamiento con claritromicina, ofloxacina y minociclina mensual, con mejoría de las lesiones de piel. En enero de 2006 imagen de leproma histioide en biopsia de piel con visualización de numerosos BAAR +, baciloscoopia positiva para Hansen y por persistencia de GOT y GPT elevadas se toma biopsia hepática observándose hepatitis granulomatosa. Se rota tratamiento antibiótico a rifampicina, ofloxacina, minociclina con buena respuesta clínica, del hepatograma y de lesiones en piel.

CONCLUSIONES: Se destaca la importancia de incluir a la lepra dentro de los diagnósticos diferenciales de lesiones inusuales en piel y granulomas hepáticos en el húspep inmunocompro-

CC

TRASPLANTE HEPATICO DE DONANTE VIVO CHAGAS POSITIVO A RECEPTOR CHAGAS NEGATIVO. REPORTE DE UN CASO.

ESCOBAR, E; VACA DIEZ, H; GUTIERREZ, F; VILLARROEL, D; ESPINOSA, O; PARADA, L; WICHTENDAHL, R; DUNN, S; STEYER, S. CLINICA INCOR. SANTA CRUZ, BOLIVIA.

INTRODUCCION: En los últimos tiempos el trasplante hepático de donante vivo en adultos, es una necesidad para intentar disminuir el número de muertos en lista de espera. No se conoce si un paciente chagas positivo debe ser excluido como donante del injerto, esta situación será cada día más frecuente en países endémicos de chagas.

PACIENTE Y METODO: el donante es un señor de 47 años de edad de sexo masculino, padre de la receptora, con anti-IgG positivo para chagas por método de HAI y ELISA. Se utilizó el lóbulo hepático derecho como injerto. la señorita receptora, tiene 18 años de edad, con cirrosis Child C, por hepatitis autoinmune, con ausencia de anticuerpos IgM e IgG para Chagas, por el método HAI y ELISA. Inmediatamente después del trasplante se le inicio Benznidazol 5/mg/kg/d. durante 3 meses y se le practicaron análisis de Stroup cada 15 días durante tres meses y luego una vez al mes hasta ahora que pasamos los 9 meses post- trasplante. Además de búsqueda de anticuerpos IgM e IgG por HAI y ELISA, cada mes, también, durante igual periodo de tiempo.

RESULTADO: El test de Stroup, HAI y ELISA para anticuerpos contra la enfermedad de chagas aguda y crónica fueron todos negativos en la receptora, hasta ahora que pasmos los 9 meses post - trasplante. La receptora presento un síndrome icterico obstructivo por estenosis de la anastomosis bilio-digestiva, la cual fue corregida quirúrgicamente con normalización de la bilirrubina y desaparición del prurito.

CONCLUSIONES: tal vez el tratamiento preventivo del receptor pueda ser una buena actitud para evitar el desarrollo de la enfermedad de Chagas en el portador del injerto, porque en este caso no adquirió la enfermedad del donante.

P

TRASPLANTE HEPATICO EN CIRROSIS SECUNDARIA A HEPATIS B. EXPERIENCIA INICIAL

GUEVARA, L; LOPEZ, C; GUTIERREZ, J; LENIS, G. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL. MEDELLÍN, COLOMBIA.

Introducción: La hepatitis B es una enfermedad claramente establecida como causante de cirrosis y Hepatocarcinoma; el trasplante hepático hasta hace pocos años se consideraba contraindicado y la posibilidad de recidiva viral, con descompensación hepática y pérdida del injerto, hacían prohibitiva su consideración.

El desarrollo de substancias antivirales e inmunoglobulina específica, han abierto una puerta de salvación para este tipo de pacientes y permiten tasas de sobrevida que validan el trasplante como una posibilidad real, útil y efectiva en este tipo de pacientes.

El factor económico, debido al alto costo la inmunoglobulina específica, ha sido considerado el principal factor negativo, más en sociedades como las nuestras donde la limitante económica es la regla.

Objetivo : Implementar el desarrollo de trasplante hepático para cirrosis hepática por virus B en nuestra unidad y determinar la eficacia de las medidas terapéuticas antivirales en la sobrevida de injerto y paciente, su efecto en la negativización y seroconversión viral, así como la seguridad de su utilización en este tipo de pacientes.

Materiales y métodos: Entre el 01 de septiembre de 2005 y el 31 de agosto de 2006 fueron realizados 36 trasplantes, seis por cirrosis secundaria a hepatitis viral B, en cinco pacientes. Durante el seguimiento clínico pre trasplante, fueron tratados con adefovir dipivoxil hasta la negativización o disminución significativa de la carga viral. Durante el trasplante recibieron esquema de inmunoglobulina para hepatitis B a dosis inferiores a las recomendadas internacionalmente (fase anhepática 6000 U, post trasplante 6000U, diario por una semana 4000 U, semanal por cuatro semanas 2000 U y posteriormente en forma mensual 2000U) con monitoreo permanente de función hepática, renal y perfil serológico viral.

El seguimiento se efectuó a los 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 270 y 365 días, con niveles de anticuerpos previo a la dosis de inmunoglobulina.

Resultados: De los 36 trasplantes; la causa principal fue cirrosis alcohólica en 10 (27.7%) y el virus B fue la indicación en 6 (16.6%). MELD promedio 17.2.

Un paciente recibió trasplante doble hígado/riñón y necesitó retrasplante hepático por trombosis arterial, dos tuvieron Hepatocarcinoma asociado y uno murió por sepsis durante la primera semana. El tiempo de utilización de adefovir dipivoxil pre trasplante hasta obtener negativización o disminución significativa de carga viral fue 4.7 meses en promedio.

Los resultados mostraron desde el primer control (día15), NEGATIVIZACIÓN del antígeno de superficie, con niveles de anticuerpos promedio 3477.75 mIU/mL (1754-4311).

Tiempo de seguimiento 3-11 meses, persistiendo el antígeno de superficie negativo hasta la fecha y anticuerpos en niveles promedio de 2533mIU/mL a los 30 días, 872mIU/mL a los 60días, 213mIU/mL a los 90 días, 442 a los 180 días y 273mIU/mL a los 270 días; en niveles considerados protectores (>150mIU/mL).

Ninguno de los pacientes ha tenido alteraciones enzimáticas que sugieran recidiva viral y el injerto funciona adecuadamente sin presencia de rechazo.

CONCLUSIONES: El trasplante hepático en pacientes hepatitis B positivo es viable y muestra evolución adecuada en fases iniciales.

El manejo con adefovir dipivoxil e inmunoglobulina para hepatitis B, se muestra eficaz en el seguimiento a corto plazo.

El uso de dosis de inmunoglobulina menores a las recomendadas se presenta como una posibilidad

CC

TRASPLANTE COMBINADO CARDIOHEPÁTICO POR HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA. PRIMER CASO EN ARGENTINA.

ABALLAY SOTERAS, G; TRIGO, P; AHUALLI, L; CEJAS, N; BRASLAVSKY, G; DUEK, F; LENDOIRE, J; PICONE, V; IMVENTARZA, O. UNIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO. UNIDAD DE TRASPLANTE CARDÍACO. HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS DR. COSME ARGERICH. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

INTRODUCCIÓN: La hipercolesterolemia familiar homocigota es una enfermedad auto-nómica dominante con una incidencia =1: 1.000.000 como consecuencia de la mutación en el gen LDLR, los pacientes sufren de valores extremos de colesterol LDL y VLDL y fallecen por compromiso coronario en edades tempranas de la vida.

Debido a que la síntesis de colesterol es hepática y ante la ausencia de terapia genética, la opción terapéutica en casos refractarios de tratamiento médico es el trasplante hepático.

OBJETIVO: Describir el primer caso en el país de trasplante combinado, cardiohepático en un paciente con cardiopatía isquémica terminal secundaria hipercolesterolemia familiar homocigota.

PACIENTE: sexo masculino de 22 años de edad, que comienza a los 4 años de edad con xantomas, distribuidos en la superficie de extensión articular de los 4 miembros que dificultan la funcionalidad de las mismas. A los 12 años de edad consulta por presentar enfermedad coronaria crónica, manifiesta por dolor precordial que se presenta con los esfuerzos y con la exposición al frío. Como antecedentes familiares, ambos padres y sus dos hermanos presentan hipercolesterolemia. Se comienza estudio de dislipemia, constatándose colesterol 4,86 g/l, triglicéridos 1,83 g/l, HDL 0,56g/l, Apolipoproteína A1 273 mg/dl, Apolipoproteína B 660 mg/l, realizándose diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar homocigota.

RESULTADO: Ecocardiograma donde se evidencia Estenosis Aórtica severa con gradiente de 30 mmHg e insuficiencia Aórtica leve. Se comienza tratamiento hipolipemiente con mala respuesta al mismo. En junio de 2004 se realiza cinecoronografía con ateromatosis severa del tronco de la coronaria izquierda, ateromatosis difusa proximal de la descendente anterior, obstrucción severa del ramo lateral de la circunfleja y obstrucción crítica subtotal de la coronaria derecha, ecocardiograma evidenciándose insuficiencia y estenosis moderada aórtica, insuficiencia mitral moderada, hipertensión pulmonar sistólica y diastólica con hipertrofia ventricular izquierda, déficit contráctil del VI con dilatación de cavidades izquierdas.

Eco estres con angor e infla desnivel del ST. Es derivado al servicio de trasplante cardíaco del hospital Argerich para evaluación pre trasplante sin presentar contraindicaciones. El día 07/03/2006 se realiza trasplante cardio hepático con buena evolución clínica posterior, por lo que se otorga el alta hospitalaria 21 días luego de la cirugía.

CONCLUSIONES: Como consecuencia de lo infrecuente de la enfermedad, sumado a que estos pacientes presentan alta incidencia de muerte súbita, los casos de trasplante combinado por hipercolesterolemia familiar son escasos en el mundo. Este tipo de intervención requiere de una logística y coordinación entre los equipos de trasplante.

La técnica secuencial cardio-hepático permite al receptor de ambos órganos mantener la hemodinamia y homeostasia durante el acto quirúrgico.

La evolución satisfactoria del presente caso pone de manifiesto la capacidad de la medicina pública.

P

PERFIL DO PROGRAMA DE TRANSPLANTE DE FÍGADO INTERVIVOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM VÍRUS DA HEPATITE C

OLIVEIRA E SILVA, A; PERON JR, G; A F RIBEIRO JR, M; M GONZALEZ, A; M PADILLA MANCERO, J; I SERPA LARREA, F; L M COPSTEIN, J; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; CARLOS WAHLE, R; OLIVEIRA SOUZA, E; B VASCONCELOS, A; SILVA GOULART, F; RODRIGUES NESPOLI. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, SP - BRASIL.

Introdução: O transplante de fígado representa a única forma de terapêutica curativa para pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C, em estágio avançado, sem ou com carcinoma hepatocelular. Carência na oferta de fígados originários de doadores cadáver, levou a que estabeleçêssemos um programa de transplante de fígado valendo-se de doadores adultos vivos, de lobo direito. Nossa preocupação nesse trabalho será definir nossos resultados e o perfil desse programa antes e após o estabelecimento dessa metodologia.

Material: Entre 11.08.93 e 24.06.06, 213 pacientes foram tratados pelo transplante de fígado, 84 portadores do vírus da hepatite C, sem e com carcinoma hepatocelular. Foram divididos em 3 grupos de estudo (GE), assim constituídos: GE1 composto de 12 assim tratados antes do programa de transplante de fígado intervivos; GE2 por 40 tratados valendo-se de doador cadáver e; GE3 por 32 tratados pelo transplante de fígado intervivos. Buscou-se definir o perfil evolutivo dessas indicações nesses períodos.

GE	Período	Meses	N	Expressões da Sem carcinoma hepatocelular N (%)	doença pelo VHC Com carcinoma hepatocelular N (%)
GE1 Transplante de fígado cadáver pré instalação do programa transplantede fígado intervivos	Entre 11.8.93 a 20.9.95	68	11	11 91,7	12 8,3
GE2 Transplante de fígado cadáver pósinstalação do programa transplantede fígado intervivos	Entre 20-3-99 a 25.6.06	66	40	29 72,5	11 27,5
GE3 Transplante de fígado intervivos	Entre 20-3-99 a 25.6.06	66	32	17 53,4	14 46,4

Resultados: Expressos na Tabela 1.

