

P-01

ANÁLISIS DE 2 GENOMAS COMPLETOS DEL HBV DEL GENOTIPO E AISLADOS DE PACIENTES CON Y SIN INMUNIZACIÓN ACTIVA

Perazzo, P(1); Eguibar, N(1); Lezama, C(2); Fuat, K(3); Gentile, E(1); Castillo, A(1); Delfino, C(1); Mathet, V(1); Cuestas, ML(1); Oubiña, JR(1)

(1)Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM; UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. (2)Unidad 4 de Hepatología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina. (3)Department of Clinical Molecular Informative Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Kawasumi, Nagoya, Japan.

Introducción: En nuestro laboratorio, se documentó por 1ra. vez la circulación en Argentina de 2 cepas del HBV del genotipo E provenientes de 2 pacientes pediátricas hermanastras (M, inmunizada contra la hepatitis B al nacer, y K, sin inmunización específica previa), ambas cursando una hepatitis crónica y sin tratamiento antiviral.

Objetivo: Analizar el genoma completo de dichos aislamientos.

Materiales y Métodos: PCR y secuenciación nucleotídica del genoma viral.

Resultados: Se observaron las 4 características genéticas comunes a todas las cepas del genotipo E actualmente depositadas en el GenBank: a) una delección de 3 nucleótidos en la región 5' de del dominio pre-S1 de la proteína L HBsAg; b) el motivo LSWTVPLEW entre los residuos 3-11 de dicho dominio; c) el subtipo serológico ayw4; y d) la sustitución A3095G que genera la introducción adicional de un codón de iniciación de la traducción (M83) en el dominio pre-S1, dentro de la región (solapada) D del promotor de pre-S2. Entre los aislamientos del genotipo E, dicha región, se encuentra habitualmente flanqueada por una secuencia de Kozak 5'GGCATGCG3' que regula la eficiencia del inicio de la traducción, al contener G en la posición -3 y C en la posición +4. Sin embargo, se observó que los genomas de los aislamientos M y K poseen una G en la posición -3 pero una A en +4, lo cual podría afectar la traducción de la proteína M HBsAg. Ambas muestras (M y K) exhibieron dentro de la proteína L HBsAg las sustituciones Y195S y A264D, detectándose sólo en M la mutación Q177H. Se detectó la mutación R152I en el Core del aislamiento M. En la proteína X de los aislamientos M y K del HBV, se evidenció la sustitución W87R. Con respecto a la Polimerasa viral sólo se observó la sustitución rY221F en ambas muestras, asociada a la resistencia al adefovir. En la proteína S del HBV se evidenciaron las sustituciones T57I, S59N, L209V y R215L (epítipo para LTCD4+) en ambas muestras. En M se detectó mediante clonado molecular, la co-circulación de las variantes G145 y G145R (mutante de escape a los anticuerpos neutralizantes anti-HBs más frecuentemente documentada a nivel mundial) mientras que en K se observó la presencia de una población viral mixta con fenotipos D144 y D144A (otra variante de escape). Dado que el genotipo E es el que presenta el determinante "a" más divergente entre todos los descriptos, sería relevante estudiar la eficacia de las vacunas contra el HBV actualmente comercializadas (preparadas en occidente con HBsAg del genotipo A, subtipo adw) para proteger frente a la infección con genotipo E. Esta característica, junto a la emergencia de mutantes de escape S, ha promovido la reciente evaluación de dicha vacuna contra el HBV en países donde dicho genotipo prevalece.

Conclusión: Por lo expuesto, la caracterización del genoma completo de los 2 aislamientos del genotipo E del HBV en Argentina tiene importantes implicancias en la patogénesis, la epidemiología y la profilaxis contra la hepatitis B.

P-03

IMPACTO DE LAS MUTACIONES K130M V131I SOBRE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA EN HEPATOCITOS HUMANOS DE LA PROTEÍNA X DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B DE LOS SUBGENOTIPOS DE MAYOR PREVALENCIA EN LA REGIÓN

Elizalde, M(1); Campos, R(1); Barbini, L(1, 2)

(1)Cátedra de Virología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina (2)Cátedra Microbiología Clínica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina

Introducción: La proteína X del virus de la hepatitis B (HBV-X) se asocia a la patogenia de la infección crónica B. Las mutaciones BCP, características de la historia natural de la infección, afectan a HBV-X en los aminoácidos (aa) 130-131. Se desconoce el rol de las mismas sobre la actividad biológica de la proteína. Dado que ciertos subgenotipos (sgts, F1b y F4) resultan ser los más prevalentes en nuestra región, existe la necesidad de realizar una caracterización biológica de los mismos.

Objetivo: Estudiar el efecto de la presencia de distintas duplas de aminoácidos en 130-131 de HBV-X sobre su capacidad de inducir la apoptosis y/o la autofagia de hepatocitos humanos.

Metodología: Se estudiaron 3 líneas de hepatoma humano (HepG2, Hep3B, Huh-7) con expresión de HBV-X, sgts F1b y F4, wild type (wt, KV) y mutada (mt, MI). La viabilidad celular se cuantificó por tinción con Azul Tripán. La apoptosis se detectó por ladderinng de DNA y tinción con naranja de acridina-bromuro de etidio (NA-BE). Se estudió la expresión de proteínas regulatorias anti (Bcl-2, Bcl-X) y pro-apoptóticas (Bax) por Western Blot. La autofagia se analizó mediante la detección de vacuolas autofágicas por microscopía electrónica y conversión de LC3 por Western Blot.

Resultados: La expresión de HBV-X wt y mt (sgts F1b y F4) aumentó significativamente la mortalidad en las 3 líneas celulares. Se detectó fragmentación del DNA en las células transfectadas con las 2 HBV-X de ambos sgts. La tinción con NA-BE reveló una disminución en el porcentaje de células viables y un aumento en la cantidad de células apoptóticas (apoptosis temprana y tardía) para las 3 líneas celulares, que expresaban HBV-X wt y mt, de ambos sgts. El estudio de las proteínas regulatorias de la familia de Bcl-2 mostró una disminución en los niveles de expresión de Bax y un aumento en la expresión de Bcl-X en las células transfectadas con HBV-X wt y mt, de ambos sgts. La proteína anti-apoptótica Bcl-2 disminuyó su expresión en las células Hep3B y Huh-7 transfectadas con las HBV-X wt y mt, de ambos sgts. Sin embargo, en las HepG2 su expresión aumentó en las células que expresaban las dos formas de HBV-X del sgt F1b y disminuyó para las HBV-X del sgt F4. El estudio de la autofagia reveló que la expresión de las variantes de HBV-X induce la formación de vacuolas autofágicas y la disminución de los niveles de LC3-I, por formación de LC3-II, en las 3 líneas celulares.

Conclusiones: La expresión de distintas HBV-X induce la apoptosis de hepatocitos humanos y modula diferencialmente la expresión de las proteínas de la familia de Bcl-2. Ambas HBV-X también desencadenan la autofagia en los hepatocitos. Estos resultados describen los mecanismos moleculares mediante los cuales las variantes de HBV-X contribuyen a generar enfermedad en el hígado infectado. Además, aportan en la caracterización biológica del genotipo F, autóctono latinoamericano, responsable de la mayoría de las infecciones por HBV en nuestra región.

P-02

ALTA PREVALENCIA DEL GENOTIPO F1b EN LAS INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES DE INSTITUCIONES DE SALUD PÚBLICA DE MAR DEL PLATA

Torres, MC(1); D'Amico, C(2); Sindich, L(3); De Luca, A(3); Gonzalez, D(3); Blanco, M(3); Cuello, B(3); Fuks, S(3); Rojas, A(2); Civetta, E(3); Barbini, L(1)

(1)Cátedra de Microbiología Clínica. Departamento de Química, Fac Ciencias Exactas y Naturales, Univ Nacional Mar del Plata (2)Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias (3)Hospital Interzonal General de Agudos Dr. O. Alende. Argentina.

Introducción: El virus de la hepatitis B (HBV) se clasifica en diferentes genotipos (gts), los cuales presentan distinta distribución geográfica e influencia sobre el progreso de la enfermedad. El estudio molecular de los genomas virales permite conocer el estado epidemiológico actual en distintas localidades e inferir si las infecciones por determinados gts se encuentran en estado estacionario o en expansión.

Objetivo: Caracterizar genéticamente al HBV circulante en la ciudad de Mar del Plata.

Materiales y métodos: Se estudiaron 46 muestras (mtras) de pacientes infectados, consultantes en centros de salud de la ciudad y sin tratamiento antiviral. Se secuenciaron y analizaron filogenéticamente 2 regiones del genoma: gen S y la región entre el gen X, BCP y PC. Se realizó un análisis Bayesiano de coalescencia para estimar la dinámica poblacional y el ancestro común más cercano (tMRCA) del subgt más prevalente (F1b). Se analizó la presencia de mutaciones de relevancia clínica y su relación con la evolución de la infección.

Resultados: Del análisis filogenético del gen S, se obtuvo la siguiente prevalencia de gts: 80% F1b, 9% A2, 7% D3 y 2% D1. Una mtra resultó un recombinante F4/D2. El punto de recombinación se ubicaría en ORF-X. Un 28% se corresponde con casos de hepatitis crónica (7 F1b, 2 A2, 2 D3, 1 D1, 1 F4/D2). Mediante el análisis de coalescencia para el subgt F1b, se estimó que el tMRCA sería de aproximadamente 14,4 años, situando al nodo más ancestral en 1998 y que la mayoría de los eventos de diversificación habrían ocurrido a partir del 2000. Se encontraron mutaciones de importancia clínica en las mtras analizadas, entre ellas las sustituciones A1762T y G1764A en el BCP, asociadas a disminución en la expresión de HBeAg (20% gt F1b, 2% A2, 2% D1 y 2% D3). Seis de estas mtras se corresponden con casos crónicos, de los cuales 3 F1b presentan HBeAg (+), y los otros 3 (1 A2, 1 D1 y 1 D3) HBeAg (-). Una mtra gt D3 presentó la sustitución G1896A en el PC, resultante en un codón de stop, que confiere el fenotipo HBeAg (-). Un 13% (2 F1b, 3 D3 y 1 A2) presentó mutaciones en el inmunodeterminante "a" del HBsAg, asociadas a escape a la vacuna, correspondiendo el 66% de ellas a infecciones crónicas. En el dominio RT de la polimerasa se hallaron mutaciones en un 48% de las mtras (13 F1b, 4 A2, 3 D3, 1 D1 y 1 F4/D2), no asociadas a la resistencia a los antivirales.

Conclusiones: La alta prevalencia de gt F1b resulta característica de Mar del Plata. Los análisis filogenéticos y de coalescencia mostraron que este gt, autóctono de Latinoamérica, habría llegado a Mar del Plata por los procesos migratorios recientes, desplazando a los gt del "viejo mundo" (A y D), presentes desde antes en la ciudad, y sería el responsable de las nuevas infecciones por HBV a nivel local. Los virus circulantes en la ciudad también presentan mutaciones de relevancia clínica, a ser consideradas en las estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento del HBV en la ciudad.

P-04

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO MÉDICO SOBRE ENTIDADES CLÍNICAS RELACIONADAS CON LA HEPATITIS VIRAL B (HVB) Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD, EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (CABA) DE LA REPÚBLICA ARGENTINA

Di Palma, G(1); Daruich, J(1); Gonzalez Ballerga, E; Sorda, JA(1)

(1)Hospital de Clínicas "José de San Martín" UBA. Argentina.

Objetivo:

Estimar la proporción de factores de riesgo asociados a la transmisión de HVB conocidos por médicos en actividad y estudiantes del año final de la carrera de medicina.

Materiales y Métodos:

Estudio prospectivo, observacional y descriptivo desarrollado durante el período comprendido entre marzo de 2013 y febrero de 2014. Mediante una ficha de Registro de Datos, se indagó acerca de la asociación de 4 entidades clínicas relacionadas con la presencia del virus y 26 factores de riesgo asociados a la transmisión de la enfermedad, y el médico/ estudiante debió responder por SI, NO o NO SE, de acuerdo a si consideraba una relación entre los factores enumerados y la HVB. En caso de responder SI, debió jerarquizar el o los factores considerados en BAJO, INTERMEDIO o ALTO riesgo.

Resultados:

100 individuos cumplieron los criterios de inclusión y completaron correctamente el Registro de Datos (N=100). La edad promedio de los participantes fue de 30.18 (+/- 5.19). El 58% de los individuos fueron mujeres.

La población que cumplía los criterios de inclusión, estaba formada por 29 estudiantes y 71 médicos, de los cuales 66.2% (47) tenían especialidades clínicas (Medicina Interna 40.8%; Gastroenterología 21.2%; Pediatría 10.6%; Neumología 14.4%; y Cardiología 13%) y 33.8% (24) especialidades quirúrgicas (Traumatología 25%; Ginecología 29%; Anestesiología 12.6%; y Cirugía General 33.4%).

A su vez, la población médica, fue agrupada teniendo en cuenta los años de experiencia en el ejercicio de la profesión y, por otro lado, la cantidad de casos de HVB diagnosticados en el último año. El 66.2% de los médicos tenían menos de 5 años de ejercicio profesional, y más de la mitad (54.8%) no había diagnosticado ningún caso de la enfermedad en el último año.

Con respecto a los resultados, los médicos de ramas clínicas presentaron un 74.5% de respuestas correctas, mientras que los de rama quirúrgica 68.8% y los estudiantes 66.7% (p=0.5650). Cuando se analizó la jerarquización realizada se observó que presentaron menos del 50% de respuestas correctas.