CONCLUSÃO: Pequena oferta de órgãos e elevada demanda de incluídos com cirrose pelo vírus da hepatite C, sem ou com carcinoma hepatocelular, tem causado no Brasil, elevados índices de mortalidade de pacientes em lista de espera. Ampliação de atendimento a eles ocorreu, sobretudo com o implante do programa de transplante de fígado intervivos. Isso comprova quando cotejados os grupos GE1, GE2 e GE3, os quais em períodos de meses semelhantes tiveram ampliado seu

P

ANÁLISE DAS CAUSAS E SOBREVIDA DE PACIENTES SUBMETIDOS À RE-TRANSPLANTE DE FÍGADO, VALENDO-SE DE DOADORES ADULTOS CADÁVERES OU VIVOS

OLIVEIRA E SILVA, A; L M COPSTEIN, J; PERON JR, G; A F RIBEIRO JR, M; M GONZALEZ, A; M PADILLA MANCERO, J; I SERPA LARREA, F; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; CARLOS WAHLE, R; OLIVEIRA SOUZA, E; RODRIGUES NESPOLI, P; A C DALBUQUERQUE, L. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, SP - BRASIL.

Introdução: Em 156 meses, foram realizados 234 transplantes de fígado, 160 de doadores adultos cadáveres e 74 de doadores adultos vivos de fígado, desses 16 (6,83%) foram re-transplantados buscando-se definir a etiologia e a sobrevida dos pacientes que assim precisaram ser conduzidos.

Material: Constituíram-se dois Grupos de Estudo (GE): GE1, composto por 11 (68,8%) originários de doadores adultos cadáveres e GE2 por 5 (31,7%) de doadores adultos vivos, sendo 9 (56,2%) do sexo masculino, com idades médias respectivamente de 40.8 e 41.3 anos.

	Doadores cadáveres	Doadores adultos vivos
	(N = 160)	(N = 74)
Parâmetros avaliados	N (%)	N (%)
Trombose de artéria hepática	11 6,97	5 6,73
Rejeição crônica	0 0	1 1,35
Sobrevida	4 36.3	4 80

Resultados: Estão expressos na Tabela 1.

COMENTÁRIOS: Avanço no transplante de fígado se relacionou à evolução da técnica das ressecções hepáticas, melhorias na manipulação dos regimes de drogas imunossupressoras, melhor preservação de órgãos, mais eficaz manejo no intra e pós-operatório e redução das complicações infecciosas. Permanecem, no entanto, no Brasil a baixa demanda de doador adulto cadáver, levando a que Raia et al, em 1989, propusessem o emprego de doador adulto vivo de fígado. Nesse trabalho avaliamos as causas de re-transplante de fígado nesses dois grupos de doadores comprovando-se o baixo índice de rejeição crônica (6,2%), identificada em apenas um paciente do GE2 (1.35%) e a incidência maior de trombose de artéria hepática que foi semelhante nos dois grupos (6,97% x 6,73%), porém com melhor índice de sobrevida maior naqueles em que o transplante foi realizado, valendo-se doador adulto vivo (36,3% x 80%).

CC

TRANSPLANTE DE FÍGADO VALENDO-SE DE DOADOR ADULTO VIVO EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR PÓS-CIRROSE POR ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA

OLIVEIRA E SILVA, A; D S CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; CARLOS WAHLE, R; RODRIGUES NESPOLI, P; LEONCIO DAZZI, F; A F RIBEIRO JR, M; M GONZALEZ, A; A C DALBUQUERQUE, L. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, SP - BRASIL.

Introdução: Carcinoma hepatocelular revela-se como uma complicação tardia da obesidade, associada à síndrome metabólica de resistência à insulina, presente em indivíduos não infreqüentemente com hipertensão arterial ou pulmonar, diabetes mellitus, dislipidemia e doença cardiovascular. Paralelamente manifestam tendência a cursarem com cirrose por esteato-hepatite não alcoólica. Tendência nesses pacientes que evoluam com neoplasia primária do fígado, a qual se expressa, em geral, sob forma de nódulos volumosos e com distribuição difusa. Tais aspectos, em geral, fazem com que excedam o critério de indicação de transplante de fígado de Milão. Isso nos tem levado a conduzi-los valendo-se de doador adulto vivo de fígado, buscando resgatá-los, embora recebam um fígado de volume reduzido para pacientes com peso corpóreo excessivo.

Material: Nesse trabalho relatamos 2 casos de pacientes com obesidade mórbida, ambos do sexo masculino, e conduzidos pelo transplante de fígado, valendo-se de doador adulto vivo de fígado (Tabela 1), os primeiros relatados na literatura brasileira.

Paciente	ICADE (anos)	IMC	Hipertensão art.	Diabetes mellitus	Hipertensão pulmonar	S. hepato-renal	Evolução/óbitos
KSS	59	59	+	+	+	+	Intra-operatório Falência miocárdica na perfusão
ART	42	42	+	+	+	+	Óbito 15 dias após Falência múltipla de órgãos

COMENTÁRIOS: Índices de morbi-mortalidade intra e per-operatória estão aumentadas em obesos mórbidos. Esta tendência relaciona-se com a ocorrência concomitante de comorbidades graves, tais como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, glomerulopatias e função pulmonar restritiva. Essa evolução nefasta é vista so-

P

CURVA DE ADESTRAMENTO EM TRANSPLANTE DE FÍGADO DE DOADOR ADULTO VIVO. ANÁLISE DA SOBREVIDA DOS PACIENTES EM TRÊS PERÍODOS. UMA VISÃO DO FILÓSOFO EMANUEL LÉVINAS

OLIVEIRA E SILVA, A; L M COPSTEIN, J; PERON JR, G; A F RIBEIRO JR, M; M GONZALEZ, A; M PADILLA MANCERO, J; I SERPA LARREA, F; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; CARLOS WAHLE, R; OLIVEIRA SOUZA, E; RODRIGUES NESPOLI, P; A C DALBUQUERQUE, L. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, SP - BRASIL.

Introdução: O transplante de fígado representa a melhor opção de tratamento de pacientes, com doença hepática terminal, aguda ou crônica, sem ou com carcinoma hepatocelular. Realização do procedimento no Brasil limita-se pela baixa oferta de fígado órgão cadáver. Isso nos levou a iniciar a partir de 20 de março de 1999, o programa de transplante de fígado valendo-se de doador adulto vivo. Nesse trabalho objetivamos descrever a curva de adestramento com essa modalidade e a sobrevida dos pacientes em 3 períodos.

Material: Foram assim tratados 70 pacientes, 44 (62,8%) do sexo masculino, com idades entre 14 e 65 anos.

Períodos	Meses	Nº pacientes	Sobrevida	%
20-03-99 a 6-10-03	44	22	9	40,9
20-10-03 a 24-10-05	25	22	17	77,1
27-10-05 a 28-06-06	8	26	23	88,5

Resultados: Estão expressos na Tabela 1.

COMENTÁRIOS: De todas as opções metafísicas, a que opõe vida e morte talvez seja a mais absoluta, a dimensão trágica da existência. Nessa bruta dualidade encontram-se aqueles em lista de espera de transplante de fígado, seres solitários, esfacelados, que perdem a perspectiva de projetos futuros. Mas essa infinita angústia interrompe-se com o ato generoso exercido pelo doador adulto vivo de fígado, trazendo novas perspectivas para aqueles que se encontram em fases avançadas de suas doenças hepáticas. São esses que têm seu desprendimento e sua compaixão expressos naquilo enfatizado pelo filósofo lituano, Emanuel Lévinas: "eu ouço o chamado do outro e respondendo por ele, minha voz se torna a sua, pois o outro é aquele que me demanda a palavra, que me insere a linguagem, com o indivíduo só passando a ser humano ao se completar no próximo", tal como acontece com os doadores adultos vivos de fígado. Essa realidade se comprova quando analisados os resultados obtidos com a curva de adestramento, ampliando-se as probabilidades de sobrevida respectivamente de 40,9%, 77,1% e, finalmente, 88,5% nos diferentes períodos desse estudo.

TRANSPLANTE DE FÍGADO DE PACIENTES COM DOENÇAS AUTOIMUNES

OLIVEIRA E SILVA, A; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; CARLOS WAHLE, R; RODRIGUES NESPOLI, P; OLIVEIRA SOUZA, E; LEONCIO DAZZI, F; F PEREIRA, F; SILVA GOULART, F; M F RIBEIRO, C; M PADILLA MANCERO, J; I SERPA LARREA, F; PERON JR, G; A F RIBEIRO JR, M. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, SP - BRASIL.

Introdução: Evolução para doença hepática terminal em pacientes com doença autoimune, traduz-se por icterícia e prurido progressivos, osteopenia ou osteoporose, hipertensão portal expressa por surtos repetidos de hemorragia digestiva alta, ascite refratária, síndrome hepatorenal, peritonite bacteriana espontânea e até carcinoma hepatocelular. Nessas fases, evoluindo com tais complicações, têm indicação de serem conduzidos pelo transplante de fígado.

Material: Desde início dos transplantes de fígado em 11.08.93, foram acompanhados 118 pacientes com doenças auto-imunes. Desses, 47 (35,5%) com cirrose auto-imune, 42 (34,7%) com cirrose biliar primária e 39 (33,0%) com colangite esclerosante primária.

Doeças autoimunes	N %	sexo feminino N / %	Idade média (anos)	Sobrevida N	Sobrevida %
Colangite esclerosante Primária	10 29,4	6 / 60.0%	38,6	7	70
Cirrose autoimune	11 32,3	8 / 61,5%	38,2	9	81,8
Cirrose biliar primária	13 39	12 / 92,3	46,2	10	76,8

Resultados: Desses, 34 (26,5%) foram conduzidos pelo transplante de fígado sendo 10 (29,4%) por colangite esclerosante primária, 11 (32,3%) por cirrose auto-imune e 13(39,3%) por cirrose biliar primária (Tabela 1).

COMENTÁRIOS: A importância desse relato prende-se ao fato de que entre 211 cirróticos submetidos ao transplante de fígado, 34 (15,9%) foram por doença autoimune, realizado em pacientes com idade média mais baixa, onde predomina o sexo feminino a qual assim conduzida tem chance de retorno à boa qualidade de vida. Promove-se assim interrupção dos sintomas e sinais típicos dessas doenças, que em fa-

CC

TRANSPLANTE DE FÍGADO VALENDO-SE DE DOADOR VIVO DE LOBO DIREITO EM PACIENTES OBESO-MÓRBIDOS QUE EVOLUÍRAM COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA FULMINANTE PÓS-CIRURGIA BARIÁTRICA.

OLIVEIRA E SILVA, A; VENCO, F; D SAMUDIO CARDOZO, V; ROCHA SILVA, B; CARLOS WAHLE, R; RODRIGUES NESPOLI, P; OLIVEIRA SOUZA, E; SILVA GOULART, F; LEONCIO DAZZI, F; B VASCONCELOS, A; M PADILLA MANCERO, J; I SERPA LARREA, F; PERON JR, G; A F RIBEIRO JR, M. CENTRO TERAPÊUTICO ESPECIALIZADO EM FÍGADO (CETEFI), HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, SP - BRASIL.

Introdução: Desvio jejuno-ileal pode induzir em obesos mórbidos o aparecimento de insuficiência hepática fulminante irreversível, exigência para realização de transplante de fígado com limitados índices de recuperação.

Material: Nesse trabalho relatamos dois casos de pacientes mulheres respectivamente com 31 e 34 anos de idade, conduzidas pela cirurgia de Scopinaro com IMC de 42 e 63kg/m2, com perdas corpóreas respectivamente de 30 e 93kg, ambas cursando com insuficiência hepática fulminante em 4 meses de pós-operatório.

Pacientes	Aspectos histológicos	Conduta diante da cirurgia bariátrica	Evolução pós-transplante hepático
CV	Necrose hepatica maciça com colapso difuso do arcabouço reticulínio, aproximação de estruturas vasculares, metaplasia ductular reparativa generalizada e múltipla aglomerados de hepatócitos remanescentes com intensa tumefação citoplasmática. Colestase intracelular canalicular difusa	Presevada	óbito em 4 meses
GC	Cirrose irregular intensamente ativa, densidade inflamatória septal 4, atividade periseptal 3, parenquimatosa 1, esteato-hepatite grau II e siderose grau III	Desfeita	Viva

Resultados: Aspectos histológicos, conduta diante da cirurgia bariátrica e evolução pós-transplante de fígado encontram-se expressos na Tabela 1.

COMENTÁRIOS: Desvio jejuno intestinal se revela como técnica de cirurgia bariátrica efetiva na indução de perda de peso. Tem o inconveniente de associar-se ao desenvolvimento de complicações graves, tais como supercrescimento bacteriano em segmento de intestino delgado desviado resultando em produção aumentada de endotoxinas. Quando cursam com mobilização maciça dessas moléculas, além de outras como TNF?, interleucinas 1 e 6, fibrinogênio e proteína C reativa liberadas a partir da gordura intraperitoneal, a qual funciona como órgão endócrino, desenvolvem necrose hepatocelular extensa, com falência funcional do parênquima, levando a que sejam conduzidos pelo transplante de fígado. No caso específico desse tipo de cirurgia bariátrica, torna-se recomendável desfazer-se a anastomose cirurgicamente construída, impedindo que associadamente ocorra precária absorção dos imunossupressores, com risco maior de rejeição ao órgão transplantado.