Cuando se analizó el saber médico de acuerdo a los años de antigüedad en el ejercicio profesional y en base a la experiencia en el diagnóstico de la enfermedad, Se pudo ver que los médicos con 5 a 10 años de experiencia en el ejercicio de la profesión respondieron mejor que los médicos con más de 10 años de ejercicio y que los médicos menos experimentados (84.6% vs 74.2% vs 68.3% respect. p=0.01). Por último, no se hallaron diferencias significativas en los porcentajes de las respuestas correctas otorgadas por los médicos cuando se los agrupó según la cantidad de casos de HVB que habían diagnosticados en el último año (72.8% vs 72.4%)

Conclusiones:

Este es el primer estudio realizado en Argentina sobre el conocimiento de médicos y estudiantes con respecto a los factores de riesgo asociados a la transmisión de HVB y entidades clínicas relacionadas con la presencia del virus. Los resultados mostraron que existe un desconocimiento global sobre el tema, sobre todo cuando se evalúan aspectos que no están relacionados con la transmisión sexual y parenteral del virus. De esta manera, se busca concientizar a los profesionales de la salud como así también adoptar medidas gubernamentales -con impacto a nivel epidemiológico- y normas de educación universitarias ajustadas a la necesidad de la población.

PERFIL SEROLÓGICO DE HEPATITIS B EN UNA POBLACIÓN AMBULATORIA DE INMIGRANTES CHINOS

Gonzalez, F(1); Louzan, S(1); Ibañez, N(1); Boxer, M(1); Buzzurro, M(1); Guzman, S(1); Aranda, C(1)
(1)TCBa Laboratorio. Argentina.

Introducción. La hepatitis B es una enfermedad provocada por el virus de hepatitis B. Es endémico en todo el mundo, siendo China un país de alta endemicidad para infección crónica (HBsAg >8%)

Objetivo. Determinar la prevalencia de infección crónica en una población de ciudadanos nativos chinos atendidos en forma ambulatoria en un centro de la Ciudad de Buenos Aires.

Materiales y Métodos. Se estudiaron 475 muestras de individuos (52 % de sexo femenino) con edades comprendidas entre 4 y 78 años (mediana 30 años). El grupo de edad con más sujetos estudiados fue el de 21-30 años con el 45,9%. Se realizó detección de HBsAg, HBeT, aHBsAg por quimioluminiscencia (Advia Centaur, Siemens), HBe y AcHBe por método inmunofluorométrico (Vidas, Biomerieux) y carga viral (CV) por Ampliprep Cobas TaqMan (Roche). Las enzimas hepáticas se midieron por método cinético UV (Advia 1800, Siemens)

Resultados. La prevalencia global para HBsAg fue del 27,2% (132/475)

Pacientes HBsAg (+):

A 113/132 se les realizó TGO y TGP observándose valores anormales en 47 pacientes (41,6%). Se estudió HBe en 43/132 pacientes HBsAg+ encontrando que el 44,2% fue positivo para HBe (19/43). Dentro de estos, presentaron valores elevados de enzimas hepáticas 11/19 (57,9%) pacientes. Se realizó DNA viral a 10/19 pacientes HBe+ dando como resultado en todos los casos valores por arriba de 5 logs. Dentro de los 24 pacientes HBe-7 mostraron resultado s aumentados de las enzimas hepáticas. Con respecto al DNA viral en estos pacientes se realizaron 15 CV estando 14 en el rango de: 1,3 a 2,3 logs y solo una con valor de 5 logs.

Cuando se analizó por rango de edad la prevalencia de infección crónica solamente el grupo de 4 a 20 años mostró un valor menor con respecto a los otros grupos.

Pacientes HBsAg (-):

A 243/343 se les realizó TGO y TGP observándose valores anormales en 51 pacientes (21%).

Se analizó en 275 pacientes como se comportaba esta población en cuanto a su perfil serológico encontrando 155 (56,4%) con infección resuelta, 38 (13,8%) no infectados, 74 (26,9%) vacunados y 8 (3%) con Core + solamente.

Conclusiones. Dado los resultados encontrados es necesario realizar estudios de hepatitis B y tener en cuenta esta enfermedad en población inmigrante procedente de zonas con alta endemicidad, sobre todo considerando el alto número de mujeres en edad fértil. Los individuos estudiados menores de 20 años y nacidos en China muestran una menor prevalencia de HBsAg+ lo que indicaría que se habrían beneficiado de programas de vacunación y vigilancia serológica de mujeres embarazadas para administrar a los recién nacidos dosis de vacunas y gammaglobulina. Esto es necesario profundizarlo con un mayor número de pacientes

VACUNACIÓN PARA HEPATITIS B EN ADULTOS: RESULTADOS PRELIMINARES DE UNA ESTRATEGIA EN COMODORO RIVADAVIA, PATAGONIA, ARGENTINA

Marmol, LA(1, 2); Catalá, C(3); Torres, M(3); Moreira, M(3); Allevato, J(1); Barzola, S(1); García Dans, C(1); Ibañez Durán, M(1); Pêche, M(1); Rezzonico, L(1); Rios, B(1); Aballay Soteras, G(4); Vizcar, V(1); Sirotnsky, ME(1, 2)

(1)Hepatosur-Patagonia- Argentina (2)Centro de Estudios Digestivos-Comodoro Rivadavia-Chubut-Argentina (3)Subsecretaría Salud-Municipalidad de Comodoro Rivadavia-Chubut-Argentina (4)Hospital Argerich-Buenos Aires-Argentina

Introducción. A pesar de existir una vacuna eficaz, la infección por HBV es causa de alta morbimortalidad en todo el mundo. Si bien Argentina se considera un país con endemicidad baja (incidencia < 2%) es una de las causas principales de Falla Hepática Aguda. Su transmisión se produce por vía sexual, parenteral y vertical. Entre el 6 al 10% de infectados evolucionan a formas crónicas, con el riesgo de desarrollar cirrosis y Hepatocarcinoma.

Siguiendo los lineamientos de la OMS, Argentina incorpora la vacunación en forma progresiva a toda la población, hasta llegar a la Vacunación Universal (2014).

Objetivo. Inmunizar al 100% de la población de Comodoro Rivadavia, mayores de 20 años y menores con esquemas incompletos. Población objetivo 116501 según censo 2010.

Metodología. Con la estrategia de trabajo en red, desde la Subsecretaría de Salud de la Municipalidad de Comodoro Rivadavia, se articuló a partir del año 2013, la convocatoria a Sociedades Científicas (HEPATOSUR), Ejército Argentino, Empresas Petroleras, medios de comunicación. Asimismo, a fin de reasegurar las dosis suficientes de vacunas para virus HBV se gestionó dicha provisión con el Ministerio de Salud de la Provincia del Chubut y el Ministerio de Salud de la Nación. Se confeccionó una planilla de registro único de población a vacunar con la inclusión del DNI, teléfono y correo electrónico.

En año 2013 se incluye como requisito obligatorio para sacar o renovar la Libreta Sanitaria la obligatoriedad de vacunación para virus B.

Los grupos que deben tener Libreta Sanitaria son por ejemplo: prostitutas, remises, transporte público, gimnasios, peloteros, kioscos, panaderías, etc. La renovación de dicho carnet según el grupo se realiza entre 3 meses y un año.

En 2014 se aprueba la Ordenanza Municipal que incorpora como requisito para la emisión o renovación de la Licencia de Conducir, la vacunación para Hepatitis B, cuya renovación es cada 5 años.

Se generaron diferentes dispositivos de vacunación en ámbitos públicos de concurrencia masiva y privados, usando tráiler Sanitario del Ejército Argentino con personal de la Municipalidad de Comodoro Rivadavia.

Se articuló con Operadoras Petroleras para vacunación del total del personal, siendo las mismas las responsables de completar e informar el esquema completo de tres dosis en tiempo y forma, a las autoridades de la Subsecretaría de Salud de la Municipalidad.

Cada acción fue difundida a través de Medios de Comunicación locales, provinciales y nacionales.

Actualmente se está implementando una página en Internet con total acceso para la población, a fin de acceder a su certificado de vacunación completa para cualquier otro trámite que necesiten.

Resultados parciales. En un período de 18 meses (septiembre 2013 a febrero 2015) se colocaron en la Ciudad de Comodoro Rivadavia 52116 dosis de vacunas para Hepatitis B en adultos mayores de 20 años y sin límite de edad. No se logró registros de centros de vacunación provinciales a fin de un adecuado control de 2° y 3° dosis.

1° dosis 35191

2° dosis 12337

3° dosis 4588

Conclusiones. Es relevante establecer estrategias de vacunación para poder alcanzar la vacunación universal. Los pilares responsables del éxito de esta campaña, que podrían también funcionar en otras ciudades/regiones, fueron: educación e información a toda la población, gestión, articulación de los diferentes sectores involucrados y sustentabilidad de la estrategia por medio de la implementación de requisito obligatorio en la Libreta Sanitaria y Licencia de Conducir.

HEPATITIS B EN NEONATOS. IMPLICANCIA DEL ANTIGENO DE SUPERFICIE REACTIVO

Cabassi, MV(1); Girard Bosch, MC(1)

(1)Sala Inmunoserología, Laboratorio Central. HIAEP Sor María Ludovica. Argentina.

Introducción: La detección confiable del antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la Hepatitis B (VHB) en neonatos resulta de vital importancia frente a la sospecha de infección congénita por VHB en el marco de un embarazo no controlado, particularmente para los recién nacidos de madre HIV seropositiva.

El HBsAg es utilizado como marcador diagnóstico de infección en curso y es, al mismo tiempo el componente del virión a partir del cual se desarrolló la vacuna (incorporada al Calendario Nacional en el año 2000 para todos los recién nacidos).

El estudio presentado surge de la necesidad de revisar la interpretación de la reactividad del HBsAg como consecuencia del cambio de metodología empleada para su detección.

Objetivos: Analizar e interpretar la reactividad del HBsAg según dos métodos automatizados de detección utilizados en el laboratorio: ELISA en micropartículas (MEIA) y quimioluminiscencia en micropartículas (CMIA).

Materiales y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo y observacional sobre un total de 326 muestras de pacientes menores de un mes con solicitud de determinación de HBsAg y anticuerpos anti Core totales (AntiHBe).

128/326 habían sido procesadas mediante el equipo AXSYM® (Enzimoinmunoensayo de Micropartículas) y 198/326 mediante ARCHITECT® (Quimioluminiscencia).

Se consideraron Reactivos aquellos HBsAg con resultados repetidamente positivos en 2 de 3 determinaciones. Los casos que presentaron un primer resultado positivo que luego resultó negativo en 2 de 3 determinaciones, se consideraron Falsos Positivos.

Resultados: (ver Tabla 1: Resultados)

Conclusiones: La mayoría de las muestras analizadas por ambos métodos presentó un resultado no reactivo concordante entre HBsAg y AntiHBe. Para las dos metodologías, existió alrededor de un 2% de muestras con HBsAg positivo y AntiHBe negativo, lo que puede atribuirse a la detección de antígeno vacunal. En cuanto a los falsos positivos, pudo observarse un porcentaje mayor cuando se utilizó el método de quimioluminiscencia.

Tabla 1: Resultados

	Muestras procesadas por AXSYM	Muestras procesadas por ARCHITECT
HBsAg No reactivo	94 (73,4%)	168 (84,8%)
AntiHBe No reactivo		
HBsAg Reactivo	-	1 (0,5%)
AntiHBe Reactivo		
HBsAg Reactivo	3 (2,3%)	4 (2,0%)
AntiHBe No reactivo		
HBsAg Falso Positivo	3 (2,3%)	15 (7,5%)
AntiHBe No reactivo		
Total de Muestras no definidas por Material Insuficiente	28 (21,9%)	10 (5%)

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE ANTIVIRAL EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE HEPATITIS C: PAPEL DEL INF-γ, LOS LINFOCITOS T CITOTÓXICOS Y LOS LINFOCITOS T HELPER1

Rios, D(1); De Matteo, E(2); Caldirola, MS(3); Casciato, P(4); Galdame, O(4); Bandi, J(4); Bezrodnik, L(3); Gaillard, MI(3); Mullen, E(5); Valva, P(1); Preciado, MV(1)

(1)Laboratorio de Biología Molecular, División Patología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (2)División Patología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (3)Servicio de Inmunología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (4)Servicio de Hepatología, Hospital Italiano de Buenos Aires (5)Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Introducción. En general, en las infecciones virales se induce la activación de Linfocitos T citotóxicos (LTc) y la diferenciación de los Linfocitos T CD4+ en un perfil principalmente Th1 como parte de la inmunidad adaptativa, mecanismo tendiente a controlar la infección. En la infección crónica por el virus de Hepatitis C (HCV) tanto el virus como el sistema inmune están involucrados en la patogenia y se postula que el INF-γ participaría en la generación del daño.

Objetivo. Evaluar los niveles intrahepáticos de INF-γ, detectar y cuantificar LTc y Linfocitos T helper1 (LTh1) tanto en hígado como en sangre periférica para dilucidar su papel en la patogenia de la enfermedad.

Métodos. Se incluyeron 22 pacientes adultos con infección crónica por HCV. En biopsias hepáticas en fresco se determinó la expresión del ARNm de INF-γ por RT-qPCR. En biopsias fijadas en formol e incluidas en parafina se cuantificaron los LTc (CD8+) y LTh1 (Tbet+) por inmunohistoquímica. En sangre periférica (SP) se determinó la frecuencia de LTc (CD3+CD8+) y LTh1 (CD4+INF-γ+) por citometría de flujo tanto en pacientes HCV como en controles no infectados. Los resultados se compararon entre sí y se evaluó su asociación con el daño hepático.

Resultados. Los niveles de ARNm de INF-γ intrahepático se asociaron a mayor severidad de la hepatitis (p=0,02, t Student). En el infiltrado portal/periportal se observó un predominio de los LTCD8+ [mediana: 0,57 (0,35-0,81)], mientras que los LTbet+ representaron una población minoritaria [mediana: 0,03 (0-0,06)]. La presencia de estas poblaciones no mostró correlación con la expresión de INF-γ ni se asociaron a la severidad del daño. En SP la frecuencia de LTc y la de LTh1 no mostraron diferencias entre pacientes HCV+ y controles, ni se asociaron a patrones de daño histológico. Tampoco se observó correlación de la frecuencia de LTc y de LTh1 entre hígado y SP. Los niveles de carga viral no mostraron correlación con las poblaciones linfocitarias estudiadas.

Conclusión. Si bien los LTc y LTh1 están presentes en el infiltrado inflamatorio de los casos estudiados, estos no muestran una clara influencia en la generación del daño hepático. Dado que los niveles de INF-γ no se relacionan con el número de células productoras evaluadas; una exacerbada activación celular o el aporte de otro tipo celular explicarían su asociación con la severidad del daño. La ausencia de diferencias entre pacientes HCV+ y controles en las poblaciones linfocitarias evaluadas en SP denota que se trataría de un proceso inflamatorio localizado.

EFFECTO DE LA PROTEÍNA CORE DEL VIRUS HEPATITIS C (HCV) SOBRE LA REGULACIÓN DE LA APOPTOSIS, LA PROLIFERACIÓN Y LA INMORTALIZACIÓN CELULAR

Eguibar, N(1); Perazzo, P(1); Gentile, E(1); Castillo, A(1); Delfino, C(1); Mathet, V(1); Cuestas, ML(1); Oubiña, JR(1)

(1)Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

Introducción: El HCV ha sido clasificado en 7 genotipos y múltiples subtipos según el porcentaje de identidad nucleotídica. Se desconoce si la infección por el subtipo 2c tiene un curso evolutivo diferente a la de los más estudiados 1a, 1b (los más prevalentes a nivel mundial) y 4. El subtipo 2c ha sido detectado principalmente en algunos países de Europa y África y en algunos de América incluyendo Argentina. Su prevalencia es significativa en algunas provincias del país, tales como Córdoba y Buenos Aires.

Dentro de la región codificante del genoma viral, el gen core contiene la secuencia más conservada entre los diferentes aislamientos y genotipos del HCV, lo que sugiere una importante función biológica. Se han documentado diversas actividades funcionales de dicha proteína viral, incluyendo la encapsulación del RNA viral, la regulación de promotores celulares, las interacciones con proteínas celulares, la promoción del crecimiento celular e inmortalización, la inducción del hepatocarcinoma celular en ratones transgénicos, un rol inmuno-regulatorio y un controvertido –y aún no definitivamente establecido– papel regulador de la apoptosis.

Objetivo: Estudiar comparativamente los efectos de la expresión de la proteína Core de los subtipos 1b y 2c del HCV sobre los niveles de expresión de diversas proteínas involucradas en la apoptosis, proliferación celular e inmortalización.

Materiales y Métodos: Se expresó transitoriamente y en modo independiente la proteína Core de ambos subtipos en células Huh7 y se analizó mediante Western blot con anticuerpos específicos el efecto de la misma sobre las proteínas tanquira (activadora de la telomerasa), cIAP1 y cIAP2 (inhibidoras de la apoptosis), procaspasa 3 (ejecutora apoptótica), ganquirina (reguladora anti-apoptótica del ciclo celular) y c-Myc. El análisis estadístico se realizó usando el test t de Student.

Resultados: A las 48 h de expresión transitoria de la proteína Core de los genotipos 1b o 2c del HCV se produjo una disminución significativa ($p < 0,05$) de la expresión de tanquira ($0,5 \pm 0,1$ y $0,3 \pm 0,1$, respectivamente), cIAP1 ($0,5 \pm 0,04$ y $0,7 \pm 0,1$, respectivamente) y procaspasa 3 ($0,7 \pm 0,05$ y $0,2 \pm 0,03$, respectivamente) pero solamente el subtipo 2c indujo una disminución significativa de ganquirina ($0,6 \pm 0,2$). No se observaron efectos estadísticamente significativos sobre la expresión de cIAP2 y c-Myc. El valor de los controles se designó arbitrariamente como 1.

Conclusiones: La expresión transitoria de los subtipos 1b y 2c de la proteína Core del HCV desempeña in vitro un rol proapoptótico, lo que podría tener importantes implicancias en la patogénesis de la infección natural por HCV. En el modelo experimental utilizado, dicho efecto fue –en algunos casos– genotipo-dependiente, dado que –en general– el mismo fue observado sobre las proteínas regulatorias / efectoras de la apoptosis / inmortalización celular más acentuadamente en las células que expresaron Core del subtipo 2c.

P-11

EVALUACIÓN DEL CONOCIMIENTO MÉDICO SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Barbieri, C(1); González Ballerga, E(1); Sordá, JA(1); Daruich, J(1)

(1)Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Objetivo: Estimar el conocimiento de los médicos en actividad y estudiantes del último año de la carrera de medicina de los factores de riesgo asociados a la transmisión de HCV. **Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, descriptivo, enmarcado en los términos establecidos para la realización de "encuesta poblacional sobre hechos acontecidos". La encuesta fue desarrollada durante el período comprendido entre marzo de 2013 y febrero de 2014, en un Hospital de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Para la colección de los datos fue diseñado un cuestionario de carácter anónimo conteniendo 33 preguntas basadas sobre la solicitud del HCV en diferentes poblaciones de riesgo y entidades clínicas asociadas. Las respuestas posibles eran SI, NO y NO SABE/NO CONTESTA. Si la respuesta fuera afirmativa, los participantes debían indicar la fuerza de dicha asociación como alto, medio o bajo. **Resultados:** Se analizaron 106 participantes, de los cuales 73 (68.9%) fueron médicos y 33 (31.1%) estudiantes. Las especialidades participantes fueron clínica médica, gastroenterología, cardiología, pediatría, tocoginecología, neumonología, anestesiología, traumatología, terapia intensiva, medicina familiar y urología. En el total de las preguntas encuestadas, el grupo de médicos contestó correctamente en el 31.3%, mientras que en el grupo estudiantes lo hicieron en el 29.8%. En el grupo médicos sólo en siete situaciones de las 33 encuestadas la proporción de respuestas correctas superó el 50%. Similar hallazgo fue observado en el grupo estudiantes. De las 33 preguntas sobre los factores de riesgo en solo una de ellas el grupo médicos contestó en el 75 % correctamente, mientras que los estudiantes lo hicieron en dos. **Conclusiones:** Este es el primer estudio realizado en Argentina sobre el conocimiento de médicos y estudiantes con respecto a los factores de riesgo asociados a la transmisión del HCV y entidades clínicas relacionadas con la presencia del virus. Las conclusiones iniciales indicarían que los médicos y estudiantes avanzados de medicina desconocen los factores de riesgo del transmisión del HCV así como las entidades clínicas que padecen la infección. Esto probablemente trae aparejado una menor solicitud de marcadores del HCV impactando negativamente con la tasa de diagnóstico en nuestro medio.

P-10

¿LA PREVALENCIA DE FIBROSIS SEVERA Y DE CIRROSIS ESTÁN AUMENTANDO EN LA HEPATITIS C? ESTUDIO DE 344 BIOPSIAS HEPÁTICAS EN UN PERIODO DE 12 AÑOS

Zulatto, C(1); Alonso, MS(1); Perna, L(2); Berarducci, P(2); Lagues, C(3); Wilmer, A(1); Villacis Navarrete, B(1); Alvarez, E(3); Fassio, E(1)

(1)Sección Hepatología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina (2) Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, El Palomar, Argentina (3) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, El Palomar, Argentina

Recientemente se ha observado un aumento en la incidencia de hepatocarcinoma y complicaciones de cirrosis asociadas a hepatitis crónica C (HepCr C) y se postula que se debe a la mayor duración de la enfermedad en una población infectada hace 3-4 décadas. El objetivo primario de este estudio fue analizar si existen cambios en las prevalencias de fibrosis severa (FS) y de cirrosis en biopsias hepáticas efectuadas en un lapso de 12 años y el secundario, investigar variables que pudieran asociarse a dichos estadios. **Pacientes y métodos:** se evaluaron los resultados de 344 biopsias hepáticas (BH) consecutivas en pacientes con HepCr C, HBsAg (-), efectuadas en el período 2003-2014. Las muestras fueron tomadas con aguja Hepafix[®], 1 ó 2 pases para asegurar un espécimen ≥ 25 mm. La actividad inflamatoria y fibrosis fueron evaluados de acuerdo a Ishak y METAVIR. Se consideró como FS a los estadios F3 y F4 de METAVIR. La edad de los pacientes fue de 45 ± 11 años, sexo masculino en 181, alcoholismo crónico en 38%, anti-HBc (+) en 21%, anti-HIV (+) en 29%, carga viral 5.85 ± 0.8 log. UI/ml, genotipos 1, 2, 3 y 4 en 78, 6, 13 y 3%, respectivamente. Se analizó la asociación de cirrosis y FS con las variables: año de la BH, sexo, edad, alcoholismo, anti-HBc, anti-HIV, autoanticuerpos, carga viral y genotipo de HCV, bilirrubina, AST, ALT, albúmina, gama globulina, protrombina, plaquetas, grado A de METAVIR y esteatosis en la BH; utilizando test de chi cuadrado en el estudio de las variables cualitativas y la prueba T en el de las cuantitativas. Luego, se introdujeron las variables en un modelo de regresión. **Resultados:** los porcentajes de cirrosis y de FS fueron de 20 y 33%, respectivamente, sin cambios significativos en el período de 12 años analizado. No se observaron cambios en la edad de los pacientes en relación al año de la BH. En el análisis univariado, las variables que se asociaron en forma significativa con cirrosis fueron la edad, anti-HBc, bilirrubina, AST, ALT, albúmina, gama globulina, protrombina, plaquetas y grado A de METAVIR, mientras que alcoholismo mostró una tendencia ($p=0.07$, OR 1.65, IC 95%, 0.96-2.85). En el modelo de regresión, las variables que persistieron como significativas son protrombina, plaquetas y grado A de METAVIR. En la evaluación de FS, las variables asociadas significativamente en el análisis univariado fueron las mismas que con cirrosis pero incluyendo alcoholismo (OR 1.96, IC95, 1.2-3.2). En cambio, las que persistieron en el modelo de regresión fueron edad y alcoholismo. **Conclusiones:** 1. En esta serie grande de BH, no se observó un aumento en la prevalencia de cirrosis en un lapso de 12 años. No se puede descartar que haya habido un aumento en la proporción de pacientes que se presentan con cirrosis descompensada y no son evaluados con BH. 2. No se encontró asociación entre cirrosis/FS y factores virológicos del HCV o coinfección con HIV, sí con edad, alcoholismo crónico y actividad inflamatoria.

P-12

HEPATITIS C AGUDA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PREDICTORES DE EVOLUCIÓN A LA CRONICIDAD

Dierchwolf, M(1); Marciano, S(2); Mauro, E(2); Rezzonico, L(3); Anders, M(4); Chiodi, D(5); Tanno, F(6); Shulman, C(7); Plaza, PM(8); Tadey, L(9); Schroder, T(1); Fainboim, H(1)

(1)Hepatopatías Infecciosas, Hospital F.J. Muñoz, Buenos Aires, Argentina (2)Sección de Hepatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. (3)Hepatología. Hospital de la Asociación Médica Dr Felipe Glasman, Bahía Blanca, Buenos Aires. (4)Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. (5)Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR, Montevideo, Uruguay. (6)Servicio de Hepatología y Gastroenterología. Hospital Provincial del Centenario de Rosario, Argentina. (7)Hepatología. Hospital Tornú, Buenos Aires, Argentina. (8)Gastroenterología y Hepatología. Salta capital, Argentina. (9)Unidad de Virología, Hospital F.J. Muñoz, Buenos Aires, Argentina

Introducción

La hepatitis C aguda (HCA) es una entidad de diagnóstico infrecuente, no han sido reportadas series en nuestro medio.

Objetivos

Describir las características clínicas, bioquímicas, serológicas, virológicas, vías de transmisión y evolución de una serie de pacientes con diagnóstico de HCA.

Pacientes y Métodos

El diagnóstico de HCA se definió por seroconversión del anti-HCV y/o detección del HCV-RNA en el contexto de un síndrome clínico-bioquímico de hepatitis aguda en ausencia de otra causa.

Resultados

Se incluyeron 49 pacientes de ocho unidades de Hepatología de Argentina y Uruguay entre los años 2002-2015. El 61% (n=30) fueron de sexo femenino; edad media 47 ± 12 años. Vía de transmisión: nosocomial 51%, sexual (pareja HCV +) 20%, ocupacional 9%, otras 20%. El 16% (n=8) de los pacientes eran HIV+ (mediana de CD4+ 383, RIC151-766). El diagnóstico se realizó por seroconversión de anti-HCV en el 35% (n=17) y por detección de HCV-RNA en el 65% (n=32). La seroconversión ocurrió con una mediana de 13 (RIC 4-37) días luego del inicio del cuadro. En 8% (n=4) el primer anti-HCV (-) fue hallado tras el inicio del síndrome de hepatitis aguda con una mediana de 11 (RIC 9-33) días. En 14% (n=7) se detectaron PCR negativas intermitentes en los 3 (RIC 1-3.5) meses luego del inicio del cuadro y en 20% (n=10) variaciones en cargas virales >1 log. La distribución de genotipos (n=38) fue: 1 en 71% (n=27), (1a 39%), 2 en 18% (n=7), 3 en 11% (n=4). La presentación fue asintomática en 18% (n=9), ictericia en 74% (n=36), otra en 8% (n=4). Tres pacientes cursaron con hepatitis aguda grave y un paciente con hepatitis fulminante que requirió trasplante hepático. De los 36 pacientes con un seguimiento >3 meses, 20 no fueron tratados; de éstos, el 45% (n=9) tuvieron resolución espontánea, precozmente en 6 casos (mediana 3, RIC 2-4 meses) y tardamente en tres casos (HCV RNA + al sexto mes del inicio del cuadro) con una (mediana 9, RIC 8-18 meses). El 55% (n=11) restante evolucionaron a la cronicidad, presentando HCV-RNA persistentemente (+) luego del sexto mes con un seguimiento de 2 (RIC 1-4.5) años. Al comparar ambos grupos, las variables asociadas a la resolución espontánea fueron los valores de TGO y TGP (15 vs 39 veces el LSVN; $p=0.009$ y 20 vs 47 veces el LSVN; $p=0.03$ respectivamente). Se realizó tratamiento en 16 pacientes (n=15 con biterapia, durante 27 ± 13 semanas), el cual se inició antes del cuarto mes en 43.8% (n=7) con RVS del 100%, y en 56.2% (n=9) luego del sexto mes, con RVS del 44.4% ($p=0.034$).