HIV

P

LESIONES HEPATICAS EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

FRANCO, N; FERNANDEZ, S; VELASQUEZ, L; MUÑOZ, I; LECUNA, P; GARASSINI, M; RUIZ, M. SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. VENEZUELA.

El hígado puede estar frecuentemente comprometido por el virus de inmunodeficiencia humana, la principal causa de ictericia en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es intrahepática, por el uso de múltiples medicamentos, alcohol, compromiso infeccioso y tumoral. La tuberculosis es la infección más frecuente. Los hallazgos histopatológicos son principalmente inespecíficos, usualmente forman parte de procesos generalizados y pocas veces producen daño hepático significativo

Objetivo: Determinar el espectro histológico de la enfermedad hepática en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida hospitalizados en nuestro centro.

Materiales y Métodos: Fueron incluidos 21 pacientes con SIDA/HIV positivos a quienes se les realizó biopsia hepática entre marzo 2001 y marzo 2006. Los datos clínico y de laboratorio fueron tomados de las registros medicos. Las muestras fueron procesadas y coloreadas con las tecnicas usuales, en los casos que fue necesario, se realizó inmunohistoquímica y fueron evaluadas por un patólogo con experiencia en el área de hepatología. El análisis estadístico se empleo porcentajes y promedios.

Resultados: De los 21 pacientes 16 (76%) eran del sexo masculino y 5 (24%) femenino; con edades entre 63 y 25 años. La indicación de la biopsia fue alteracion persistente en el perfil hepático en cinco (5) pacientes (24%), lesiones hepáticas focales 5 pacientes (24%), infección por hepatitis B 4 (19%), síndrome febril prolongado 3 (14%), hepatomegalia en 2 (9%), infección por hepatitis C en un paciente (4,7%) e histoplasmosis diseminada en un paciente (4,7%). La presentación clínica fue sospecha de hepatitis granulomatosa 6 pacientes, lesiones hepáticas focales 5, fiebre de origen desconocido 3, hepatitis B crónica 3, hepatitis C crónica 1, histoplasmosis diseminada 1 y el resto presentaba enfermedades sistémicas con afectacion hepática. Los hallazgos histológicos reportados en 18 de las biopsias fueron: hepatitis granulomatosa 10 pacientes (47,6%), esteatosis hepática 2, hepatitis B crónica 1 confirmado por inmunohistoquímica, esteatohepatitis 1, linfoma no Hodgkin inmunofenotipo B 1 paciente que presentaba una lesión hepática focal, alteración sugestiva de hepatotoxicidad en un paciente, histoplasmosis en un paciente quien presentaba histoplasmosis diseminada y no concluyente.

CONCLUSIONES: El hallazgo histopatológico mas frecuente fue la hepatitis granulomatosa (47,6%) reportado en otros trabajos publicados con prevalencias entre 58,3% y 41%, en la mayoría de los pacientes el cuadro clínico formaba parte de una enfermedad diseminada. La indicación más frecuente fue alteración en el perfil hepático al igual que en otros estudios publicados. La prevalencia de enfermedad hepatobiliar en el SIDA bordea el rango del 60-75%, la hepatopatía generalmente representa un compromiso sistémico de una infección oportunista o neoplasia. Actualmente las causa de hepatopatía han cambiado, las hepatitis de origen viral, la toxicidad por drogas y las neoplasias son la causa más frecuente, a diferencia de lo que pudimos observar en nuestro trabajo donde las infecciones oportunistas fueron la causa más frecuente. La evaluación del paciente con hepatopatía por HIV debe guiarse por la historia clínica y laboratorio. En cuanto a la indicación de la biopsia debe realizarse solo si se sospecha un resultado susceptible a tratamiento medi-

P

CO-INFECCIÓN HIV -VIRUS DE HEPATITIS: CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE HBV Y HCV

MORETTI, F; BOLCIC, F; CASSINO, L; BOUZAS, B; LAUFER, N; PEREZ, H; CAHN, P; SALOMON, H; QUARLERI, J. CENTRO NACIONAL DE REFERENCIA PARA EL SIDA, FACULTAD DE MEDICINA, UBA. BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: La tipificación genómica de los virus HBV y HCV constituye una herramienta de valor pronóstico por su asociación con la severidad de la infección y tasa de evolución a la cronicidad, respuesta al tratamiento e implicancias diagnósticas. Para HBV se describen 8 genotipos (A-H) que exhiben una divergencia superior al 8% en su composición nucleotídica; para HCV la clasificación presenta una mayor heterogeneidad, habiéndose reportado un consenso donde se describen 6 genotipos mayores (1-6) que contienen una serie de subtipos difiriendo en 20-25%.

Objetivo: Caracterizar los genotipos de HBV y HCV en pacientes coinfectados con HIV-1. Comparar con datos epidemiológico-moleculares previos obtenidos en pacientes mono-infectados.

Materiales y Métodos: Desde 598 pacientes infectados con HIV-1 asistidos en el área metropolitana de Buenos Aires, Argentina, se pesquisó viremia de HBV y HCV por detección de material genómico empleando reacciones de Nested-PCR independientes (gen S y región 5'NCR, respectivamente) en muestras que evidenciaban reactividad para pruebas inmunoserológicas específicas. En quienes resultaron virémicos, se emplearon los amplímeros obtenidos para la tipificación genómica por RFLP (polimorfismo en el largo de los fragmentos de restricción) para ambos. Para HBV adem³s se realizó la secuenciación nucleotídica y se establecieron las relaciones filogenéticas empleando métodos de distancia. Se determinaron los niveles de carga viral para HBV y HCV en plasma (Roche Amplícor Monitor(r)). Se recabaron datos demográficos, de laboratorio y clínicos. Se realizó análisis estadístico de los datos.

Resultados: Para HBV, 24/598 pacientes resultaron virémicos por detección de ADN de HBV (4,0 %). En ellos, los factores de riesgo fueron: 15 Homo/Bisexuales; 4 heterosexuales (incluyen 2 mujeres pareja de adictos); 3 UDI; 2 S/D. Se halló una prevalencia del 83,3% del genotipo A (20/24), 8,3% del D (2/24), 4,2% del F (1/24), en tanto que la cepa remanente exhibió recombinación genética A/D con diferentes mosaicos genéticos.

Para HCV, 125/598 pacientes (20,9%) exhibieron evidencia serológica de exposición, 85 de ellos (68%) resultaron virémicos, en tanto que los restantes exhibieron niveles de carga viral <615 U/ml. El 58% de los aislamientos caracterizados provienen de usuarios de drogas inyectables. La distribución de genotipos para HCV exhibió predominio del genotipo 1 (57/85; 66%) y del 3 (14/85; 15%), con menor contribución del 2 (1/85; 1%). Un 18% de las muestras (13/85) exhibió infecciones mixtas (Genotipos 1+2: 10%; Genotipos 2+3: 2%; Genotipos 1+2+3: 1%).

CONCLUSIONES: La distribución de genotipos de HBV y HCV en pacientes coinfectados con HIV-1 mostró diferencias significativas respecto de lo previamente reportado en mono-infectados. Entre ellas se resalta la elevada prevalencia del genotipo A de HBV en detrimento del F, así como la presencia de cepas recombinantes A/D por vez primera descriptas en Argentina. En los coinfectados con HCV predominó el genotipo 1 tal como en mono-infectados, pero las diferencias fueron significativas para el menor aporte del genotipo 2 y la mayor contribución de las infecciones mixtas. Ambos genotipos predominantes de HBV y HCV hallados en pacientes coinfectados con HIV-1 se asocian a una mayor tasa de progresión a la cronicidad con pobre respuesta al tratamiento antiviral, enfatizando su rol como elemento pronóstico independiente. Las variaciones encontradas en la distribución de los genotipos de HBV y HCV ante la coexistencia del HIV-1 podrían impli-

P

HIV Y COINFECCIONES VIRALES EN JUJUY
REMONDEGUI, C; CEBALLOS, S; YAVE, J; ECHENIQUE, G; ROMAN, R. HOSPITAL SAN ROQUE. S S DE JUJUY, ARGENTINA.
INTRODUCCIÓN: Es frecuente la coinfección viral de HIV con hepatitis C y/o B, como así también otras morbilidades superpuestas que afectan el hígado y complican el abordaje de estudios hepáticos.
OBJETIVOS: Conocer el perfil epidemiológico relacionado a coinfecciones HIV-HBV y HIV-HCV en nuestro medio.
MATERIALES Y METODOS: Se estudiaron 64 pacientes HIV, dividido en 3 grupos: mono-infección por HIV, coinfección con HVC, coinfección con HVB. Se recabaron datos epidemiológicos clínicos y de laboratorio. Se compararon algunas variables entre los diferentes grupos.
RESULTADOS: Se estudiaron 29 mono-infectados HIV, 11 HIV-HVB, 24 HIV-HVC. Ver tabla

	HIV n29	HIV/HVB n11	HIV/HVC n24
SEXO	M: 86% F: 14%	M: 55% F:45%	M:62% F:38%
EDAD PROMEDIO	35.4	35.5	32.5
BMI	15.8	20	22.5
HABITO	HTS:69% HSH:31% UD:3%	HTS:54% HSH:36% UD:19%	HTS:58% HSH:42% UD:41%
HEMATOCRITO	37%	34%	39%
CD4 INICIAL	<200:43% >200:57%	<200:54% >200:46%	<200:46% >200:54%
CD4 PROMEDIO	236	179	285
OBITO	0%	56%	25%
HTLV-1	10%	0%	15%

CONCLUSIONES: Si bien en Jujuy la transmisión de HIV por UD es el 2-3 %, también observamos en los UD (usuarios de drogas) mayor prevalencia de HVC (41%) y HVB (19%) e incluso 1 caso de infección triple con HTLV-1, enfermedad endémica en nuestro medio. Llama la atención la mayor mortalidad (56%, p< 0,0007) en los coinfectados con HVB y HVC (25%, p< 0, 019), con respecto a los mono infectados por HIV. No hay diferencia significativa en la mortalidad entre los grupos de coinfección HVB-HIV vs. HVC-HIV.

P

COINFECCIÓN HIV/HBV/HCV: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E INMUNOLÓGICO.
GIMENEZ, E; DE JESUS, G; CAÑETE, G; LACHAT, A; RODERA, B; BARBOSA, Y; BEVERAGGI, P. HOSPITAL ISIDORO IRIARTE DE QUILMES. QUILMES, ARGENTINA.
Desde la introducción del HAART, la supervivencia de los pacientes con infección HIV se ha modificado drásticamente, observándose una significativa disminución de la morbimortalidad. Actualmente, en muchos países, la primera causa de internación y muerte en estos pacientes es la enfermedad hepática descompensada por virus B y C. Se han desarrollado nuevas estrategias efectivas para el tratamiento de ambas entidades virales. Es por todo esto que hemos evaluado las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes coinfectados HIB/HCV/HBV de nuestro Hospital.
Objetivo: 1- Evaluar los aspectos epidemiológicos (sexo, edad, vía de contagio y tiempo de diagnóstico de la infección). 2- Evaluar los aspectos clínicos (estado de infección, antecedentes de infecciones oportunistas) e inmunológicos vinculado a la infección por HIV (CD4-Carga viral)y TARV.3- Conocer la prevalencia de coinfección en pacientes HIV+ con virus B, C o ambos.
Materiales y método: Este estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo de pacientes coinfectados HIV con HCV y/o HBV que son atendidos en el Servicio de Infectología y Sec. Hepatología del Hosp. Isidoro Iriarte de Quilmes. Se estudio el HIV con serología, PCR Carga viral y CD4 por citometría de flujo. El HCV todos con metodo de Elisa, 23 con CV y genotipo con PCR, y para HBV con Ac HBVc y Ag HBs. Análisis bioestadístico.
Resultados: Se evaluaron al ingreso 119 pacientes HIV+; Hombres 87(73.1%) y mujeres 32(26.9%); Edad promedio 36.6 y 40.4 rango 23/64 y 25/72 respectivamente. Vía de contagio parenteral todos Adictos endovenosos 81(68%), sexual 20 (16.8%), heterosexual 17(14.3%), Homosexual 3(2.5%); Tiempo de diagnóstico HIV menos de 10 años 98(82.4%) y más de 10 años 21(17.6%). En cuanto al HIV+ según criterios clínicos e inmunológicos propuestos por el CDC (1995) 78 (69%) presentan indicadores de SIDA; Presentaron CD4 menor de 200 cel/ml. 63(60%); Y se encuentran en TARV 102 (85.7%). En cuanto a la coinfección: HCV+ 78 (65.5%), HBV12 (10.1%) y HCV/HBV 29(24.4%). Se realizaron 23 PCR HCV y Genotipo. Cargas viral HCV alta (mayor de 850.000) 8 (34.8%) y baja 15 (65.2%) El genotipo 1 se vió en 20(87%) y fue el más frecuente en Adictos endovenosos 15(83.3%).
CONCLUSIONES: Que los pacientes al ingreso presentaron: 1- mayor prevalencia de hombres sin diferencia significativa de edad. 2- El grupo de mayor riesgo en nuestra población fue el de ADEV. 3- En cuanto al HIV la mayor proporción de los pacientes se presentan a la consulta en un estadio evolutivo

P

INFLUENCIA DE LA INFECCION HIV “CONTROLADA” EN LA COINFECCION CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS C. ESTUDIO PRELIMINAR
ESTEPO, C; PAZ, S; SCHRODER, T; TARTARA, S; TAUTERYS, M; ALVAREZ, E; FAINBOIM, H. HOSPITAL F. J. MUÑIZ. BUENOS AIRES, ARGENTINA.
Introducción: La infección por el virus HIV es uno de los factores más frecuentemente asociados a mayor progresión de la fibrosis y presencia de esteatosis en pacientes (ptes.) con hepatitis crónica por virus C (HCV). Sin embargo el impacto real de la coinfección con el HIV en la era del tratamiento antiretroviral de alta eficacia (HAART) no ha sido totalmente evaluado.
Objetivos: Evaluar en un estudio prospectivo y controlado las características histológicas de la infección crónica por virus C en ptes. con infección HIV “controlada” y compararlo con un grupo de ptes. con mono infección por HCV.
Pacientes y Métodos: En el período comprendido entre junio de 2005 y agosto de 2006 se estudiaron 25 ptes. coinfectados HIV-HCV (17 varones, mediana de edad: 36 años) (Grupo A), cuyos criterios de inclusión fueron: infección HIV “controlada” definida por recuento de CD4 >=250 células/mm3 y carga viral de HIV <=100.000 copias/ml, y diagnóstico de HIV posterior al año 1997. El 76% de estos ptes. se encontraba en tratamiento HAART. La mediana de CD4 fue de 408 células/mm3. Se utilizó como grupo control, 37 pacientes mono infectados con HCV (25 varones, mediana de edad 46 años) (Grupo B). En ambos grupos fueron excluidos los pacientes con HBsAg (+). Todos los ptes. dieron su consentimiento para realizar la biopsia hepática, mediante la cual se compararon entre ambas poblaciones (A vs. B) el estadio de fibrosis mediante el score de Metavir (Leve: F0-F1; Avanzada: F2-F4) y la presencia o no de esteatosis. Se estudiaron para definir las poblaciones y relacionar con la fibrosis las siguientes variables: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), alanino aminotransferasa (ALAT) elevada, consumo actual de alcohol, genotipos de HCV, carga viral de HCV y recuento de CD4 (en el grupo A). Método Estadístico: Mann-Whitney y de Chi2 o Exacta de Fisher.
Resultados: Comparando las diferentes variables no histológicas entre ambos grupos, solamente la edad y el IMC fueron significativamente mayores en el grupo B. Con respecto a los hallazgos histológicos se observó: en el grupo A, F0-F1 en 13 ptes. (52%) y F2-F4 en 12 ptes. (48%). En el grupo B se halló F0-F1 en 19 ptes. (51.35%) y F2-F4 en 18 ptes. (48.65%).
La presencia de esteatosis en el grupo A fue observada en 5 ptes. (20%) y en el grupo B en 8 ptes. (21.62%). Tanto el grado de fibrosis como la presencia de esteatosis analizadas como variables independientes entre ambos grupos no fueron significativas (p=0.96 y p=0.842 respectivamente).
CONCLUSIONES: 1. La infección por HIV “controlada” no impresiona relacionarse con una mayor progresión de la fibrosis producida por el virus C de la hepatitis. 2. No existieron diferencias en la presencia de esteatosis entre ambos grupos. 3. Si bien se trata de un estudio preliminar, podemos inferir que la historia natural de la hepatitis crónica por virus C no se vería influenciada por la infección HIV si ésta se encuentra controlada.

COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

P

INFLUENCIA DE LA DESNUTRICIÓN EN LA APARICION DE COMPLICACIONES Y MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS

CASTELLANO, M; SANTANA, S; GARCIA, E; RODRIGUEZ, A. INSTITUTO NACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA. LA HABANA, CUBA.

Introducción: La desnutrición energética nutrimental de los pacientes con cirrosis hepática es una manifestación muy frecuente, es reconocido desde hace algunos años que la evaluación del estado nutricional en el paciente con cirrosis hepática es clave para el tratamiento correcto de la entidad. La desnutrición puede constituir un predictor negativo para la supervivencia de los mismos; con el objetivo de conocer como se comporta esta problemática en nuestro medio, nos decidimos a realizar un estudio descriptivo, prospectivo, creando las bases organizativas para que, en primera instancia, nos permita obtener la mayor información posible sobre estos pacientes, desde sus antecedentes hasta la evaluación clínica integral que incluye: la evaluación nutricional subjetiva y objetiva, y finalmente saber la frecuencia de desnutrición en cirróticos y su vínculo a la mortalidad y aparición de complicaciones.

Objetivos: Identificar la influencia del estado nutricional de los pacientes con cirrosis hepática en la aparición de complicaciones y mortalidad,

Metodología: Se realizó un estudio de cohorte desde febrero del 2005 a enero del 2006, se reclutaron un total de 121 pacientes con cirrosis hepática, con edades comprendidas entre los 16 y 80 años de edad, a todos los pacientes incluidos en la investigación se les realizó una encuesta subjetiva global del estado nutricional y evaluación antropométrica (peso, talla, circunferencia braquial, pliegue cutáneo tricipital y subescapular), con estos datos se realizaron análisis de reconstrucción de la composición corporal, grasa corporal (Durnin-Womersley) y masa muscular (Heymsfield). Todos estos datos nos permitieron clasificarlos en desnutridos y no desnutridos, la severidad de la enfermedad hepática se clasificó según estado de Child Pugh. Se utilizaron tests estadísticos basados en la distribución Chi cuadrado (X2) para evaluar la fuerza de las asociaciones propuestas.

Resultados: La distribución por sexo no mostró grandes diferencias (64 mujeres y 57 hombres), el 59% de ellos tenían menos de 60 años, la raza blanca fue la que predominó. Las causas mas frecuentes de CH fueron el virus de la hepatitis C (VHC), el alcoholismo y el virus de la hepatitis B (VHB), el 92% de los casos tenían un periodo de evolución de la enfermedad menor de 5 años

La evaluación subjetiva del estado nutricional arrojó un 45% de desnutrición. La evaluación del estado nutricional según estado de Child arrojó como resultado que es directamente proporcional el estado de progresión de la enfermedad y la incidencia de desnutrición encontrándose un 56% de desnutrición en los pacientes con Child B y un 90% en el C. La privación de los compartimentos grasos y muscular se registró en el 36 y 37% de los casos respectivamente. El 60% de los pacientes que se complicaron estaban desnutridos (p=0.00022, RR: 4.05). La mortalidad fue de 11%, de ellos, el 92% se catalogó como desnutrido (p= 0.00042, RR:17.45)

CONCLUSIONES: Los pacientes con cirrosis hepática desnutridos tienen mayor riesgo de complicaciones y muerte que los no desnutridos.

O

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE PENTOXIFILINA SOBRE LA MORTALIDAD A CORTO PLAZO EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA SEVERA. ESTUDIO PILOTO.

ROMERO, G; LUCERO, R; MUÑOZ, A; FUXMAN, C; VULCANO, C; LEVI, D; CARTIER, M; MIGUEZ, C; ABECASIS, R; TERC, R. HTAL BONO-RINO UDAONDO, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: El tratamiento de la hepatitis alcohólica (HA) continúa siendo controvertido. La HA severa (HAS), definida por un factor discriminante de Maddrey (FDM) mayor de 32, tiene entre un 35 a 46 % de mortalidad al mes. Asimismo, un MELD basal > 18 es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria. La pentoxifilina (PTX), un inhibidor de la síntesis de FNT, ha mostrado en un estudio previo una reducción de la mortalidad. Objetivos: evaluar en pacientes con HAS el efecto de la administración de PTX sobre la mortalidad y los índices de pronóstico de mortalidad, a los 28 días de su administración. Material y métodos: Se incluyeron en forma prospectiva y consecutiva 16 pacientes con antecedente de alcoholismo reciente, ictericia y un factor discriminante de Maddrey (FDM) > 32 más uno de los siguientes criterios: Hepatomegalia dolorosa, fiebre, encefalopatía hepática grado I/II, soplo hepático, leucocitosis > 12000 con desviación izquierda, en ausencia de otra etiología demostrable por clínica, ecografía y laboratorio. Los pacientes recibieron PTX 1200 mg/día divididos en 2 dosis durante 28 días, permaneciendo internados al menos durante las dos primeras semanas. Se realizó laboratorio en forma basal y cada siete días que incluyó: pruebas de función hepática, urea, creatinina, ionograma plasmático, hemograma. En forma basal y a los 28 días se calcularon: FDM, MELD, índice de Glasgow y Child-Pugh score(CP). Análisis estadístico: Los datos se analizaron mediante la prueba de T para una muestra y para muestras relacionadas. Los datos se presentan como Media ± DE.

Resultados: La media de edad fue de 49±15 años, 14 fueron hombres, 62 % tenían varices esofágicas, 75 % ascitis y 38 % encefalopatía grado I/II a la inclusión en el estudio. La sobrevida a los 28 días fue del 87.5 %. Dos de 16 pacientes (12.5 %) murieron al 2 do y 11 vo día de tratamiento, por sepsis con falla multiorgánica y úlcera gástrica sangrante con insuficiencia hepática, respectivamente. Todos los índices de pronóstico de mortalidad mejoraron significativamente al fin del tratamiento. El FDM se redujo de 56±20 a 35±15 (p< 0.05), el MELD de 22±3 a 17±3 (p< 0.01),el Glasgow de 8.2±1.0 a 6.9±0.9 (p<0.07) y el CP de 9.1±1 a 8.3±1 (<0.04). Se observó una reducción significativa de la bilirrubina y del tiempo de protrombina en segundos, sin deterioro de la función renal a los 28 días de tratamiento.(Tabla).

Eventos adversos se presentaron en 7/16 pacientes (44%).Tres tuvieron intolerancia digestiva (náuseas y vómitos con suspensión en 1 paciente a los 15 días de tratamiento), 3 diarrea leve, 3 epistaxis y 1 úlcera gástrica sangrante.

	Basal	4 semanas
Bilirrubina (mg%)	14.5 ± 9.6	6.5 ± 5.5 *
T.Protrombina (seg)	20 ± 5	17 ± 3 *
Albúmina (g%)	3.4 ± 0.7	3.5 ± 0.8
Creatinina (mg%)	0.8 ± 0.3	0.8± 0.2

CONCLUSIONES: En nuestra serie de pacientes con HAS tratados con PTX observamos una baja mortalidad a corto plazo. Asimismo demostramos una mejoría significativa de todos los índices de

P

DIABETES COMO FACTOR ASOCIADO A INFECCIONES EN PACIENTES CIRRÓTICOS

DIAZ, J; MONGE, E; ROMAN, R; ULLOA, V. CLÍNICA SAN PABLO SE-DE SUR. LIMA, PERÚ.

Introducción: Las infecciones son una causa común de morbi-mortalidad en pacientes cirróticos. La Diabetes Mellitus(DM) es un reconocido factor predisponente a infecciones y cuya coexistencia como causa o consecuencia se ha visto incrementada en la población cirrótica, de manera particular en población cirrótica de etiología viral de tipo C y cuya prevalencia ha sido reportada hasta en mas del 50% de pacientes en algunas series. Partimos de la Hipótesis que la Diabetes Mellitus constituye un factor de riesgo para infecciones en los pacientes con Cirrosis Hepática. Nos planteamos el siguiente objetivo general: Determinar si existe asociación entre Diabetes Mellitus e Infecciones en pacientes con Cirrosis Hepática.

Material y Métodos: Estudio Transversal, Analítico, Multicéntrico. Se dividió en 2 grupos, aquellos con DM (glicemia > 126 mg/dl) y sin DM. Se realizó una comparación de frecuencia y el tipo de infecciones en cada grupo. El análisis se realizó mediante análisis de t Student, Chi Cuadrado, Multivariado y Odds Ratio como medida de asociación.

Resultados: Se incluyeron 178 pacientes (60.1% varones) entre 25 y 88 años. El 25,8% fueron DM. No hubo diferencias demográficas entre los grupos DM y NDM. La frecuencia de infecciones en DM fue de 84,8% comparada con 48,5% en los no DM (p = 0,001 y OR = 5,90). Las infecciones mas comunes fueron ITU, Neumonías y Celulitis. Encontramos una mayor frecuencia de Neumonías en el grupo DM, no así de Infecciones Urinarias ni Celulitis.El análisis multivariado mostró a la DM como el único factor de riesgo independiente asociado a infecciones.