Conclusiones

Esta serie de HCA es la más amplia reportada en nuestro medio. La vía de transmisión más frecuente fue nosocomial. Se observó una evolución grave y/o fulminante en el 8% de los casos. La resolución espontánea se asoció a los niveles iniciales de transaminasas. El éxito del tratamiento antiviral fue significativamente mayor al iniciarse antes del cuarto mes de evolución.

EVALUACIÓN DE FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 3 TRATADOS CON PEGINTERFERÓN Y RIBAVIRINA

Marciano, S(1, 2); Borzi, S(3); Dirchwolf, M(4); Ridruejo, E(2, 5); Mendizabal, M(5); Bessone, F(6); Sirotnsky, M(7); Giunta, D(8); Olivera, P(9); Trinks, J(10); Galdame, O(1); Silva, M(5); Fainboim, H(4); Gadano, A(1)
(1)Sección Hepatología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina (2)Sección Hepatología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC", Buenos Aires, Argentina. (3)Sección Hepatología, Hospital R. Rossi, La Plata, Buenos Aires, Argentina (4)Unidad de Enfermedades Hepáticas Infecciosas, Hospital F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina. (5)Unidad de Hepatología y Trasplante de Hígado, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina (6)Unidad de Hepatología, Sanatorio del Parque, Rosario, Santa Fe, Argentina (7)Grupo HEPATOSUR, Patagonia, Argentina (8)Unidad de Investigación Clínica, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina (9)Servicio de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC", Buenos Aires, Argentina (10)Instituto de Ciencias Básicas y Experimentales, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Introducción: El tratamiento de los pacientes con hepatitis C genotipo 3 continúa siendo dificultoso en nuestro medio.

Objetivo: Evaluar factores pre-tratamiento asociados a respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con hepatitis C genotipo 3 tratados con peginterferón y ribavirina (RBV). **Materiales y Métodos:** Se incluyeron retrospectivamente pacientes mono-infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 3 que recibieron su primer tratamiento con peginterferón y RBV. **Criterios de exclusión:** otras hepatopatías asociadas, consumo excesivo de alcohol, raza afro-americana o asiática. Las siguientes variables fueron recolectadas y comparadas entre los pacientes que lograron RVS y los que no: edad, sexo, grado de fibrosis (fibrosis avanzada: METAVIR F3-F4), diabetes, índice de masa corporal, esteatosis, polimorfismo INFL3, carga viral pre-tratamiento, tipo de peginterferón y dosis de RBV utilizados, y adherencia. **Resultados:** Se incluyeron 107 pacientes tratados entre junio de 2004 y marzo de 2013. La media de tratamiento fue de 25,1 ($\pm$ 1,8) semanas. El 58% (62/107) de los pacientes lograron RVS, el 42% (45/107) presentaron falla terapéutica. En el análisis multivariado, una carga viral pre-tratamiento $\geq$ 600.000 UI/mL (OR 0,375 ;IC 95%: 0,153-0,919; $p=0,032$) y fibrosis avanzada (OR 0,278;IC 95%: 0,113-0,684; $p=0,005$) se asociaron con una baja tasa de RVS. En pacientes con carga viral pre-tratamiento $\geq$ 600.000 UI/mL y fibrosis avanzada, la tasa de RVS fue del 29% (IC 95%: 13,1-45,2). En pacientes con carga viral pre-tratamiento $<$ 600.000 UI/mL y fibrosis leve a moderada, la tasa de RVS fue del 81% (IC 95%: 68,8-93,4).

Conclusión: En pacientes infectados con el VHC genotipo 3 tratados con peginterferon y RBV, la presencia de fibrosis avanzada y alta carga viral pre-tratamiento se asocian a una tasa de RVS muy baja. Estos pacientes son quienes más se beneficiarían de tratamientos con antivirales de acción directa.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON PEG-INTERFERON MÁS RIBAVIRINA MÁS BOCEPREVIR EN PACIENTES DE LA VIDA REAL

Gualano, G(1); Ameigeiras, B(2); Belloni, R(3); Orozco, F(4); Libaak, N(5); Brodersen, C(6); Poncino, D(7); Anders, M(4); Isla, R(8); Martínez Artola, Y(7); García, D(7); Fassio, E(1)
(1)Hospital Nacional Prof. A. Posadas, El Palomar, Argentina (2)Hospital de Gral de Agudos Dr J. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina (3)Hospital Interzonal de Agudos Gral J. de San Martín, La Plata, Argentina (4)Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina (5)Hospital Gral de Agudos Donación F. Santojanni, Buenos Aires, Argentina (6)Hospital Gral de Agudos Dr C. Durand, Buenos Aires, Argentina (7)Hospital Gral de Agudos Dr J. Méndez, Buenos Aires, Argentina (8) Hospital Gral de Agudos Dr P. Piñero, Buenos Aires, Argentina

La triple terapia con boceprevir (BCV) o telaprevir en pacientes infectados con HCV genotipo 1 alcanzó una respuesta virológica sostenida (RVS) de aprox. 70% en los estudios de registro, que incluyeron pacientes muy seleccionados, usualmente con fibrosis leve. En la vida real, la eficacia podría ser menor, ya sea por menor respuesta virológica o por mayor porcentaje de eventos adversos (EA) o intolerancia en pacientes con fibrosis más avanzada o cirrosis. El objetivo de este estudio observacional, multicéntrico, fue describir la eficacia y seguridad del tratamiento con PEG-IFN + ribavirina (RBV) + BCV en pacientes no seleccionados de la práctica habitual. **Pacientes y métodos:** se analizaron 2 grupos de pacientes, de acuerdo a si habían recibido (experimentados) o no (naïve) tratamiento previo. Todos fueron tratados con PEG-IFN alfa-2a 180 ó 2b 120 µg/semana + RBV ajustada a peso + BCV 2.400 mg/d. Se evaluaron variables del huésped (edad, sexo, alcoholismo, subtipo y carga viral, grado de fibrosis, plaquetas, AST, ALT, pruebas de función hepática y se analizó su asociación con RVS, utilizando test de chi cuadrado en las variables categóricas y prueba de t en las cuantitativas. Se recopilaron datos sobre la cinética viral intra tratamiento y EA, siguiendo lineamientos internacionales para el manejo de los EA o suspender la terapia ante la no respuesta. Se evaluaron 56 pacientes naïve, edad 50 $\pm$ 10 años, 30 de sexo masculino, carga viral (CV) basal 6 $\pm$ 1 log, con fibrosis F3 + F4 en 39 (70%) y cirrosis en 24 (43%). La CV en la semana (sem) 4 descendió $\geq$ 1 log en 39 pacientes (67%), fue no detectable en 35 (62%) en la sem 8. Debido a intolerancia o EA, 5 pacientes (9%) suspendieron tratamiento antes de la sem 12; en otros 11, se suspendió en sem 12 ó 24 por no respuesta. Obtuvieron una respuesta de fin de tratamiento 32(57%). La RVS se alcanzó en 24 de 47 (51%) pacientes que ya tienen control de CV post tratamiento y se asoció en forma significativa a subtipo (mayor en 1a y en 1b que en 1, $p=0,03$), a ausencia de cirrosis (61 versus 31% en cirrosis, $p=0,04$), a plaquetas y AST. Los EA más frecuentes fueron Hb $<$ 10g/dl en 29 (52%), plaquetas $<$ 50000 en 7(12,5%), depresión, disgeusia y rash en 25, 21y 11%, respectivamente. 39 pacientes eran experimentados, edad 50 $\pm$ 10 años, 51% de sexo masculino, CV basal 6,45 $\pm$ 0,5 log, fibrosis F3 + F4 en 22 (56%), cirrosis en 13 (33%), 22 eran respondedores nulos (56%). La CV descendió $\geq$ 1 log en la sem 4 en 22 (56%), fue no detectable en 25 pacientes (64%) en sem 8, y en 23 (54%) en la sem 24. Realizaron tratamiento por 48 sem 17(44%), el resto suspendió debido a no respuesta, intolerancia o EA. Entre los EA, se destacan Hb $<$ 10g/dl en 54%, depresión, disgeusia y rash en 33, 30 y 18% respectivamente. Obtuvieron una respuesta de fin de tratamiento 16 (41%). Entre los 30 pacientes que ya tienen CV post tratamiento, sólo 7 tuvieron una RSV (23%). En conclusión, la mayor proporción de pacientes con fibrosis severa/cirrosis en la práctica de la vida real se traduce en una significativa menor tasa de RVS (51% en pacientes naïve y 23% en experimentados) que en los estudios de registro.

EFFECTO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA CORE DEL VIRUS HEPATITIS C (HCV) EN EL DESARROLLO DE INSULINO-RESISTENCIA

Perazzo, P(1); Eguibar, N(1); Castillo, A(1); Delfino, C(1); Gentile, E(1); Mathet, V(1); Cuestas, ML(1); Oubiña, JR(1)
(1)Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

Introducción: La proteína Core del virus hepatitis C (HCV) es un componente de la nucleocápside y cumple un papel importante en la patogénesis viral. Numerosos estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que la infección crónica con HCV estaría asociada a insulino-resistencia y por ende, al desarrollo de diabetes tipo 2. Dichos efectos fueron observados fundamentalmente con la proteína Core del genotipo 1b del HCV. Cabe destacar que la intolerancia a la glucosa posee un efecto negativo respecto a la tasa de respuesta virológica sostenida a los antivirales empleados en la terapéutica actual de los pacientes con hepatitis C crónica, constituyendo además un factor de riesgo para el desarrollo del hepatocarcinoma celular. La circulación del genotipo 2c en nuestro país es de especial relevancia ya que desde el punto de vista patogénico se ignora si éste se asocia a un comportamiento biológico diferente respecto al de los genotipos 1a y 1b –los más prevalentes a nivel mundial– dada la significativa distancia filogenética entre ambos.

Objetivo: Analizar y comparar el efecto de la expresión de la proteína Core de los genotipos 1b y 2c del HCV en el desarrollo de insulino-resistencia.

Materiales y Métodos: Se utilizó un modelo de expresión transitoria de la proteína Core (genotipos 1b y 2c) en células Huh7. Transcurridas 48 h post-transfección, se evaluaron los niveles de expresión de IRS (insulin receptor substrate)-1 e IRS-2 mediante Western blot. Cabe destacar que IRS-1 e IRS-2 regulan la vía de expresión en la superficie hepatocitaria del transportador 4 de glucosa (Glut-4), imprescindible para captar la glucosa circulante. En otros términos, IRS-1 e IRS-2 regulan la glucemia e insulimemia. El análisis estadístico se realizó usando el test t de Student.

Resultados: La expresión transitoria de las proteínas Core de los genotipos 1b y 2c del HCV durante 48 h en células Huh7 produjo una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los niveles de expresión de las proteínas IRS-1 ($0,6 \pm 0,05$ y $0,4 \pm 0,04$, respectivamente) e IRS-2 ($0,5 \pm 0,05$ y $0,4 \pm 0,1$, respectivamente). El valor de la expresión de los controles se designó arbitrariamente como 1.

Conclusiones: Estos resultados aportan las primeras evidencias del rol de la proteína Core del genotipo 2c en el desarrollo de insulino-resistencia. Futuros estudios deberán llevarse a cabo con el objetivo de evaluar si la disminución de la expresión de IRS-1 y -2 son atribuibles a un eventual efecto de represión transcripcional sobre sus respectivos promotores o a una (ya postulada) degradación proteica en el proteasoma.

DISTRIBUCION DE GENOTIPOS Y SUBTIPOS DE HEPATITIS C EN BUENOS AIRES Y SU RELACION CON FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

Fainboim, H(1); Dirchwolf, M(1); Deluchi, G(2); Gimenez, J(1); Di Pietro, L(1); Mammana, L(2) (1)Unidad 4, F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina (2)Unidad de Virología, Hosp. F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Introducción: La distribución de genotipos (G) y subtipos (ST) de virus C (HCV) presentan resultados muy discordantes aún en las mismas regiones geográficas. Los factores epidemiológicos asociados no están correctamente estudiados en muchos estudios.

Objetivos. Describir la distribución de los genotipos (G) y subtipos (ST) de hepatitis C (HCV) detectados en una población de pacientes que consultan a un Servicio de Hepatología en Buenos Aires.

Explorar la asociación entre las características epidemiológicas de la población y el genotipo y subtipo de HCV. **Pacientes y Métodos.** Se analizaron datos de 497 pacientes con diagnóstico de hepatitis C que fueron atendidos en un Servicio de Hepatología en Buenos Aires. El 61,3% (n=305) fueron hombres, la edad media fue de 46 $\pm$ 9,7 años. En 495 pacientes (99,59%) pudo determinarse el G y ST (Tabla 1)

Cálculo estadístico: para la comparación de variables cualitativas nominales se usó un test de χ^2 . En caso de observarse asociación significativa, se usó el test de V de Cramer para determinar magnitud de asociación.

Los G y ST tuvieron diferente relación con las factores epidemiológicos estudiados.

Edad: G2 presentó significativamente mayor edad que los otros genotipos (años) 56,9 $\pm$ 5, vs G1: 45,2 $\pm$ 9,7, G3: 46,3 $\pm$ 8,3, G4: 42,5 $\pm$ 10,3 ($p < 0,001$)

HIV: G1: 48,9%; G2: 6,7%; G3: 40%; G4: 57,1 % ($p < 0,001$)

Drogadicción intravenosa (DIV): G1: 45,1%; G2: 3,6 % G3: 50,5%, G4: 69,2% ($p < 0,001$)

Drogadicción inhalatoria (DI): G1: 40,4%; G2: 3,7%, G3: 53,8%, G4: 76,9%. $p < 0,001$

Sexo, transfusión y sexo no seguro no mostraron diferencias significativas entre los genotipos.

Se analizó la distribución de ST de G1 (a y b) en 353 pacientes

HIV: 1a 60,6% vs 1b 25,5% ($p < 0,001$); **DIV:** 1a 53,6% vs 1b: 33,7% ($p < 0,001$); **DI:** 1a 45,7% vs 1b 31,1% ($p < 0,015$) y con la edad del paciente: 1a 43,7/ - 7,1 años vs 1b 50,6 $\pm$ 10 años ($p < 0,001$). Con el test de Cramer la asociación más fuerte es con la infección HIV.

No se encontró asociación significativa con transfusiones, sexo y sexo no seguro.

Conclusiones: El genotipo 1 es el predominante en todas las poblaciones. El 1a predomina en pacientes con HIV, DIV, DI y menor edad del paciente.

El genotipo 2 se presenta en edades más avanzadas y con menor frecuencia en HIV, DIV y DI. En el genotipo 4 es más frecuente la coinfección con HIV y el uso de DIV es mayor al resto de los genotipos. Se deberán tener en cuenta todos los factores mencionados para futuros estudios de prevalencia de genotipos y subtipos de HCV.

Distribución de genotipos y subtipos

	ST a (%n)	ST a-c (%n)	ST b (%n)	ST c-d (%n)	Sin ST (%n)	Total (%n)
G1	40,4/200	0	21,4 /106	----	8,11 /40	71/352
G2	1,21/6	2 /10	0,6/3	----	2,22/11	6/30
G3	17,2/85	---	0,4/ 1	---	2,42/12	20/99
G4	0,4/ 2	0,2/1	--	0,4/2	1,82/9	2,8/14

ESTUDIOS IN VITRO DE PATOGENESIS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS HEPATITIS C (HCV)

Minasian, M(1); Eguibar, N(1); Perazzo, P(1); Gentile, E(1); Castillo, A(1); Delfino, C(1); Mather, V(1); Cuestas, M(1); Oubiña, J(1)
(1)Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM, UBA-CO-NICET), Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

Introducción: Se han documentado numerosos efectos biológicos de la proteína Core del HCV. Entre ellos, algunos estudios indican que dicha proteína tiene funciones pro-apoptóticas mientras que otros le adscriben un papel anti-apoptótico. La razón de esta discrepancia es aún desconocida. También se desconoce el efecto de la expresión de Core en el contexto "más semejante" a la infección natural- de las proteínas no estructurales sobre la regulación de la apoptosis. **Objetivo:** Analizar el efecto de la expresión de Core- de los subtipos 1b y 2c del HCV- aislada y en el contexto de otras proteínas virales al utilizar genomas artificiales auto-replicativos in vitro, sobre la apoptosis celular.

Materiales y Métodos: Se utilizaron los sistemas de replicones genómico y sub-genómico correspondientes al genotipo 1b en células Huh7.5 (denominados Huh7.5 FL y Huh7.5 SG, respectivamente). Se procedió a la determinación de la apoptosis inducida con Staurosporina (STR) 1 uM durante 6 h en: a) células Huh7.5 que expresaron transitoriamente de manera independiente la proteína Core del HCV de los subtipos 1b o 2c; b) células Huh7.5 SG que expresaron transitoriamente las mismas proteínas del ítem anterior; c) células Huh7.5 FL. En los cultivos con expresión transitoria de Core (cultivos a y b), la inducción con STR se realizó transcurridas 48 h post-transfección. De esta manera, el tiempo total de expresión transitoria fue de 54 h. Transcurridos los tiempos de inducción con STR, se determinó la apoptosis mediante marcación con Anexina V-FITC/Yoduro de propidio (IP) y mediante ensayo de hipodiploidía con IP y citometría de flujo.

Resultados: La expresión transitoria de Core de los subtipos 1b y 2c del HCV durante 54 h se asoció a un efecto pro-apoptótico en células Huh7.5 y Huh7.5 SG. La expresión de las mismas en células tratadas con STR durante 6 h se asoció a un efecto aditivo pro-apoptótico (n=4; p<0,05). Adicionalmente, al determinarse el contenido hipodiploide del DNA celular no se observó efecto alguno sobre la apoptosis tardía ni efecto aditivo tras la inducción con STR debido a la expresión transitoria de dichas proteínas (n=2; p>0,05). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los ensayos que evaluaron la expresión de las proteínas virales correspondientes a los subtipos 1b y 2c.

Conclusiones: El efecto pro-apoptótico de la expresión transitoria de las proteínas Core 1b y 2c fue mayor en células Huh7.5 SG que en células Huh7.5, sugiriendo un efecto aditivo en la promoción de la apoptosis dado por las proteínas no estructurales virales. Sin embargo, se observó la misma diferencia al compararse con las células Huh7.5 FL, que expresan tanto las proteínas estructurales como no estructurales virales. Esto podría atribuirse a la diferencia existente en los niveles de expresión de las proteínas virales a partir de los replicones genómicos y subgenómicos con respecto a los altos niveles de expresión transitoria de la proteína Core a partir de los plásmidos de expresión.

PRIMERA ENCUESTA LOCAL DE CONOCIMIENTO DE HEPATITIS VIRALES B Y C EN POBLACION ADULTA

Lo Castro, IG(1); Pérez Ravier, R(2); Cuello, HH(1); Melo Villar, L(3); Salete de Paula, V(4); Blazquez, L(2); Videla, ML(1); Juarez, N(2); Avellaneda, C(1); de Almeida, AJ(5); Espul, CA(2)
(1)Sección Virología, Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Central, Mendoza, Argentina (2) Programa Provincial de Lucha contra Hepatitis Virales, Mendoza, Argentina (3) Laboratorio de Hepatitis Virales, IOC/ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil (4) Laboratorio de Desarrollo Tecnológico de Virología, IOC/ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil (5) Setor de Hematología da Clínica Médica B, Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle (HUGG), Escola de Medicina e Cirurgia (EMC), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Brasil.

INTRODUCCIÓN: La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (HCV) es de 1,6% para Sudamérica, afectando a más de 0.9 millones de personas. La mayoría de ellas, al igual que con el virus de la hepatitis B (HBV), desconoce su estado de infección y la manera en que adquirieron la misma. También desconocen la existencia de la enfermedad, el momento de la infección y las formas en que pueden protegerse. Situación que suele ser aclarada en el momento de comunicarle el diagnóstico.

OBJETIVOS: Evaluar el conocimiento sobre la prevención y transmisión de las hepatitis B y C en dos poblaciones diferentes. Determinar en las mismas la tasa de infección por HCV.

METODOLOGIA Por demanda espontánea fueron evaluados dos grupos de sujetos mayores de 18 años. Previamente fueron informados del alcance del estudio y firmaron un consentimiento. Se los encuestó acerca de sus conocimientos sobre las hepatitis y completaron un cuestionario personal. Los dos grupos estuvieron conformados por: uno convocado por un recital de rock (grupo Recital, n=219) y otro correspondiente a un área semi rural de la provincia de Mendoza (Grupo Junín, n=260). Las muestras de sangre fueron analizadas para anti-HCV mediante metodología de enzimoimmunoanálisis.

RESULTADOS. Las medianas de edades fueron de 26 años para Grupo Recital y de 40 años para grupo Junín, con una prevalencia de anti-HCV positivo de 0.45% (1/219) y 1.15% (3/260) respectivamente. El grupo Recital tuvo comportamientos de riesgo asociados a la infección (transfusiones, drogadicción, tatuajes o piercing) en un 72.6%, mientras que en el grupo Junín fue del 28.46%. Ambos grupos desconocieron como modos de transmisión la transfusión en un 60% y 74%, la conducta sexual en un 65% y 83% y los tatuajes o piercing en un 69% y 85% respectivamente. En lo referente a prevención, los niveles de desconocimiento de los dos grupos fueron: respecto de la selección de dadores de sangre un 74% y 86%, del uso de preservativos un 59% y 86% y de la administración de vacuna para hepatitis B un 57% y 86% respectivamente.

El grado de educación secundaria o superior del grupo Recital fue de 77,66% y del grupo Junín 67,34%. **CONCLUSIONES** Importante cantidad de comportamientos de riesgo para HCV se vieron asociados al grupo Recital, sin embargo se encontró que en su mayoría eran susceptibles con baja prevalencia, lo cual coincide con observaciones previas en la literatura respecto a las edades menores a 45 años y el estado de infección por HCV. El nivel educativo entre ambos grupos tuvo significancia respecto del grado de conocimiento. Así, el grupo del área semi rural de Junín mostró un mayor grado de desinformación que el grupo Recital (p<0,05). Ambas poblaciones resultaron susceptibles mayoritariamente y con gran desconocimiento acerca de las formas de transmisión y prevención de las hepatitis B y C, lo cual representa un alerta para mejorar estrategias de comunicación que refuercen el conocimiento de las hepatitis.

ESTUDIO DE POLIMORFISMOS EN EL GEN ITPA ASOCIADO A ANEMIA POR RIBAVIRINA EN PACIENTES TRATADOS CONTRA EL VHC

Sfalcin, JA(1); Seravalle, A(1); Tanno, F(2); Tanno, H(2); Fay, F(1)
(1)Laboratorio Cíbic, Rosario, Argentina (2)Hospital Centenario, Rosario, Argentina

Introducción: Los nuevos esquemas de tratamiento con antivirales de acción directa de segunda generación contra la Hepatitis C alcanzan una tasa de respuesta viral sostenida elevada con escasos efectos adversos. Mas allá de esto, la RBV, sigue formando parte de las diferentes alternativas de tratamiento. Por un lado en doble terapia con PEG-IFN, la cual aparece como una buena elección en pacientes infectados con genotipo 2 o 3 en presencia de factores predictivos de buena respuesta (IL28B CC, carga viral basal baja, etc). Por otro lado, en los nuevos esquemas libres de IFN, donde en muchos casos, se presentan combinaciones con RBV. Se conoce que la RBV causa anemia y se ha demostrado que 2 polimorfismos en el gen ITPA (rs1127354 y rs7270101) provocan la deficiencia enzimática de la enzima ITPA, la cual se asocia con la prevención de la anemia por RBV. Sin embargo no existen datos que avalen dicha asociación en nuestro medio.

Objetivos: Genotipificar los polimorfismos rs1127354 y rs7270101 en pacientes tratados con esquemas que contienen RBV, y evaluar el comportamiento con respecto a la anemia durante el tratamiento.

Materiales y métodos: se analizaron datos de historia clínica de 23 voluntarios tratados con PEG-IFN-RBV. Utilizando valores de hemoglobina registrados durante el tratamiento, se evaluó a los pacientes para definir si habían experimentado o no anemia, se fijó un valor de corte 10g/dL. A la vez, se genotipificaron las variantes en el gen ITPA por secuenciación y se evaluó la asociación entre el genotipo de ITPA y la anemia.

Resultados: El 100% de los pacientes tratados, con genotipo ITPA no wild type (n=7), no sufrió anemia. Por el contrario, al evaluar los pacientes con genotipo wild type (n=16), se observó que el 75% de los mismos experimentaron anemia (tabla).