	INFECTADOS(%)	NO INFECTADOS(%)	TOTAL (%)
DIABETICOS	39(84,8)	7 (15,2)	46(100)
NO DIABETICOS	64(48,5)	68(51,5)	132(100)
P<0,0001	OR=5,9(2,47-14,1)		

CONCLUSIONES: La presencia de Diabetes constituye un factor de riesgo para infecciones en los pacientes cirróticos y en particular aumenta el riesgo de Neumonías.

O

LA PROFILAXIS PRIMARIA CON CIPROFLOXACINA MEJORA LA SOBREVIVENCIA Y REDUCE LA PROBABILIDAD DE INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ASCITIS

TERG, R; CARTIER, M; FASSIO, E; LONGO, C; GUEVARA, M; LUCERO, R; LANDEIRA, G; ROMERO, G; DOMINGUEZ, N; MUÑOZ, A; LEVI, D; MIGUEZ, C; ABECASIS, R. HOSPITAL DE GASTROENTEROLOGÍA BONO-RINO UDAONDO, HOSPITAL NACIONAL PROF. A. POSADAS, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Introducción: La baja concentración de proteínas en líquido ascítico (LA) es un factor de riesgo para el desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) en pacientes cirróticos. Sin embargo, hasta el momento, la profilaxis primaria con quinolonas en este grupo de pacientes no esta recomendada debido a los resultados controvertidos en estudios previos. Objetivo: investigar la eficacia de la administración prolongada de ciprofloxacina para prevenir la PBE. Material y Método: se incluyeron 100 pacientes cirróticos, sin episodios previos de PBE, con una concentración de proteínas en LA < 1.5 gr/dl, bilirrubina sérica < 3.2 mg/dl y recuento de plaquetas > 98000 mm³. Estos pacientes fueron randomizados para recibir ciprofloxacina 500 mg/día (n=50) o placebo (n=50) durante 12 meses. El diseño del estudio fue controlado, prospectivo y a doble ciego. Los pacientes fueron seguidos mensualmente con una cuidadosa evaluación de los eventos clínicos. Análisis Estadístico: los datos fueron expresados como medias ± DS. La comparación entre los grupos fue realizada utilizando el test de Student t para las variables cuantitativas y x² para variables cualitativas. La probabilidad actuarial de permanecer libre de PBE, otras infecciones, muerte o complicaciones durante el seguimiento fue calculada usando las curvas de Kaplan Meier y la comparación entre las curvas con el test de Long Rank.

Resultados: los datos demográficos, clínicos y bioquímicos basales fueron similares en ambos grupos. En el grupo ciprofloxacina la ocurrencia de PBE fue 4 veces menos frecuente que en el grupo placebo: 2 pacientes (4%) vs 7 pacientes (14%) respectivamente, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la mortalidad fue significativamente menor (12.2 vs 29.1 % p < 0.039) y la probabilidad de sobrevida acumulada a los 12 meses mayor en los pacientes tratados con ciprofloxacina (86 vs 66% p < 0.04). La PBE y la sepsis fueron las causas más frecuentes de muerte en el grupo placebo mientras que la hemorragia digestiva alta (HDA) lo fue en el grupo ciprofloxacina. Además, la probabilidad de permanecer libre de infecciones bacterianas a 12 meses de seguimiento fue significativamente mayor en el grupo ciprofloxacina (80 vs 55%, p < 0.05). Durante el estudio el número de complicaciones (insuficiencia renal, encefalopatía hepática, HDA) fue similar en ambos grupos. La resistencia a ciprofloxacina solo se encontró en 2 pacientes en el grupo ciprofloxacina. CONCLUSIONES: los pacientes cirróticos con ascitis, baja concentración de proteínas en el líquido y sin episodios previos

PO

“EFECTO BENEFICIOSO DE LA EXPANSION PLASMÁTICA CON POLIGELINA AL 4% EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA Y ALTO RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL Y MORTALIDAD”. ESTUDIO PILOTO.

CARTIER, M; TERG, R; LUCERO, R; MUÑOZ, A; ROMERO, G; LEVI, D; MIGUEZ, C; ABECASIS, R. HOSPITAL UDAONDO, BUENOS AIRES, ARGENTINA

INTRODUCCION: La insuficiencia renal, en el curso de una Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE), es una complicación frecuente que se presenta en el 33% de los pacientes cirróticos con ascitis y constituye un factor predictivo independiente de mortalidad intrahospitalaria (29%). Un estudio ha demostrado que la expansión con albúmina en los pacientes que cursan una PBE previene el desarrollo de insuficiencia renal y disminuye la mortalidad. Los pacientes que se beneficiarían con dicha medida serían aquellos con una bilirrubina > 4mg/dl o creatinina > 1 mg/dl. Sin embargo hasta el presente estos resultados no han sido confirmados en otros estudios y el costo de la expansión ha limitado su uso en la práctica diaria.

OBJETIVO: evaluar el efecto de la expansión con Poligelina (Gelafundin 4%) sobre la incidencia de insuficiencia renal y la mortalidad en pacientes cirróticos con PBE.

MATERIAL Y METODOS: Paciente con cirrosis hepática diagnosticada por datos clínicos, bioquímicos, ecográficos y/o histológicos, recuento de polimorfo nucleares en líquido ascítico > 250 mm3 (PBE), edad mayor de 18 años y tener una creatinina mayor a 1mg/dl y/o bilirrubina mayor 4 mg/dl. Recibieron tratamiento con Ceftriaxona 1 gr. cada 12 h. VE + Poligelina (Gelafundin 4%) 1,5 gr por kg/peso el 1° día y 1 gr por kg-/peso el 3° día. Los pacientes fueron seguidos diariamente con función renal y luego cada 3 días o según necesidad.

DEFINICIONES:

Insuficiencia renal: aumento de la urea o la creatinina por encima de 55 mg/dl y 1.5 mg/dl respectivamente.

Deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia renal al ingreso: aumento de la urea o creatinina mayor al 50% del valor basal .

RESULTADOS: hasta el momento se han incorporado 21 pacientes. La infección se resolvió en el 100% de los pacientes. El rescate bacteriológico en líquido ascítico fue del 27%. La incidencia de insuficiencia renal al ingreso fue del 52.4% (11/21). De los 11 pacientes que ingresaron con falla renal solo 2 la empeoraron y 9 pacientes normalizaron la función renal. En el grupo de los pacientes con función renal normal al ingreso solo 1 desarrolló insuficiencia renal durante hospitalización. Por lo tanto 14.2% (3/21) de los pacientes empeoraron la función renal o desarrollaron insuficiencia renal durante la evolución. La mortalidad hospitalaria fue del 9.5% (2/21) y las causas fueron hemorragia digestiva alta por varices esofágicas y síndrome hepatorenal.

CONCLUSIONES: en pacientes cirróticos con PBE y factores de riesgo (bilirrubina > 4 mg/dl y/o creatinina > 1 mg/dl) el tratamiento con un expansor sintético (Gelafundin 4%) sumado al tratamiento antibiótico mejoraría la mortalidad y la incidencia de falla renal, por lo cual podría ser una opción a la albúmina en estos pacientes. Sin embargo sería necesario realizar estudios controlados con mayor número de pacientes para confirmar dichos hallazgos.

O

ENCUESTA NACIONAL DE CONDUCTA TERAPÉUTICA EN HEMORRAGIA VARICEAL

PAEZ, M; FERRETTI, S; FERNANDEZ, N; BANDI, J; ROMERO, G; MASTAI, R; GADANO, A; VOROBIOFF, J; COLOMBATO, L. GRUPO ARGENTINO PARA EL ESTUDIO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL. ARGENTINA.

Introducción: La hemorragia variceal (HV) del cirrótico es una emergencia dramática, con alta tasa de falla terapéutica. El elevado ritmo de sangrado, asociado a complicaciones frecuentes propias de la hepatopatía subyacente: resangrado precoz, infección bacteriana, coagulopatía, insuficiencia renal, constituyen un desafío para los centros tratantes. La primera línea de tratamiento -fármacos vasoactivos, terapia endoscópica, profilaxis antibiótica- ha sido consensuada internacionalmente (Baveno 2000 y 2005). Otras maniobras terapéuticas (balón, sonda nasogástrica -SNG-, corrección de la coagulopatía) poseen base racional para su uso pero el beneficio de su empleo carece de evidencia científica actual.

Objetivo: Analizar el manejo actual de la HV en Argentina en base a la comparación de frecuencias de empleo de distintas maniobras terapéuticas.

Materiales y métodos: Datos obtenidos de la Sección HV de la Encuesta Nacional de Conducta en Hipertensión Portal, 2005. El material que se analiza incluye las respuestas de 42 centros hospitalarios de 8 provincias. Los resultados son expresados como % de uso y como Índice de empleo (IE) $= (n \times 0) + (p \times 1) + (m \times 2) + (s \times 3) / N^\circ$ respuestas, donde n=nunca utilizado, p=poco, m=muy frecuente, s=sistemático. Rango 0 a 3. Estadística: t-test y chi2.

Resultados: 1-Terapia endoscópica: uso sistemático 65%, sistemático y/o frecuente 92%. IE: 2.5. La ligadura es empleada sistemáticamente por 15% y 19% nunca la usa. IE: 1.42.

2-Fármacos vasoactivos (terlipresina, somatostatina y/u octreótido) son usados sistemáticamente sólo en 38% de los centros. Su empleo es sistemático o frecuente en 54%, y 8% no los utiliza nunca. IE: 1.83

3-Antibióticos (ATB): 78% los usa de manera sistemática, 95% en forma sistemática o frecuente, y sólo 2% nunca los emplea. IE: 2.71

El empleo sistemático o frecuente de ATB vs fármacos vasoactivos es de 95% vs 54% (p<0.05). El de terapia endoscópica vs fármacos vasoactivos es de 93% vs 54% (p<0.01). No hay diferencia significativa entre ATB y terapia endoscópica.

4-Corrección de coagulopatía (plaquetas, plasma fresco, y/o crioprecipitados): ningún centro lo hace sistemáticamente y 23% nunca corrige la coagulopatía. 70% de los centros corrige en pocas oportunidades. IE: 1.45.

5-Tratamiento/prevención de encefalopatía: 93% utiliza lactulosa y 68% enemas en forma sistemática o frecuente. Ningún centro deja de usar lactulosa y sólo el 5% evita las enemas. IE: lactulosa 2.35, enemas 2.02

6-SNG: 78% la emplea sistemática o frecuentemente, 3% no lo hace nunca. IE: 2.04

7-Balón hemostático: 23% lo utiliza sistemática o frecuentemente, y 3% no lo usa nunca. IE: 1.23 Resumen: A-La mayoría de los centros aplica sistemáticamente 2 de los recursos recomendados en el tratamiento de la HV: ATB y terapia endoscópica. En cambio, los fármacos vasoactivos son utilizados en forma sistemática sólo en 38% de los centros.

B-La coagulopatía es corregida en pocas oportunidades. La mayoría emplea lactulosa, enemas y SNG, cuyo rol es discutido. La frecuencia de utilización sistemática del balón es intermedia.

CONCLUSIONES: 1-La utilización significativamente menor de fármacos vasoactivos que de terapia endoscópica y ATB, probablemente refleja la menor disponibilidad de los mismos. 2-El rol aún no definido de la corrección de la coagulopatía en el marco de la HV es evidenciado por su

P

TEST DE SIMILITUDES PARA LA DETECCION DE ENCEFALOPATIA MÍNIMA

BRODERSEN, CE; GHIRARDI MG; CHIAPELLA AC; PONTE AP; SEGAL ES; KOEN EK. HOSPITAL DURAND. BUENOS AIRES, ARGENTINA

Introducción: La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico que ocurre debido a una disfunción significativa de la función hepática y puede tener potencialmente una reversibilidad completa de acuerdo al estadio en que lo tratamos. El diagnóstico de encefalopatía mínima se puede realizar encontrando anomalías en pruebas neurofisiológicas, neuropsicológicas o psicométricas y en estudios por imágenes complejas. El ánimo de nuestra presentación es demostrar la utilidad de un test psicométrico, el test de similitudes, como prueba de screening para categorizar al paciente con hepatopatía crónica según la presencia o no de encefalopatía mínima.

Materiales y métodos: Se evaluaron 72 pacientes con y sin hepatopatía crónica sin evidencias de encefalopatía clínica presente o pasada, en los consultorios externos de la Unidad de Gastroenterología del Hospital de Agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina, entre septiembre de 1999 y octubre de 2005, de los cuales 56 fueron sometidos al test de similitudes.

Resultados: Las diferencias entre los promedios del Test SIMIL fueron estadísticamente significativas. (F=3.59; p=0.034). Los resultados apoyan la hipótesis de que el Test SIMIL arroja valores diferentes (discrimina) entre los grupos de pacientes con y sin hepatopatía.

GRUPO	N	media	desviacion standar	minimo	maximo
hepaticos sin ant toxicos	24	12.67	7.346	0	25
hepaticos con ant toxicos	21	11.76	7.077	0	24
sanos	11	18.45	5.820	9	26

CONCLUSIONES: Surge de esto que el test de similitudes podría ser utilizado por el médico hepatólogo para el screening de encefalopatía mínima en pacientes con hepatopatía crónica. Parecería que el antecedente de ingesta alcohólica marcaría un elemento facilitador para el desarrollo de un test anormal. Se debería analizar su eficiencia (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos) comparándolo con el patrón de oro para el diagnóstico de encefalopatía mínima (Potenciales Evocados P-100, o Mapeo cerebral).

P

MORTALIDAD HOSPITALARIA ACTUAL Y SUS PREDICTORES EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR VÁRICES ESOFÁGICAS TRATADOS EN UNA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA ESPECIALIZADA.

BERRETA, J; KOCIAC, D; LAPLACCETE, M; MORALES, G; ORTIZ, M; BELLIDO, F; SALGADO, P; TUMILASCI, O; ROMERO, G. HTAL BONORINO UDAONDO, BS AS, ARGENTINA

La hemorragia digestiva alta por varices esófago-gástricas (HDAV) es una de las principales complicaciones de la hipertensión portal, con una mortalidad histórica de 30 a 50 % y que disminuye a lo largo de las últimas décadas de 11 a 37 %. Nuestra primera línea de tratamiento es la reanimación, la hemostasia endoscópica (HE) a través de la ligadura(L) o esclerosis(E) de las varices con taponamiento con balón en caso de fracaso, y siempre la profilaxis antibiótica.

Objetivo: evaluar la mortalidad hospitalaria actual de la hemorragia por ruptura de varices en pacientes tratados endoscópicamente en una unidad de terapia intensiva (UTI) y detectar factores predictores de mortalidad. Material y métodos: se analizaron 106 internaciones(I) de 76 pacientes (p) ingresados a UTI por HDAV desde Octubre de 2001 hasta Abril de 2006. Se analizó la mortalidad hospitalaria y su relación con las siguientes variables: edad, sexo, APACHE II al ingreso(AIing), Apache II a las 24hs(AI24), etiología de la cirrosis, tipo de tratamiento endoscópico (E o L), Clase de CP, fallo primario de HE, persistencia y/o resangrado dentro de las 48hs del ingreso(Rpre48), resangrado luego de las 48hs del ingreso(Rpost48), antecedentes de HDAV. Estadística: Test de Student para muestras independientes, Chi cuadrado, Test exacto de Fisher, curva ROC y regresión logística.

Resultados: La causa de hipertensión portal fue cirrosis en todos menos 1 p (sarcoidosis). La etiología predominante fue alcohólica (OH) en 48p (65,8%). El sexo fue masculino en 89 y femenino en 17, la media de edad fue 52 ± 12 año.Al ingreso 18 p eran Clase A, 48 p Clase B y 40 Clase C de la clasificación de Child-Pugh (CP).La mortalidad hospitalaria global(G)fue de 19,8 % (21/106). El AIing fue de 13,5±4, siendo mayor en los muertos (M) que en los sobrevivientes(S)(21,9±9,2 vs 12,4±3,4 respectivamente, p<0,001). El AI24 fue de 12±6, siendo mayor en los M que en los S (20,9±9,0 vs 10,3±3,5 respectivamente p<0,001).Con respecto a mortalidad y clase de CP murieron 0/18 p clase A, 5/48p clase B (10,4%) y 16/40p clase C (39%), A Vs C y B vs C(p<0,001).La mortalidad fue mayor en el sexo masculino (p=0,016). De 14 p con fracaso primario de HE fallecen 7 (50%)9 p= 0.002. De 22p con Rpre48 fallecieron 11 (50%) p<0,001. De 22p que resangraron luego de 48hs, fallecieron 8(36,3%) p=0,029.

La curva ROC generada a partir de AIing y muerte en el punto de corte de 15 muestra optima sensibilidad y especificidad combinadas para predecir muerte. (0.71 y 0.82 respectivamente) La regresión logística de todas las variables que correlacionaron con muerte mostró que aquellas que aportan el 91% de la predicción global fueron: 1) El AIing>15 (Odds:7.9 IC 2.3-27.7), Rpre48(Odds:6,1 IC 1.7-21.5) y Clase C de Child Pugh (Odds:3,7 IC 1.019-13.3). A pesar de que el sexo, el antecedente de HDAV previa, el Rpost48 y el AI24>10 correlacionaron significativamente con muerte, su aporte relativo no fue relevante.

El Riesgo Relativo (RR) de muerte fue para: 1) AIing >15: RR 6,3 (IC:2,71-14,8), 2) Child Pugh C RR:5,3 (IC:2,1-13,3), 3) Rpre48 RR:4,2 (IC 2-8,5).

Las otras variables analizadas no se correlacionan con muerte.

CONCLUSIONES: Nuestra mortalidad hospitalaria actual es similar a la reportada internacionalmente y es mas baja que la histórica. En nuestra UTI los predictores de mortalidad en HDAV

FACTORES PRONÓSTICOS DE MALA EVOLUCIÓN LUEGO DE LA DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA PERCUTANEA INTRAHEPÁTICA.
SOLARI, J; BANDI, J; REIG, M; GALDAME, O; VILLAMIL, A; CASCIA-
TO, P; REZZONICO, L; GARCIA MONACO, R; GADANO, A. HOSPITAL
ITALIANO DE BUENOS AIRES. ARGENTINA

Background y Objetivos: El TIPS es una herramienta invaluable en el tratamiento de la hipertensión portal de los pacientes cirróticos. Sus principales indicaciones son el control del fallo del tratamiento de la hemorragia variceal aguda y la ascitis refractaria mediante la disminución del gradiente de presión en el sistema venoso portal. Sin embargo su aplicabilidad se encuentra limitada por el grado de suficiencia hepática de los pacientes. Los objetivos de éste trabajo son reportar la serie de pacientes de nuestro Hospital en quienes se ha colocado un TIPS e identificar variables clínicas y de laboratorio asociadas a peor pronóstico luego del procedimiento. Métodos: entre agosto de 1996 y julio de 2006, 76 pacientes cirróticos con hipertensión portal recibieron un TIPS como control de hemorragia digestiva (HDA, n=65) o por ascitis refractaria (AR, n=11). Se estudiaron, previos al procedimiento, el score de Child y MELD, bilirrubina (BT), transaminasas (TA), creatinina (C), ascitis (A), encefalopatía (EH) y etiología de la cirrosis. Los pacientes fueron seguidos un promedio de 5,9 años (rango 0,5-12 años) y se consideró EH, insuficiencia hepática (IH) y muerte como mala evolución (ME). Resultados: Se identificaron como variables predictoras de mala evolución luego del análisis el Child [Buena evolución (BE) 8,5±2,2 vs ME 11,4±2,2, p<0.05], el MELD (BE 15,7±9,2 vs ME 24,5±11,7, p<0.05), el RIN (BE 1,9±0,9 vs ME 2,8±1,9, p<0.05). De los pacientes con ascitis 14/24 presentaron ME vs 17/52 sin ascitis (ns), mientras que 11/25 que presentaban EH tuvieron ME vs 16/51 sin EH (ns). Solo la presencia de colestasis y un RIN elevado tuvieron valor pronóstico independiente de mala evolución. No hubo diferencias según cual fue la causa de indicación del TIPS.

CONCLUSIONES: La presencia RIN elevado y enfermedad colestática se asocian a mal pronóstico luego de la colocación de un TIPS.

¿ES LA COLINESTERASA UN PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CIRRÓTICOS?

CAIRO, F; RUF, A; CHAVEZ, L; PEREZ LLORET, S; DESCALZI, V; GRUZ, F; FUXMAN, C; PODESTA, L; VILLAMIL, F. FUNDACIÓN FAVALLORO, BUENOS AIRES, ARGENTINA

La colinesterasa (CHE) es una proteína plasmática de síntesis hepática, con una vida media aproximadamente 14 días y la concentración desciende en el contexto de una enfermedad hepática avanzada, por lo que es considerada por muchos como un parámetro de síntesis hepática. Esto ha promovido su extendido uso aun en ausencia de evidencia sólida que la muestre como un parámetro con valor pronóstico. Objetivo: evaluar la concentración sérica de CHE como predictor de mortalidad en pacientes (pac.) cirróticos en lista de espera para trasplante hepático (TH). Pacientes y Métodos: El estudio incluyó a 278 cirróticos adultos incluidos en lista de espera para TH desde Junio/1995 a Mayo/2005. Se excluyeron aquellos pac con hepatocarcinoma, trasplantados durante los primeros 90 días de su ingreso en lista y en los que no se disponía de concentración de CHE. Para determinar el valor pronóstico de la CHE se utilizó la prueba de Chi-sq y el modelo de regresión logística. Resultados: de los 278 paces evaluados 252 (90.7%) estaban vivos y 26 (9.3%) habían muerto a los 3 meses del ingreso en lista. La edad media fue de 50±12 años, 144 (52%) eran hombres. La etiología de la cirrosis fue hepatocelular en 231 (83%) pac. (hepatitis C, criptogénica, autoinmune, alcohol, hepatitis B y otras) y colestásica en 47 (17%) pac (cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria). La mortalidad a los tres meses en relación a la concentración plasmática de CHE puede verse en la tabla. En el análisis multivariado la concentración de CHE plasmática no demostró ser un predictor de mortalidad a los tres meses (p= 0.1)

Colinesterasa	< 1867	1867-2698	2699-3933	>3934	Valor de p
Hepatocelular	13 (28%)	7 (12%)	3 (5%)	2 (3%)	< 0.001
Colestásica	0	0	0	1 (5%)	0.4
Total	13 (25%)	7 (10%)	3 (4%)	3 (4%)	0.044

CONCLUSIONES: 1) En el análisis univariado la concentración sérica de CHE demostró una relación inversa, en el límite de la significación estadística, para estimar la mortalidad a los tres meses (p=0.044). 2) Cuando se analizan por separado ambos grupos etiológicos las enfermedades hepatocelulares mostraron una diferencia significativa (p< 0.001). En cambio las enfermedades colestásicas tuvieron tan baja mortalidad en lista (1/47) que no fue posible establecer dicha relación. 3) En el análisis multivariado tanto en el grupo total como en los dos subgrupos etiológicos la con-

UTILIDAD DE LA EXCRECIÓN FRACCIONAL DE UREA EN PACIENTES CON CIRROSIS: RESULTADOS PRELIMINARES

BOTTINELLI, Y; LANDEIRA, G; CAPUTO, D; LONGO, C; QUERO, E; FASSIO, E. HOSPITAL NACIONAL PROF. A. POSADAS, EL PALOMAR, BUENOS AIRES, ARGENTINA

En pacientes con cirrosis e hipertensión portal, se desarrolla una vasodilatación arterial esplácnica que conduce a una disfunción circulatoria (con descenso del volumen sanguíneo arterial efectivo), que es progresiva y será el sustrato de complicaciones como la retención de sodio, ascitis, hiponatremia y síndrome hepatorenal. Estudios que reflejan el grado de disfunción circulatoria, como la actividad de renina plasmática, pueden predecir el pronóstico de los pacientes cirróticos aún mejor que los de función hepatocelular. La excreción fraccional de urea (EFU) es un indicador de la volemia arterial efectiva y de la perfusión renal y no es influenciada por el uso de diuréticos, a diferencia de la excreción fraccional de sodio. El estudio de la EFU es sencillo y asequible a cualquier laboratorio. Sin embargo, no ha sido aún analizada en pacientes cirróticos. Los objetivos de este estudio prospectivo fueron 1. Comparar los valores de la EFU en pacientes cirróticos en diversos estadios evolutivos (protocolo N° 1, estudio horizontal). 2. Evaluar los cambios de la EFU durante el seguimiento en comparación con índices pronósticos como el score de Child-Pugh o MELD (protocolo N° 2, estudio longitudinal). En este reporte se presentan resultados preliminares del protocolo N° 1. Pacientes y métodos: Se incluyeron 54 pacientes cirróticos que fueron divididos en 3 grupos: grupo 1, cirrosis compensada [n 27, edad mediana 61 años, score mediana (rango intercuartil) de Child-Pugh 5 (5-6) y de MELD 6 (6-9)]; grupo 2, cirrosis más ascitis [n 13, edad mediana 53 años, score mediana (rango intercuartil) de Child-Pugh 10 (8-11) y de MELD 17 (7-19)]; grupo 3, cirrosis más ascitis más hiponatremia o ascitis refractaria [n 14, edad mediana 58.5 años, score mediana (rango intercuartil) de Child-Pugh 10 (10-10) y de MELD 13 (9.5-17)]. En todos los pacientes se midió la presión arterial media (PAM) y se analizaron pruebas de función hepática y renal, electrolitos séricos y urinarios y la EFU, estimada como [(urea en orina/urea sérica)/(creatinina en orina/creatinina sérica)] x 100. Análisis estadístico: test de suma de rangos de Kruskal-Wallis para la comparación de la EFU entre los grupos. Análisis de regresión para evaluar la correlación entre los resultados de la EFU con la PAM, scores de Child-Pugh y de MELD. Resultados: se observó una diferencia significativa entre los 3 grupos en los valores de la EFU. Los valores mediana (rango intercuartil) fueron: grupo 1, 44% (33.3-55.6%); grupo 2, 32.2% (29.5-43%); grupo 3, 27% (25.4-38.2%) (p = 0.05). En contraste, el análisis de regresión no demostró una correlación significativa entre los resultados de la EFU y los de la PAM, scores de Child-Pugh o de MELD.