Conclusión: las variantes rs1127354 y rs7270101 en el gen ITPA tienen una alta asociación con el desarrollo de anemia en pacientes tratados con RBV. Debido al su uso de RBV en combinación con antivirales de acción directa y en doble terapia con PEG-IFN, la genotipificación de los polimorfismos de ITPA se presenta como una herramienta de gran utilidad como factor predictivo de anemia durante el tratamiento contra la Hepatitis C. Tabla de resultados

	n	Experimentó anemia	No experimentó anemia
Genotipo ITPA wild type	16	12 (75%)	4 (25%)
Genotipo ITPA no wild type	7	0 (0%)	7 (100%)

EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIRUS DE HEPATITIS D EN DIFERENTES POBLACIONES DE ARGENTINA

Patascini, G(1); Berini, C(1); Cuestas, ML(2); Gentile, E(2); Castillo, A(2); Pedrozzi, W(3); Malán, R(3); Oubiña, J(2); Mathet, V(2); Biglione, M(1); Delfino, C(1, 2)
(1)Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS, UBA-CONICET), Argentina (2)Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM, UBA-CONICET), Argentina (3)Laboratorio de Calificación Biológica del Banco de Sangre Tejidos y Biológicos. Ministerio de Salud Pública de Misiones, Argentina

Introducción: el virus de hepatitis D (HDV) requiere del virus de hepatitis B (HBV) para su ensamblaje y secreción. Por este motivo, la infección por HDV sólo puede ocurrir en presencia del HBV; ya sea en eventos de coinfección o sobreinfección. Ambos tipos de infecciones, incrementan el riesgo de desarrollar hepatitis fulminante, cirrosis y/o hepatocarcinoma celular. Se estima que alrededor de un 5% de los portadores crónicos del HBV, tiene evidencia serológica de haber estado expuestos al HDV. Se observa una alta prevalencia de infección por este virus en el centro de África, Cuenca Amazónica, región Mediterránea, Oriente Medio y algunas partes de Asia. En Argentina, la prevalencia serológica oscila alrededor del 0,7%-5,7% al evaluarse muestras séricas de hemodonantes, pacientes con enfermedad hepática e individuos coinfectados con HIV-1. Además, nuestro grupo ha descrito esta infección en donantes de sangre y amerindios del noreste. En esta última población, la presencia del HDV fue detectada mediante transcripción inversa (RT) - nested-PCR (n-PCR) en individuos con infección oculta por HBV (OBI: HBsAg sérico indetectable) y ELISA no reactivo para anticuerpos (Acs) anti-HDV. **Objetivo:** evaluar la presencia de la infección por HDV en diferentes poblaciones con distintos marcadores serológicos de infección por el HBV. **Metodología:** se analizaron un total de 232 muestras de plasma de diferentes poblaciones: usuarios de drogas inyectables (UDIs; n=35); pacientes HTLV-1 y 2 (pHTLV; n=14) y donantes de sangre (DS; n=183) que eran reactivos para distintos marcadores serológicos de infección por HBV (HBsAg y/o Acs totales anti-HBc). A todas las muestras se le realizó el diagnóstico serológico de la infección por HDV mediante ELISA (Acs anti-HDV total, Abbott). A un total de 68 muestras que se encontraban disponibles (35 UDIs, 14 pHTLV y 19 DS) se les realizó la extracción del RNA y una región nucleotídica que codifica una parte del antígeno delta del HDV fue amplificada mediante RT-n-PCR. **Resultados:** la prevalencia para Acs anti-HDV fue del 14,3% (2/14) en pHTLV y del 7,1% (13/183) en DS. En UDIs no se detectó muestra reactiva alguna para Acs anti-HDV. Por RT-n-PCR, 2 muestras resultaron positivas para HDV (1 UDIs y 1 pHTLV-1), aunque ambas fueron no reactivas para Acs anti-HDV. **Conclusiones:** estos resultados confirman la circulación del HDV en las poblaciones estudiadas y sienta precedentes sobre la importancia de seguir investigando esta infección en otras poblaciones. Además, se demuestra la infección en casos no reactivos para Acs anti-HDV por ELISA, lo cual resalta la importancia de realizar el diagnóstico serológico y molecular en forma conjunta ante la sospecha de infección por HDV.

HEPATITIS E EN HUESPEDES INMUNO Y NO INMUNOCOMPETENTES

Gruz, F(1); Lizarraga Villagran, MA(2); Raffa, S(1); Yantorno, S(1); Raffaele, P(2); Munné, MS(3); Gonzalez, J(3); Descalzi, V(1)

(1)Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina (2)Unidad de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina (3)INEI ANLIS "Carlos G. Malbrán". Buenos Aires, Argentina

Introducción: El virus de la hepatitis E (HEV) es un virus ARN. Su transmisión es fecal-oral, y su curso clínico variable. En áreas no endémicas suele adquirirse por viajes a regiones de alta endemicidad. Se han reconocido casos locales y se lo considera una zoonosis. **Objetivos:** Describir la epidemiología y la clínica de tres casos de hepatitis E confirmados en nuestro centro. **Pacientes y Métodos:** En todos los casos se descartaron la presencia de virus de hepatitis A-B-C, autoanticuerpos, inmunoglobulinas, perfil de hierro, ceruloplasmina y déficit de alfa 1 anti tripsina. En el caso C se descartó también infección por CMV. A) Varón de 62 años con esteatohepatitis no alcohólica. Derivado a nuestra Unidad por hepatitis aguda grave y ascitis. Contaba con agua potable y red cloacal. Sin viajes en los últimos 3 meses, ni contacto con animales. Se solicita serología para HEV (ELISA y PCR en sangre y materia fecal), y se realiza biopsia hepática transyugular que muestra hepatitis lobulillar. Luego de la externación se recibe informe positivo para HEV (genotipo 3). Continuó con controles ambulatorios con restitución ad-integrum. B) Varón de 73 años con síntomas generales y laboratorio con parámetros de hepatitis aguda y síntesis hepática conservada. Fue internado en otro centro y evaluado posteriormente en nuestra unidad. Antecedente de viaje a Miami 3 meses previos. Vivienda con agua potable y red cloacal. Sin contacto con animales. Ingesta de carne de cerdo y mariscos. Se solicita serología para HVE (ELISA y PCR en sangre y materia fecal), siendo positivo el ELISA, con PCR negativa. Presentó mejoría espontánea C) Un hombre de 42 años con trasplante renal reciente evaluado en nuestra unidad por hepatitis aguda. Se solicita ELISA y PCR para HEV, siendo positiva la PCR (sangre y materia fecal) y negativo el ELISA. Persistió con alteración del hepatograma por más de 6 meses, por lo que se solicitó nueva PCR, siendo positiva (genotipo 3) y constatando el paso a la cronicidad. Inició Ribavirina por 24 semanas con negativización viral y normalización del laboratorio. Resultados: La detección de anticuerpos fue positiva en los dos casos de pacientes inmunocompetentes. El HEV RNA fue detectado en los casos A y C, y la secuencia correspondió al genotipo 3a. Se obtuvo una homología del 95% para la región ORF2 con variantes humanas de Japón y Estados Unidos, siendo del 72 al 85% con otras variantes humanas 3a detectadas en Argentina. En la región ORF1 se obtuvo un fragmento de 131 con una homología del 97% con variantes humanas y de cerdos de Japón. El paciente del caso C presentó evolución a la cronicidad requiriendo tratamiento con RBV con buena respuesta. **Conclusiones:** 1) Se verifica la característica epidemiológica que el genotipo 3 se encuentra más en sexo masculino y adultos mayores 2) Los pacientes inmunosuprimidos tienen mayor paso a la cronicidad 3) El tratamiento con Ribavirina para el HEV crónico podría ser de utilidad.

HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS E (HEV) EN UN PACIENTE HIV + REPORTE DE UN CASO

Peralta, M(1); Álvarez, E(2); Munne, S(3); Gonzalez, J(3); Fainboim, H(1)

(1)Unidad 4 Hepatologías Infecciosas. Hospital Muñiz (2)Hospital Posadas (3)Hepatitis virales. Instituto Malbrán. Argentina.

Introducción: La Hepatitis E (HEV) es considerada una hepatitis auto limitada. Recientes reportes han evidenciado pasaje a la cronicidad en pacientes trasplantados y en algunos pocos casos en pacientes HIV+.

El objetivo de nuestra presentación es describir las características de un paciente HIV + con hepatitis crónica por virus HEV.

Pte de 42 años con reciente diagnóstico de HIV/SIDA (mayo 2012).

HAART desde agosto 2012 con AZT- 3TC- EFV. CD4 Nadir: 60 cel/ml (4%)

Antecedentes: ADIV/IH desde los 12 años, ingesta alcohólica mayor a 120 gr/día desde los 12 a 40 años.

Medicación habitual: Enalapril, Dapsona (profilaxis de PJP), HAART. Niega otras laboratorios aportados por el paciente al diagnóstico de SIDA (abril 2012): AST: 48/38; ALT: 89/41 (UI/ml) FAL: 200/300; Al primer control post inicio del HAART (Septiembre 2012): AST: 242/34 UI/ml, ALT: 195/55 UI/ml, FAL: 100/200. Su médico infectólogo decide suspender el mismo.

Fecha de consulta en nuestro servicio: 27/02/2013

Paciente asintomático Concorre a la consulta para evaluar hipertransaminasemia

Laboratorio al momento de la consulta (aportado por el paciente):

BT: 1.6 mg% AST: 374/34 (UI/ml); ALT: 548/55 (UI/ml)

Anti-HCV, HBs Ag, Anti-HBc total, IgM y anti HAV Ig M: negativas (septiembre 2012)

Ecografía normal.

Se solicitan nuevamente las serologías que fueron negativas (anti HAV IgM, Anti HBc IgM, Anti HBc total y anti HCV). Gamaglobulina: 1.87 gr %; FAN ASMA, LKM, AMA: negativo.

Persiste ALT x 11 VN.

Se solicita HCV RNA, serología y PCR HEV (junio 2013) y biopsia hepática. Se suspende Dapsona y se sugiere inicio de HAART con Raltegravir más Truvada.

HCV-RNA negativa; biopsia hepática: Hepatitis crónica; Metavir A2F3

Se inicia con corticoides (60 mg/día) Al mes: TGO: 226/38 (VN 5.9), y TGP: 299/41 (VN 7.2) Sigue con corticoides

Se recibe: anti HEV IgM y, PCR HEV-RNA positivo. (9 meses de inicio del cuadro inicial).

En muestra de consulta inicial (febrero 2013) HEV Ig M y PCR HEV RNA también fueron positivas. El paciente falleció por cuadro séptico probablemente asociado al uso de corticoides y cirrosis descompensada. Diagnóstico: Hepatitis crónica por HEV

Conclusiones: Se debe pensar en hepatitis crónica E en pacientes HIV especialmente, con severa inmunodepresión e hipertransaminasemia de causa inexplicable, con rápido avance de fibrosis avanzada.

PREVALENCIA DEL VIRUS DE HEPATITIS E Y COINFECCIONES VIRALES EN MUJERES EMBARAZADAS Y PACIENTES CON HEPATOGRAMA ALTERADO DEL HOSPITAL INTERZONAL SAN JUAN DE DIOS DE LA CIUDAD DE LA PLATA, ARGENTINA

Ercole, R(1); Crespi, C(1); Biglione, M(2); Delfino, C(2)

(1)Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos (HIEAyC) "San Juan de Dios" de la Ciudad de La Plata, Argentina (2)Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS, UBA-CONICET), Argentina

Introducción: Según la Organización Mundial de la Salud cada año se registra 20 millones de casos de infección por el virus de hepatitis E (HEV) y las principales causas de los decesos se deben a hepatitis fulminantes y encefalopatía hepática. Se transmite principalmente por vía fecal-oral, transfusiones de sangre infectada o transmisión vertical por vía intrauterina, observándose una mayor prevalencia en países de Asia, África y Latinoamérica. La tasa de mortalidad es baja (0,5 al 4%) pero se incrementa al 30% en mujeres embarazadas por inducir en éstas, insuficiencia hepática aguda más fácilmente. Sin embargo, estudios serológicos indican que una parte considerable de individuos de países desarrollados también presentan anticuerpos (Acs) anti-HEV. En los últimos años, se ha diagnosticado infección crónica por el HEV en pacientes inmunosuprimidos por trasplante de órganos y en pacientes coinfectados con HIV-1 que presentan un estado avanzado de la inmunodeficiencia. En Argentina se reportaron prevalencias entre 0,15 a 6,6% en pacientes pediátricos, donantes de sangre e individuos infectados con HIV-1. **Objetivo:** determinar la prevalencia de infección por HEV y evaluar la presencia de otras coinfecciones virales en una población hospitalaria de la ciudad de La Plata, Buenos Aires. **Metodología:** se analizaron un total de 89 muestras de plasma del Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos "San Juan de Dios" de la ciudad de La Plata, Argentina (HIEAyC): 82 de mujeres embarazadas (ME) que concurren para realizarse estudios de rutina y 7 de pacientes con hepatograma alterado (PHA; 5 internados y 2 ambulatorios). Para el diagnóstico se utilizaron dos kits de Elisa comerciales de Diapro Diagnostic (uno para detectar IgM, y otro IgG+M). Se evaluó la presencia de coinfecciones por ensayos comerciales (Abbott, Architect) para los virus de hepatitis A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV) y HIV. **Resultados:** del total, 3 casos presentaron Acs anti-HEV IgM con una prevalencia para la infección aguda del 3,4%, 2 (2,4%) eran ME y 1 (14,3%) PHA. Por otro lado, 4 casos resultaron reactivos para Acs anti-HEV IgG con una prevalencia final del 4,5%, 2 (28,6%) fueron ME y 2 (2,4%) PHA. Una de ellas fue reactiva para ambos ensayos. Todas las muestras Acs anti-HEV reactivas (n=6) estaban coinfectadas, 5 HAV, 1 HBV y 1 HIV. En cuanto a las muestras no reactivas (n=83), 65 tenían HAV, 2 HBV, 1 HCV y 1 HIV. **Conclusiones:** En este estudio se demuestra por primera vez, la circulación de HEV en una población de mujeres embarazadas de Argentina y en pacientes diagnosticados para otras infecciones virales con una alta prevalencia de infección HEV-HAV. Estos datos plantean la necesidad de sospechar la infección de HEV y realizar el diagnóstico en individuos infectados por HAV y poblaciones sanas con factores de riesgo para esta infección.

HEPATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD RELACIONADA A IgG4. ASOCIACIÓN INFRECIENTE ?

Frider, B(1); Bruno, AP(1); Torsiglieri, A(1); Amante, M(2); Castiglione, T(3); Dorfman, V(4); Vitullo, A(4)

(1)Servicio de hepatología, Departamento de medicina .Hospital General de Agudos Dr Cosme Argerich, CABA, Argentina (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Agudos Dr Cosme Argerich, CABA, Argentina (3)Centro de Patología, CABA, Argentina (4)Centro de Estudios Biomédicos, Biotecnológicos, Ambientales y Diagnóstico, Universidad Maimonides, CABA, Argentina

En la actualidad no se encuentran definidas la patogénesis y la fisiología de las enfermedades autoinmunes relacionadas con la inmunoglobulina G tipo 4 (IgG4). Ésta es una entidad clínico-patológica, con implicancias sistémicas caracterizada por la presencia de células plasmáticas que expresan IgG4 e infiltración de linfocitos T en diversos órganos. Su manifestación clínica más importante es la fibrosis con flebitis obliterativa.