CONCLUSIONES: Los resultados preliminares de este estudio muestran un descenso progresivo y significativo de la EFU en las formas descompensadas de la cirrosis, que se asocian a una mayor disfunción circulatoria. Sin embargo, la ausencia de correlación con un parámetro clínico poco sensible pero útil, como es la presión arterial media, hace dudar sobre su utilidad como índice pronóstico.

HIPERTENSION PORTAL. SU PREVALENCIA EN UN HOSPITAL POLIVALENTE.

PONCE, M; TOURON, G; ORIETA, E. HOSPITAL PTE PERÓN, AVELLANEDA, ARGENTINA

Introducción: la hipertensión portal es una complicación frecuente de los estadios avanzados de cirrosis hepática, su complicación más temida es la hemorragia digestiva alta por vórices esofágicas que produce el 50 % de las muertes en los pacientes cirróticos.

La etiología de la cirrosis es variada, pues es el proceso fisiopatológico final común a todas las formas de hepatitis crónica.

El diagnóstico endoscópico permite detectar a los pacientes con mayor riesgo de sangrado y efectuar la profilaxis del primer episodio de sangrado, o de su recurrencia (profilaxis secundaria) en los que ya han presentado el evento hemorrágico.

Deseamos conocer que proporción de la población estudiada en nuestro hospital que es un polivalente, del conurbano bonaerense, presenta manifestaciones de Hipertensión Portal y las características de su enfermedad hepática.

Método: trabajo descriptivo, retrospectivo, y observacional.

La población en estudio fueron los pacientes que realizaron estudios endoscópicos entre 1/2004 y 7/2006, en nuestro hospital. Se tomaron los 52 pacientes que presentaron hallazgos correspondientes a hipertensión portal: vórices esofágicas, vórices gástricas o gastropatía hipertensoiva, y se analizaron sus historias clínicas.

Las variables en estudio fueron: etiología de la hipertensión portal, edad, sexo, valores de transaminasas, bilirrubina, concentración de protrombina y albúmina, presencia o ausencia de ascitis y encefalopatía, y score de Child. Se estableció Prevalencia de Hipertensión Portal en la población estudiada, por edad y sexo, por score de Child, y por etiología. Prevalencia del episodio hemorrágico, y del óbito. Y su interrelación por etiología de la hepatopatía y sexo.

Resultados: Se revisaron 1306 estudios endoscópicos, 729 mujeres (55.81%) y 577 hombres (44.18%), edad promedio 49.5 años

La prevalencia de hipertensión portal fue de 3.98 % (52 pacientes). De los 52 pacientes estudiados 35 % fueron mujeres y 65% hombres.

Los diagnósticos endoscópicos fueron los siguientes, solos o asociados entre sí:

Vórices pequeñas:52.24% Vórices medianas:35.82% Vórices grandes:11.94%

Gastropatía HP:40.38% Vórices gástricas:13.46%

La prevalencia por etiología fue:

Etilismo:54% Etilismo + virus B o C:12% HCV:13% Etiología desconocida:11% esteatohepatitis:7% Síndrome superposición:1.9% Cavernoma Portal:1.9%

El evento hemorrágico se produjo en 12 pacientes (23%), siendo los pacientes etilistas los que tuvieron mayor prevalencia (7.69% del total de HDA).

Hubo 23% de óbitos en la población estudiada, de los cuales 6 fallecieron por HDA (11.53%) asociados a score de Child B o C. El resto de las muertes se produjeron por complicaciones derivadas de la cirrosis, salvo en un paciente que falleció por otra causa. La etiología de la hepatopatía en los fallecidos fue el etilismo en 66.6%. La prevalencia de óbitos por sexo fue de 73.33% hombres y 26.67% mujeres.

CONCLUSIONES: La hipertensión portal no fue una patología de diagnóstico frecuente en nuestro hospital, en el período estudiado, prevaleció en la población masculina en una proporción de 2 a 1. La etiología más frecuente fue el etilismo. La HDA no mostró grandes diferencias por sexo ni por etiología de la cirrosis, se produjo al 9.6% de los muertos. El óbito preva-

LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNAS TOTALES TIENE SIMILAR EFICACIA QUE EL GRADIENTE SEROASCÍTICO DE ALBÚMINA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ASCITIS CIRRÓTICA PERO ES SUPERIOR EN EL DE LA ASCITIS MALIGNA

LAFAGE, M; RUFFILLO, G; SADA, J; MILANO, C; LANDEIRA, G; FASSIO, E. HOSPITAL NACIONAL PROF. A. POSADAS, EL PALOMAR, BUENOS AIRES, ARGENTINA

La ascitis de reciente comienzo constituye un desafío diagnóstico habitual en la práctica clínica. Clásicamente se consideraba que la ascitis con concentración de proteínas totales (CPT) < 2.5 gr/dl era un trasudado, causado por una enfermedad sistémica (cirrosis, etc) que ocasionaba retención de sodio y agua; mientras que la CPT > 2.5 gr/dl indicaba un exudado, causado por una enfermedad peritoneal (neoplásica o inflamatoria). En 1992, Runyon et al publicaron que el gradiente seroascítico de albúmina (GASA) (valor > 1.1 sugiere hipertensión portal) tenía una eficacia diagnóstica de 96.7% en el diagnóstico diferencial de las ascitis, mientras que la CPT, sólo 55.6%. Sin embargo, el bajo rendimiento de la CPT se debió a que los autores consideraron que la peritonitis bacteriana espontánea del cirrótico debía ser clasificada como un exudado, cuando en realidad se trata de un trasudado que se torna infectado. En un estudio se observó que el dosaje de colesterol (valor de corte 48 mg/dl) tenía una eficacia de 92.3% en distinguir las ascitis cirróticas de las malignas pero no fue validado en otro trabajo. El objetivo de este estudio prospectivo fue re-evaluar la sensibilidad, especificidad y eficacia de la CPT (valor de corte 2.5 mg/dl), el GASA (valor de corte 1.1) y el colesterol en ascitis (valor de corte 48 mg/dl) en el diagnóstico diferencial de las 2 principales causas de ascitis: cirrosis (C) y enfermedades malignas (MAL). Pacientes y métodos: desde 06-03 a 06-06 todos los pacientes con ascitis de reciente comienzo fueron investigados con historia clínica, laboratorio con pruebas de función hepática, serología para HBV, HCV y otras etiologías de cirrosis, métodos de imágenes y exámenes del líquido ascítico (CPT, GASA, colesterol, recuento celular, cultivo, citología para la búsqueda de células neoplásicas). El diagnóstico de C fue confirmado por el examen histológico o por hallazgos clínico-bioquímico-imagenológicos inequívocos. El diagnóstico de ascitis MAL siempre fue confirmado por citología de ascitis o biopsias por laparoscopia o laparotomía. Pacientes con ascitis con 2 probables causas o sin diagnóstico definitivo no fueron incluidos. Resultados: se estudiaron 173 pacientes: 133 con C (87 hombres, edad mediana 56 años, valores mediana de bilirrubina 2.4 mg/dl, de albúmina 2.5 gr/dl, de Quick 53%); 40 pacientes con ascitis MAL (23 mujeres, edad mediana 59 años, valores mediana de bilirrubina 0.5 mg/dl, de albúmina 3.2 gr/dl, de Quick 87%). Los valores mediana (rango intercuartil) de CPT fueron: grupo C, 1.2 gr/dl (0.9-1.7); grupo MAL, 4.5 gr/dl (3.7-5.1). Los valores mediana (rango intercuartil) de GASA fueron: grupo C, 2.0 (1.8-2.3); grupo MAL, 0.97 (0.63-1.5). Los valores mediana (rango intercuartil) de colesterol en ascitis fueron: grupo C, 15 mg/dl (10-23); grupo MAL, 86 mg/dl (70-98). La sensibilidad, especificidad y eficacia de la CPT, GASA y colesterol fueron: 95.4, 95 y 95.3%; 96.9, 57.5 y 87.8%; y 96.7, 90.9 y 95.1%, respectivamente. La especificidad del GASA es baja porque en 15 de 40 pacientes con ascitis MAL (8 de ellos con metástasis hepáticas) se observó un valor mayor que 1.1.

CONCLUSIONES: La CPT mostró similar eficacia que el GASA en el diagnóstico diferencial de las principales causas de ascitis y no debería dejar de utilizarse. El GASA es muy útil en el diagnóstico de la ascitis cirrótica pero pierde eficacia en las ascitis malignas. Este estudio confirmó la utilidad del dosaje de colesterol en el diagnóstico etiológico de la ascitis.

EPIDEMIOLOGÍA

P

EPIDEMIOLOGIA DE LA COINFECCION DE HEPATITIS B, HEPATITIS C Y VIH EN UN HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS FORCINITI, S; BLASCO, M; FRACCHIA, J; LADUX, M. HOSPITAL P. FIORITO, SARANDI, ARGENTINA

INTRODUCCION: Con las terapias antirretrovirales de alta potencia (TARGA) la incidencia de las clásicas infecciones oportunistas se ha reducido drásticamente, pero otros procesos han adquirido relevancia, como la enfermedad hepática producida por los virus de las hepatitis B y/o C.

OBJETIVOS: Analizar la asociación de coinfección VIH, hepatitis C y hepatitis B en una cohorte de pacientes asistidos en un hospital del conurbano bonaerense

MATERIAL Y METODOS: Es un estudio epidemiológico de cohorte retrospectivo de pacientes VIH+ atendidos en un hospital del conurbano bonaerense desde junio de 1990 hasta junio del 2006. Variables analizadas: edad, sexo, adicción a drogas, hábitos sexuales, estado inmunológico y virológico, serología para hepatitis B y C. Carga viral y genotipo para virus C.

RESULTADOS: Cohorte inicial de 609 pacientes diagnosticados desde enero 1990 al 30 de junio del 2006; actualmente hay 274 pacientes con controles frecuentes en los últimos 4 años, con una edad media de 35 años; 40,5 % corresponden al sexo femenino y 59,5 % masculino. En los últimos tres años se produjeron 10 óbitos (3,6%) 4 de ellos tenían coinfección con hepatitis C no tratada. Hallamos serología positiva para hepatitis C en 89 pacientes (43%); 69 pacientes (33,8%) tienen Core+ y 11 pacientes (5,3%) HbsAg+, de estos pacientes con hepatitis B crónica activa, 7 tienen además coinfección con hepatitis C. De la cohorte de 89 pacientes con hepatitis C + el 79% son usuarios de drogas y consumidores de alcohol. 92 % de los casos son heterosexuales. Encontramos transaminasas aumentadas en el 48 % de los casos y plaquetopenia en el 19 %. Tienen CD4: < 200 cel/mm3 24 pacientes (27%) ;entre 200 y 300 cel/mm3 19 pacientes(21%); <400 cel/mm3 17 pacientes (19%). Carga viral para VIH <50 copias en 29 pacientes (32,5%) y < 10000 copias en 21 pacientes(23,5%); entre 10000 y 100000 copias en 11 pacientes (12%) El 60% de los pacientes se encuentra realizando tratamiento antirretroviral para VIH. Hemos podido realizar genotipificación y carga viral para virus C en 15 pacientes (16,8%). Genotipo HCV : 1 A= 9 pacientes; 1 B=1 paciente; 3 A=1 paciente; 3 C= 2 pacientes; 4 E= 1 paciente; NEGATIVO= 1 paciente.

carga viral para HCV: negativa= 1 paciente; < 800000 copias = 2 pacientes; entre 800000 y 900000 copias = 9 pacientes; > 1000000 copias = 3 pacientes.

A la fecha 1 paciente completo tratamiento con interferon y ribavirina y 2 siguen en tratamiento. Los pacientes con hepatitis B activa en su TARGA tienen lamivudina y recientemente se adiciono tenofovir, por tener disponible el mismo en el Programa Nacional de SIDA.