La enfermedad más frecuentemente asociada a IgG4 es la pancreatitis autoinmune (PAI) aunque también se describen manifestaciones extra pancreáticas asociadas a la PAI, u otras que pueden presentarse en forma independiente de la misma, como la colangitis esclerosante, la sialoadenitis y la hepatitis autoinmune (HAI). En general, los cuadros asociados a IgG4 presentan excelente respuesta al tratamiento con esteroides por lo que un diagnóstico rápido y correcto facilita y acelera el tratamiento. Son muy escasas las citas bibliográficas de la asociación HAI e IgG4.

Objetivo: Estudiar la relación de la IgG4 con la HAI mediante el estudio de la inmunomarcación con IgG4 en biopsias de pacientes con HAI y analizar eventuales diferencias clínicas, bioquímicas y terapéuticas entre casos positivos y negativos.

Pacientes y Métodos: Se revisaron en forma retrospectiva las historias clínicas y las biopsias hepáticas de pacientes con HAI del servicio de Hepatología del Departamento de Medicina del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich y se efectuó la inmunomarcación con IgG4 en el Centro de Estudios Biomédicos, Biotecnológicos, Ambientales y Diagnóstico (CEBBAD) de la Universidad Maimonides.

Se revisaron las historias clínicas de 24 pacientes y 31 biopsias hepáticas (incluidas en parafina) con diagnóstico de hepatitis autoinmune que consultaron a entre los años 2005 y 2011. Se analizaron sus datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y bioquímicos. Una revisión histológica fue efectuada en forma independiente por dos patólogos y la identificación de IgG4 se efectuó mediante inmunohistoquímica. Se consideraron positivos a los pacientes con más de 10 células positivas para IgG4 por triada portal.

Resultados: La edad promedio fue 44,7 años (23-72), 21 mujeres y tres hombres, el promedio del score de HAI pretratamiento fue de 17 (mediana de 17 (10 a 22). Todos presentaron un score postratamiento > a 17. Tres pacientes de 24, (12,5%) presentaron inmunohistoquímica positiva para IgG4. Si bien el n de pacientes es pequeño no se hallaron diferencias significativas en la forma de presentación, transaminasas, respuesta al tratamiento ni características demográficas. La histología no mostró diferencias entre los pacientes positivos o negativos para IgG4. Las positivas no están asociadas a mayor actividad o fibrosis.

Conclusión: la hepatitis autoinmune relacionada con la IgG4 parece ser una asociación poco frecuente sin diferencias significativas en la evolución, diagnóstico o en la histología.

CAMBIOS EN LA FORMA DE PRESENTACION Y SOBREVIVENCIA EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. EXPERIENCIA DE 40 AÑOS EN UNA COHORTE DE 330 PACIENTES

Gonzalez Ballerga, E(1); Daruich, J(1); Sorda, JA

(1)División Gastroenterología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN: Algunos estudios recientes indicarían que el espectro clínico de presentación de la cirrosis biliar primaria (CBP) se ha modificado en los últimos años y que la forma clínica asintomática es diagnosticada con mayor frecuencia. La probabilidad de sobrevida parecería ser mejor que la observada en el pasado. **OBJETIVO:** Determinar cuál es la forma clínica que prevalece en la actualidad al diagnóstico, cuáles han sido las variaciones en el transcurso del tiempo y si esos cambios se han asociado con una modificación en la probabilidad de sobrevida. **Material y método:** Fueron evaluados 330 pacientes (316 mujeres), edad media 53,52±11 años, con CBP diagnosticados durante los años 1970- 2014. Las variables fueron evaluadas por décadas. **Análisis estadístico:** Se calcularon las estadísticas descriptivas y de test de hipótesis indicadas según tipo de variable y distribución de frecuencias. El nivel de significación fue $\alpha = 0,05$. **RESULTADOS:** El promedio de seguimiento fue de 57,5 meses (min 0,03-max 326) Long Rank. La edad media al diagnóstico fue similar en las diferentes décadas analizadas. Fueron sintomáticos 232 (70,3%). La proporción de asintomáticos al diagnóstico se incrementó del 6,9% en la primera década al 67,6% en el último decenio ($P < 0,001$). La probabilidad de sobrevida fue mejor en el grupo asintomático ($0,53 \pm 0,22$) que en los sintomáticos ($0,14 \pm 0,07$) en todas las décadas analizadas ($p < 0,001$). La probabilidad de sobrevida a los 5 años de los sintomáticos fue mejor en la última década ($0,94 \pm 0,04$) comparada con el primer decenio ($0,50 \pm 0,12$) ($p < 0,001$). En el último período se observó un aumento de pacientes diagnosticados en estadios I-II (76,7%) comparados con los primeros 10 años (35,3%) ($p < 0,001$). Los estadios I- II fueron diagnosticados en 164 (49,7%) casos y tuvieron mejor sobrevida que los estadios III-IV en todos los períodos analizados ($P < 0,001$). La cirrosis fue diagnosticada en 87 (26,4%) pacientes. Cinco (5,7%) fueron trasplantados. Fallecieron 75 (22,7%), 61 (81,3%) de causa hepática y 6 de estos (1,5%) por carcinoma hepatocelular. Recibieron ácido ursodesoxicólico 146. La probabilidad de sobrevida fue mejor en el grupo tratado ($258,5 \pm 22,2$) que en el no tratado ($87,93 \pm 6,9$) ($p < 0,001$). La forma clínica de presentación, el estadio histológico y el período de tiempo en que fue diagnosticada la enfermedad fueron factores independientes relacionados con la sobrevida de los pacientes. **CONCLUSIONES:** La presentación clínica de la CBP se ha modificado a través del tiempo. En la actualidad la mayoría de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico y presentan estadios histológicos más precoces. En todos los períodos de tiempo analizados los asintomáticos tuvieron mejor sobrevida que los sintomáticos. En la actualidad, los sintomáticos presentan una mejor sobrevida, probablemente relacionada con el tratamiento y un mejor manejo de las complicaciones.

RESCATE CON ESTEROIDES EN PACIENTES CON HEPATITIS AGUDA ICTÉRICA AUTOINMUNE

Cervera, V(1); Carvahlo Dorado, M(1); Serio, ME(1); Yantorno, S(1); Gruz, F(1); Perli, G(2); Vigliano, C(2); Descalzi, V(1); Raffa, S(1)

(1)Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Fundación Favaloro (2) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Favaloro. Argentina.

INTRODUCCIÓN:

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad que en su presentación inicial puede manifestarse de diversas formas clínicas, siendo la ictericia un marcador de severidad. La decisión de iniciar tratamiento (tto) con esteroides en este contexto resulta difícil en la práctica clínica.

OBJETIVOS:

Evaluar el grado de respuesta al tto y la supervivencia en pacientes (pts) que debutan con una hepatitis aguda ictericia por HAI.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se evaluó retrospectivamente una cohorte de 33 pts consecutivos tratados en nuestro centro por HAI en los últimos 5 años. Se incluyeron pts con debut por hepatitis aguda ictericia (Bilirrubina $> 2,5$ mg/dl), naïve de tto, > 15 años con diagnóstico confirmado según el score diagnóstico del grupo internacional de HAI. En pts con tto esteroide, según la presencia o ausencia de respuesta clínica, bioquímica y funcionalidad hepática dentro los 6 meses, se consideró respuesta completa, parcial o falla al tratamiento (Guideline AASLD; 2010). La asociación a falla al tto, se realizó mediante el análisis de variables clínicas, bioquímicas e histológicas por pruebas no paramétricas (Chi cuadrado y U-Mann-Whitney). Mediante el método de Kaplan-Meier se calculó la supervivencia actuarial y la libre de trasplante hepático (Tx) o muerte, realizándose un subanálisis según MELD < 25 vs. ≥ 25 .

RESULTADOS:

Los 33 pts (97% femenino) tenían una mediana de edad de 51,7 años, MELD 25 de mediana (18-27; P25-75), Child-Pugh 11, ascitis y EPS en 48 % y 30 % respectivamente, cirrosis en 58 % y necrosis hepática sub-masiva con diagnóstico de hepatitis fulminante en 15% de los pts. Del total de la muestra, 27 pts (82%) iniciaron tto con esteroides y 6 pts (18%) recibieron Tx sin tto previo. Del grupo tratado, 18 pts (66,7%) evolucionaron con respuesta completa, 4 pts (14,8%) con respuesta parcial y 5 pts (18,5 %) con falla al tto: 2 pts con muerte (7,4 %) por infección bacteriana y 3 pts (11%) con requerimiento de Tx. El MELD pre tto, colesterolemia y severidad histológica fueron las únicas variables estadísticamente significativas asociadas a falla al tto esteroide. Con un seguimiento de 2 años de mediana (0,63-3,4 años P25-75), 22 pts (66,7%) permanecen vivos con tto esteroide, 9 pts (27,3%) se Tx y 3 pts (6%) murieron (1 post Tx). En el total de la muestra, la supervivencia global y la libre de Tx o muerte a 5 años fue 90% y 62,5% y según MELD (< 25 vs. ≥ 25): 100% vs. 80% ($p=0,09$) y 85% vs. 41% (0,001) respectivamente. En el grupo tratado con esteroides la supervivencia global y la libre de Tx o muerte a 5 años fue 92 % y 77,5% y según MELD (< 25 vs. ≥ 25): 100% vs. 82% ($p=0,1$) y 90% vs. 60% (0,08) respectivamente.

CONCLUSIONES:

Las altas tasas de rescate y supervivencia halladas en esta serie reafirman la necesidad de priorizar el uso de esteroides en pacientes con hepatitis ictericia autoinmune. Si bien su eficacia es menor en el subgrupo con MELD ≥ 25 , la supervivencia global permanece elevada.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA COMO MANIFESTACIÓN NO ENDOCRINA DE UN SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2

Stach, L(1); Yasuda, S(1); Remondino, G(1); Molina, C(1); Concetti, H(1); Calzetta, P(1); Martinez, A(1); Curras, A(1)

(1)Hospital Fernandez. Argentina.

Introducción: La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática autoinmune caracterizada por destrucción inflamatoria de los conductos biliares intrahepáticos. Con alta frecuencia se asocia a otras enfermedades autoinmunes (EAI) como Síndrome de Sjogren, Tiroiditis autoinmune, esclerodermia, Síndrome de Raynaud, etc. Raramente puede presentarse como componente del Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA) tipo 2. Este síndrome es una rara enfermedad (2 cada 100.000) que ocurre predominantemente en mujeres adultas. Se caracteriza por la coexistencia de Addison (criterio mayor), Tiroiditis, Diabetes tipo 1 y otras como gastritis atrófica, anemia perniciosa, hipoparatiroidismo, falla ovárica precoz, alopecia, hepatopatías autoinmunes, vitiligo y miastenia gravis.

Objetivo: presentar una paciente con cirrosis biliar primaria asociada a Síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo 2.

Caso clínico: Mujer de 37 años, con antecedentes de falla ovárica precoz y vitiligo, consulta a este hospital por presentar hiperpigmentación difusa, astenia, náuseas, poliartalgias, prurito y síndrome de Raynaud. Laboratorio: anticuerpos a-21 hidroxilasa y anti-tiroperoxidasa positivos, descenso de cortisol, TSH elevada. anticuerpos anti-centrómero y patrón capilaroscópico esclerodérmico positivos, anti-transglutaminasa IgA en alto título. Hepatograma con patrón de colestasis: fosfatasa alcalina, GGT y ácidos biliares aumentados, con transaminasas normales. Anti-mitocondriales tipo M2 positivos. ASMA y anti LKM1 negativos. Proteinograma electroforético normal.

Biopsia de segunda porción duodenal: score de Marsh tipo IIIA. **Biopsia hepática:** espacios portales ocupados por infiltrados inflamatorios densos de linfocitos, algunos plasmocitos y eosinófilos. Destrucción del conducto biliar que presenta eosinofilia citoplasmática, irregularidad nuclear e infiltración por células inflamatorias. Sin fibrosis ni depósitos de hierro.

Se diagnostica Síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo 2 por presentar: menopausia precoz, vitiligo, Adrenalitis, Tiroiditis Autoinmunes, Esclerodermia sistémica limitada (CREST), Síndrome de Raynaud, Enfermedad Celiaca y Cirrosis Biliar Primaria estadio II. La cirrosis biliar primaria se trató con ácido ursodesoxicólico, observándose desaparición del prurito y normalización del hepatograma.

Conclusiones: la asociación de al menos ocho enfermedades autoinmunes definidas (tres endocrinas y cinco no endocrinas), enmarcan a la cirrosis biliar primaria como otra manifestación del SPA tipo 2. Los SPA son situaciones clínicas complejas que requieren de un manejo multidisciplinario, capaz de diagnosticar y tratar oportunamente cada una de las EAI que manifiestan los pacientes, ya que un diagnóstico tardío de los mismos pueden resultar devastador para quienes lo padecen.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE HEPATITIS AUTOINMUNE

Bellizzi, CG(1); Massone, C(1); Calzetta, P(1); Aira, O(1); Martinez, A(1); Suaya, G(1); Curras, A(1)

(1)Hospital Fernández. Argentina.

INTRODUCCIÓN: La hepatitis autoinmune es una enfermedad caracterizada por inflamación del hígado, hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos. El inicio es a menudo insidioso con síntomas inespecíficos como fatiga, ictericia, náuseas, dolor abdominal y artalgias. El tratamiento de elección son los corticoides como monoterapia o en asociación con azatioprina. Tiene una prevalencia de 11 a 17%, predominando en el sexo femenino. Se asocia con manifestaciones extrahepáticas en un 20-30%, pudiendo comprometer distintos órganos. Dentro del compromiso cutáneo se encuentran vitiligo, liquen plano, lupus, Sjogren, paniculitis, distrofia ungueal, síndrome de Sweet, pitiriasis liquenoides y acné. Quienes presenten manifestaciones dermatológicas como único síntoma, suelen presentar una enfermedad más benigna que responde mejor y con más prontitud a la terapéutica inmunosupresora que aquellos en los que se observa una presentación aguda o insidiosa. Podría existir una asociación causal entre ambas entidades. La hipergammaglobulinemia de la hepatitis autoinmune favorecería la formación de inmunocomplejos que se depositarían en la piel, desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica.