CONCLUSIONES: En la Bibliografía encontramos que entre el 70% y el 90% de los pacientes VIH+ tienen marcadores serológicos de infección - actual o pasada - para hepatitis B. La prevalencia hepatitis C en los pacientes VIH+ es del 33% en la cohorte del EuroSida, que incluye más de 4000 pacientes VIH+ europeos. El tratamiento de la hepatitis crónica C constituye una prioridad en el manejo de los pacientes coinfectados por VIH y VHC para evitar la progresión y muerte precoz. Nuestra cohorte presenta una coinfección de hepatitis C y VIH del 43% y un porcentaje de coinfección con virus B pasada en el 33,8% y crónicamente activa en el 5,3%; de los cuales 7 pacientes comparten los tres virus (Virus C, B y VIH). Estos pacientes carecen de cobertura social, por lo que es urgente la necesidad de contar con laboratorios para poder realizar la serología completa para hepatitis B y C y tener acceso a las drogas para su tratamiento.

P

BAIXO CONHECIMENTO SOBRE MODOS DE TRANSMISSÃO E MEDIDAS DE PREVENÇÃO DAS VIROSES DE TRANSMISSÃO PARENTERAL ENTRE ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS.

MAY, D; PEREIRA, J; ALMEIDA, A; SCHINONI, M; PARANA, R. FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. SALVADOR, BAHIA, BRASIL.

INTRODUÇÃO: Viroses de transmissão parenteral, como as hepatites virais (HV), o HIV e o HTLV são um grave problema de saúde pública. A difusão de conhecimentos sobre as formas de transmissão e medidas de prevenção entre profissionais da saúde e população leiga, como aconteceu para o HIV, tem um papel fundamental no melhor controle destas endemias. OBJETIVO: Avaliar o conhecimento de estudantes universitários de uma capital do nordeste brasileiro (Salvador) sobre as formas de transmissão e medidas de prevenção das principais virozes de transmissão parenteral. MATERIAL E MÉTODOS: Estudo de corte transversal que avaliou estudantes de todos os semestres dos cursos de medicina, enfermagem, engenharia civil e arquitetura da UFBA, entre 08/08/05 e 15/08/05, através de um questionário auto-aplicável contendo questões básicas sobre os modos de transmissão e medidas de controle para o HIV, a Hepatite B (HBV), a Hepatite C (HCV) e o HTLV. As questões eram objetivas e ofereciam três possibilidades de resposta: A) Sim; B) Não; C) Não sei. Para análise estatística foi utilizado o teste X2 para avaliar diferenças entre proporções, sendo considerados significantes resultados com p < 0,05. RESULTADOS: Um total 954 estudantes aceitaram participar do estudo, mantendo uma proporção entre os sexos, os cursos e os semestres de ingresso da faculdade. Todos os entrevistados já tinham ouvido falar sobre HIV, 98,0% sobre HV e apenas 63,1% sobre o HTLV. Analisando todas as respostas do questionário 542 (56,8%) obtiveram taxa de acerto > 50%, sendo que existiu diferença quando analisada cada virose separadamente: HIV 99,3%, HBV 57,8%, HCV 53,4% e HTLV 40,8% (p < 0,01). Os fatores associados com melhores taxas de acerto foram: A) Área de saúde; B) Cursar a faculdade a mais de três anos; C) Histórico escolar com média > 7,0. Contudo, ao se especificar por virose percebemos que o conhecimento para o HIV não se associou a estes fatores, mantendo-se independentemente uniforme. CONCLUSÃO: O estudo chama a atenção para a existência de um déficit de conhecimento sobre as virozes de transmissão parenteral entre os estudantes universitários, sobretudo para as HV e o HTLV. O déficit ocorre também entre os estudantes da área de saúde. É necessária uma política de educação médica continuada para capacitação dos docentes e dos discentes.

PREVALENCIA DE HIPERTRANSAMINASEMIA EN UNA POBLACION RURAL - ANALISIS EPIDEMIOLOGICO

ADROVER, R; COCOZZELLA, D; AIZPURUA, M; CARESIA, G; GONZALEZ, J; CARBAJAL, H; CURCIARELLO, J. FUNDEHBA. CENTRO DE HEPATOLOGÍA DE LA PLATA, HOSPITAL MUNICIPAL DE RAUCH, BUENOS AIRES, ARGENTINA

Introducción: La prevalencia de hipertransaminasemia en nuestro medio es desconocida. La implementación de pruebas serológicas con alta especificidad para detectar hepatitis C ha disminuido el número de individuos con elevación de las transaminasas de causa desconocida, no obstante, persiste una proporción considerable de pacientes con aumento leve a moderado de las mismas de causa no aclarada.

Nuestro objetivo fue conocer la prevalencia del aumento de alanino aminotransferasa (ALAT) en una ciudad rural de aproximadamente 10000 habitantes de la Provincia de Buenos Aires.

Método: En el marco de una cohorte de una población en estudio de factores de riesgo cardiovascular, se realizó una encuesta epidemiológica a 1307 adultos (855 mujeres y 452 varones) >17 años, habitantes de 10 manzanas elegidas previamente al azar de la ciudad de Rauch; a todos los encuestados, se les determinó el peso, la talla, el perímetro de cintura y la presión arterial. En la muestra de sangre de 837 individuos (568 mujeres y 269 varones) para dicho estudio, se realizaron las siguientes determinaciones bioquímicas y serológicas: ALAT, aspartato aminotransferasa, glucemia, triglicéridos, colesterol total, HDL colesterol, insulina, HBsAg, antiHBc y antiHCV. Se aceptó como aumento de ALAT a valores superiores al normal (hombres hasta 41 y mujeres hasta 31 unidades por litro). Se definió síndrome metabólico de acuerdo a lo establecido por ATP III. El HOMA ("Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance") se calculó con la fórmula insulina (μ U/ml) x [glucemia (mg/dL)/18] / 22,59. Como pruebas de significación se utilizó prueba t para comparar medias y chi2 para porcentajes; se consideró un valor de p <0.05 como estadísticamente significativo.

Resultados: Se halló aumento de ALAT en 50 (5.97 %) individuos (28 mujeres y 22 hombres). Este aumento fue más prevalente en hombres que en mujeres (8.17 % vs. 4.92 % p <0.01).

En la población con ALAT elevada se halló: antiHCV+ en 1 (2%), con RNA del HCV detectable por PCR; antiHBc+ en 1 (2%), con HBsAg negativo; consumo elevado de alcohol en 2 (4%) y consumo de fármacos en 19 (38%) individuos, sólo 3 de ellos consumían drogas de conocida hepatotoxicidad.

El 54% de los sujetos con aumento de ALAT, no consumían alcohol, fármacos, ni tenían marcadores serológicos virales reactivos. En este grupo, el aumento de ALAT estuvo asociado a hipertrigliceridemia (p 0.04) y diabetes tipo II (p 0.03). Las mujeres con ALAT elevada tuvieron valores más altos de los triglicéridos (p 0.04), de la relación triglicéridos/HDL colesterol (p 0.03), de la glucemia (p 0.02) y mayor peso corporal (p 0.03) y los varones presentaron valores más altos de la presión arterial sistólica (p 0.01), de los triglicéridos (p 0.03), de la relación triglicéridos/HDL colesterol (p 0.03) y del HOMA (p 0.001).

CONCLUSIONES: Una alta prevalencia de ALAT aumentada se halló en la ciudad de Rauch. La mayoría de los individuos con ALAT elevada tenían una o más variables vinculadas al síndrome metabólico, por lo que dicha alteración, podría sugerir enfermedad hepática grasa no alcohólica.

P

PREVALENCIA DE HEPATITIS B Y C EN BANCOS DE SANGRE REMONDEGUI, C; ECHENIQUE, G; CEBALLOS, S; SEVERICH, A; ROMAN, R; YAVE, J. HOSPITAL SAN ROQUE, S S DE JUJUY, ARGENTINA

Introducción

La circulación del VHB en la provincia de Jujuy es alta, el anti HBc promedio es 10%, con valores mucho mas altos en la zona de Las Yungas (Biosfera Selva de Montaña), zona tropical del interior de Jujuy. El HCV tiene una prevalencia similar a valores universales.

Objetivos

Conocer la prevalencia de hepatitis B y C en bancos de sangre de hospitales de referencia de la provincia de Jujuy. Comparar San Salvador de Jujuy (Capital) con la zona de Yungas (comprende Dpto. Ledesma y Dpto. San Pedro de Jujuy)

Materiales y Métodos:

Trabajo de investigación descriptivo, retrospectivo. Fuente de datos: Servicio de Hemoterapia del Hospital Pablo Soria (Coordinación Provincial de Hemoterapia) y la Dirección Provincial de Epidemiología de Jujuy. Se detectó HBs Ag, anti HBc y anti HCV, en donantes de las áreas poblacionales de influencia de los Hospitales cabecera de capital: San Roque, Pablo Soria y Quintana y de las Yungas: Guillermo Paterson (Dpto. San Pedro) y Oscar Orias (Dpto. Ledesma).

Resultados:

En el período 2000 al 2005 se estudiaron un total de 38.556 donantes: El 1.36% fueron positivos para Hbs Ag. Donantes de Capital: (n 32.297) 1.2 %. Yungas: (n 6.259) 2.6 %, Dpto. San Pedro 3.2%, Dpto. Ledesma, 1.9%. Prevalencia de antiHBc. Capital: 8.4%. Yungas 17.4 %, Dpto. San Pedro 15,4 %, Dpto. Ledesma 20 % respectivamente.

Prevalencia de HCV: 0.73% para toda la provincia. Capital: 0.7%, Yungas: 0.9%.

CONCLUSIONES: La circulación del VHB en Jujuy es alto, en las Yungas es mucho mayor que el promedio de la provincia, habiendo inclusive ciudades con mayores valores a los San Pedro y Ledesma. Los valores de Jujuy son los mas alto del promedio nacional. La prevalencia para el VHC es similar a los

PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO Y SEROPOSITIVIDAD A MARCADORES DE LOS VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN EL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

MOTOLA KUBBA, D; URIBE RAMOS, M; ZAMORA VALDES, D; SANCHEZ LARA, K; LEZAMA MORA, J; VASQUEZ FERNANDEZ, F; PEREZ SOSA, J; PONCIANO RODRIGUEZ, G; URIBE, M; MENDEZ SANCHEZ, N. FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR, MÉXICO, D.F., MÉXICO

Las hepatitis virales crónicas B y C representan la principal causa de hepatopatía terminal y primera indicación de trasplante hepático. Ambos virus se transmiten por vía parenteral, por lo que el personal de salud está en alto riesgo de adquirirlos. El objetivo de este trabajo fue Investigar la prevalencia, factores de riesgo y presencia de infección por virus hepatotropos en el personal de enfermería de un Hospital de Tercer Nivel.

MÉTODOS:

Se trata de un estudio transversal. Se incluyó a todo el personal de enfermería. Se aplicó un cuestionario para factores de riesgo. Se tomaron muestras sanguíneas en las cuales se determinó infección por VHB (anti-HBc, HBsAg) así como infección por VHC (anti-VHC). en las personas positivas para VHC se determinó genotipo y carga viral. Para identificar los factores de riesgo estadísticamente significativos realizamos un análisis empleando la prueba exacta de Fisher de dos colas para variables continuas y la prueba U de Mann-Whitney para variables categóricas

Frecuencia de factores de riesgo para VHB y VHC en población seropositiva y seronegativa

FACTOR DE RIESGO	HCV+ n (%)	HCV- n (%)	p*	HBV+ n (%)	HBV- n (%)	p*
Cirugía antes de 1992	2 (66.7)	80 (21.4)	0.12	2 (33.3)	80 (21.6)	0.62
Transfusiones antes de 1992	1 (33.3)	8 (2.1)	0.07	0 (0)	0 (0)	-
Cirugía Dental	0 (0)	97 (26.1)	0.57	0 (0)	97 (26.3)	0.35
Perforaciones	0 (0)	117 (31.4)	0.56	3 (50)	114 (30.8)	0.38
Drogas IV o/e Inhaladas	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Tatuajes	0 (0)	0 (0)	-	2 (33.3)	18 (4.9)	0.04
Más de 4 parejas sexuales	0 (0)	0 (0)	-	2 (33.3)	30 (8.1)	0.09

*Prueba Exacta de Fisher (2 colas)

Trescientos setenta y seis enfermeras fueron estudiadas, se observó positividad para Anti-HBc en 1.6% de participantes, ninguna fue positiva para HBsAg. La positividad para anti-VHC fue del 0.8%. Los factores de riesgo más importantes para infección por VHC fueron transfusiones antes de 1992 y para VHB tatuajes y más de 4 parejas sexuales. Únicamente una persona fue detectada por carga viral (5 X 10⁶ copias), genotipo 2b.

CONCLUSIONES: La prevalencia de VHC en nuestro hospital "personal de alto riesgo" fue menor que en la población mexicana (1.6%), no se detectaron casos de infección por VHB.