OBJETIVO: Presentar una paciente con esta asociación poco frecuente.

CASO CLÍNICO: Paciente de sexo femenino de 27 años, sin antecedente de relevancia. Consulta por aparición de rash macular generalizado asociado a episodios febriles aislados, agregándose artalgias en las últimas dos semanas. Al examen físico, ictericia, máculas hiperpigmentadas, flictenas hemorrágicas en pies y manos, edema y eritema en pie derecho. Laboratorio: aumento de bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina, coagulograma alterado. Marcadores de hepatitis virales negativos. Hipergammaglobulinemia policlonal. ASMA +. Biopsia hepática: espacios porta con denso infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos resaltados con CD 138 y polimorfonucleares. Compromiso de la interfase resaltada con citoqueratina 7. El lobulillo muestra degeneración hepatocitaria, esbozo de rosetas e infiltrado inflamatorio con focos necroinflamatorios. Tractos fibrosos gruesos con infiltrado inflamatorio y fibrosis perisinusoidal. El cuadro es compatible con hepatopatía crónica en actividad de grado marcado con fibrosis. Comienza tratamiento con glucocorticoides, con mejoría del cuadro clínico.

CONCLUSIONES: Ante el hallazgo de lesiones cutáneas en una paciente con hepatograma alterado y autoanticuerpos, remarcamos la importancia de considerar el diagnóstico de hepatitis autoinmune. En el caso presentado, la evolución favorable de las lesiones cutáneas junto a la normalización del hepatograma con la corticoterapia apoya la base autoinmune de ambas entidades y su posible asociación.

SÍNDROME DE OVERLAP: HEPATITIS AUTOINMUNE – COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND. DIFICULTAD TERAPÉUTICA CON INMUNOSUPRESORES

Díaz, AB(1); Martínez, M(1); Falco, E(1); Antón, P(1); Oropeza, G(2); López, MJ(1); Zárate, F(1) (1)Hospital Córdoba (2)Hospital Infantil. Argentina.

INTRODUCCIÓN. El manejo terapéutico del síndrome de overlap con corticoides e inmunosupresores es empírico y necesariamente debe ser individualizado, basado en las manifestaciones predominantes de la enfermedad, las reacciones adversas que de éstos derivan y las comorbilidades existentes. La Enfermedad de Von Willebrand 2B se caracteriza por anomalías en la adhesión plaquetaria, por alteración cualitativa del Factor Von Willebrand, cursando con trombocitopenia leve a moderada. En este contexto clínico la instauración de un régimen de tratamiento adecuado para una hepatopatía autoinmune se convierte en un desafío médico que obliga a revisar las opciones disponibles.

OBJETIVO: Revisar las opciones terapéuticas disponibles en hepatopatía autoinmune en el contexto de una paciente con enfermedad hematológica.

CASO CLÍNICO. Mujer de 22 años, con diagnóstico de Hepatitis autoinmune y Colangitis esclerosante primaria de 8 años de evolución bajo criterios bioquímicos, inmunológicos, histológicos e imagenológicos. Con antecedentes de fractura vertebral en el año 2007, en tratamiento con Azatioprina 50 mg/día y ácido ursodesoxicólico 900mg/día. Es derivada a servicio de Hematología de nuestro Hospital para estudio por plaquetopenia severa, allí diagnostican Enfermedad de Von Willebrand 2B(EvW 2B).

Clínica: Asintomática a la anamnesis. Examen físico sin particularidades. Sin signos de sangrado activo. Laboratorio: Anemia ferropénica, Recuento plaquetario: 17.000U/L. Eritrosedimentación (VSG) 25mm/h, aspartato aminotransferasa (ASAT) 213 U/L, alanino aminotransferasa (ALAT) 131U/L, fosfatasa alcalina (FAL)284U/L, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) 394 U/L, bilirrubina total 1mg/dl, bilirrubina directa 0,6 mg/dl, tiempo de protrombina normal.

Proteíograma por electroforesis (g%): proteínas totales 7,15; albúmina 3,7; gammaglobulinas 2,79; IgG 2526, IgM 246 e IgA 159.

Serología viral para anti-VHC, HBsAg y anticuerpos totales anti HbC -.

Ecodoppler abdominal: Leve hipertrofia del búbulo caudado. Vena porta 15mm. IR e IP de arteria hepática aumentados(0,77 y 1,43 respectivamente). Bazo 155mm.Vena esplénica 18mm. Circulación colateral del hilio esplénico.

Endoscopia digestiva alta: Mucosa friable al roce. Gastropatía hipertensiva leve. Erosiones gástricas aisladas. Endoscopia digestiva baja: Normal.

DISCUSIÓN. Los regímenes de tratamiento para enfermedad hepática autoinmune de primera línea incluyen terapia combinada de corticoides y azatioprina. Otras alternativas de rescate ante la respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación de éstos incluyen a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) y mofetil micofenolato. Estas drogas son costosas, con eficacia no probada debido a su toxicidad y a la falta de experiencia con las mismas.

Este caso presenta un desafío clínico terapéutico teniendo en cuenta la presencia de historia de osteopatía derivada del uso de corticoides y la trombocitopenia severa asociada a su enfermedad hematológica.

P-31

RELACIÓN ENTRE ENZIMAS HEPÁTICAS SÉRICAS Y LESIONES DERMATOLÓGICAS EN PERSONAS EXPUESTAS A DISTINTAS CONCENTRACIONES DE ARSÉNICO EN EL AGUA DE BEBIDA

Soria, A(1); Tefaha, L(2); Liatto, A(2); Guber, R(1); Fernández, M(1); Toledo, R(2) (1)Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Argentina (2)Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Argentina

Introducción: El consumo crónico de agua contaminada con arsénico (As), es un problema que afecta a comunidades del Este de Tucumán. Su toxicidad se manifiesta por alteraciones dermatológicas, neurológicas, cardiovasculares, hematológicas y hepáticas. La toxicidad hepática predominante es fibrosis portal no cirrótica. **Objetivo:** establecer si existe relación entre concentración de As en agua de bebida, lesiones dermatológicas y alteraciones de enzimas hepáticas. **Material y Método:** Estudio descriptivo, corte transversal, mayo 2013-mayo 2014, incluyó 104 pacientes 30-70 años que consumían agua de pozo contaminada con más de 0,05 mg/L de As por más de 10 años. Se excluyeron los pacientes con serología (+) para hepatitis C y B, antecedentes de alcoholismo o drogas hepatotóxicas. Bajo consentimiento informado se realizó anamnesis para búsqueda de antecedentes epidemiológicos y hepatotóxicos y examen físico determinando índice de masa corporal (IMC), signos dermatológicos y de hepatopatía crónica o hipertensión portal. Se tomó muestras de sangre para determinación de fosfatasa alcalina (FAL), α -glutamyl transferasa (α -GT), Transaminasa Glutámico Oxalacética (AST) y Transaminasa Glutámico Pirúvica (ALT) según instrucciones de fabricantes (Wiener Lab.). Se midió concentración de As en agua de pozo por método cuantitativo de Gutzy. De acuerdo a concentración de As los pacientes fueron divididos en cuatro grupos: G1: entre 0,05 y 0,1, G2: 0,102 – 0,20, G3: 0,201 – 0,300, G4: más de 0,300 mg/L. Carga en base de datos tipo Excel. Variables categóricas expresadas en porcentaje y cuantitativas como media + desviación típica. Test no paramétrico U Mann-Whitney para comparación entre grupos. Diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$. Versión 20.0 SPSS para Windows. Resultados: G1 n=41, G2:n=24, G3: n=28 y G4: n=11 pacientes. La edad respectiva fue: G1: 54,2±17,3; G2:49±16; G3: 54±15; G4: 65,5±9 años. Todos los grupos tenían una media de más de 30 años de exposición. El IMC fue de 20 a 33 en los cuatro grupos. La frecuencia de lesiones dermatológicas fue de 22; 25; 25 y 100 % para los G1, G2, G3 y G4 respectivamente, encontrándose en este último grupo lesiones avanzadas. Manifestaciones hepáticas 30 – 35 % de hepatomegalias en cuatro grupos sin otras manifestaciones. FAL: G1: 159 + 38,7; G2: 179+55,8; G3:162±42; G4: 274,7 +126 UI/L. α -GT: G1: 25,7±23,3; G2: 20,8 +12; G3: 28,5±29,6; G4: 49,6±37 U/L. AST: G1: 11+4; G2:11,6±5; G3: 10,8±2,8; G4: 35,5±29,7 U/L; ALT: G1: 9+2,8; G2: 9,7±2,9; G3: 9+2,4; G4: 33,6±28 U/L. No hubo diferencias significativas entre niveles de enzimas para G1, G2 y G3. Hubo diferencias significativas ($p < 0,01$ y 0,04) entre niveles de las enzimas del G4 cuando se las compara con el G1, G2 y G3. Conclusiones: Existe coincidencia entre concentraciones elevadas de As, lesiones dermatológicas avanzadas y elevaciones moderadas de enzimas hepáticas por lo que las mismas podrían ser consideradas marcadores tardíos de arsenicismo crónico.

P-30

EVALUACIÓN DEL CONSUMO CRÓNICO DE ARSÉNICO EN EL AGUA DE BEBIDA EN UNA POBLACIÓN RURAL DE LA PROVINCIA DE TUCUMÁN: ASPECTOS CLÍNICOS Y PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Tefaha, L(1); Soria, A(2); Guber, R(2); Liatto, A(1); Sandoval, N(2); Baca, C(2); Martínez, M(1)

(1)Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Argentina (2)Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Argentina

Introducción: Arsenicosis es un trastorno multisistémico definido por OMS como una condición crónica de salud derivada de ingestión crónica de arsénico (As) por encima de una dosis segura, que se manifiesta por lesiones cutáneas características, con o sin participación de los órganos internos. El límite máximo admisible de As en el agua de consumo es 0,01 y 0,05 mg/L para la OMS y Código Alimentario Argentino respectivamente. La mayor parte de estudios provenientes de Asia, muestran una importante prevalencia de lesiones dermatológicas y manifestaciones sistémicas como anemia, diarrea, alteraciones hepáticas y enfermedades pulmonares. **Objetivo:** Analizar la relación entre cambios clínicos-bioquímicos y la toxicidad por el As en el agua de bebida en una población rural de Tucumán. **Material y Método:** Estudio descriptivo, corte transversal, mayo 2013-mayo 2014, incluyó 93 pacientes (30- 82 años) que consumían agua de pozo contaminada con As (0,053-3,106 mg/L) (GEx) y 196 voluntarios de la misma zona rural no expuestos (GNEx) con un promedio de permanencia en el lugar de 38 y 41 años respectivamente. Se excluyeron los pacientes con serología (+) para hepatitis C y B, antecedentes de alcoholismo o drogas hepatotóxicas. Bajo consentimiento informado se realizó anamnesis para búsqueda de antecedentes epidemiológicos y examen físico determinando índice de masa corporal (IMC) y signos de arsenicosis. Se determinaron como parámetros hepáticos Fosfatasa Alcalina (FAL), Aspartato (AST) y Alanino Aminotransferasa (ALT), Gamma-Glutamil Transpeptidasa (GGT) (Wiener Lab). Carga en base de datos tipo Excel. Variables categóricas expresadas en porcentaje y cuantitativas como media + desviación típica. Diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$. Versión 20.0 SPSS para Windows. Resultados: El IMC fue de 27,6±4,6 y 27,0±4,9 kg/m2 para el GEx y GNEx respectivamente. El 11,7% IC95%(5,2-17,7) y el 8% IC95%(4,2-11,8) presentaron hiperhidrosis e hiperqueratosis para el GEx y GNEx respectivamente. La actividad de las enzimas hepáticas evaluadas se encontró dentro de los parámetros normales en ambos grupos. Conclusiones: Estos hallazgos revelan que en la población estudiada existe baja prevalencia de lesiones dermatológicas y habría que hacer diagnóstico diferencial de presencia de signos dermatológicos asociados a la actividad laboral agrícola de esta comunidad. Por otro lado, la exposición crónica al As en el agua de bebida en la población estudiada no causa una elevación significativa de las enzimas estudiadas, lo que no puede relacionarse con ausencia de enfermedad hepática, ya que las mismas son marcadores tardíos de enfermedad y que el estado nutricional podría ser el factor que proteja a los pacientes de un mayor efecto de toxicidad del As a diferencia de lo que ocurre en poblaciones asiáticas en donde la malnutrición incrementa la retención del As y consecuentemente incrementa la severidad de las complicaciones clínicas.

P-32

PRIMER SCREENING POR ULTRASONOGRAFIA DE HIGADO GRASO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL PROGRAMA DE SALUD ESCOLAR DE LA PROVINCIA DE JUJUY

Echenique, GA(1); Torrejón, IE(2, 3); Giordana, G(3); Avelle, R(3) (1)Servicio de Ecografía - Sanatorio "Nuestra Señora del Rosario" (2)Consultorios Pediátricos - Sanatorio "Nuestra Señora del Rosario" (3)Centro Sanitario "Carlos Alvarado" Programa Salud Escolar – Ministerio de Salud - Provincia de Jujuy. Argentina.

Introducción

La prevalencia del hígado graso no alcohólico está aumentando en la población pediátrica, fundamentalmente en los niños con sobrepeso. Este síndrome tiene causas multifactoriales como ser genéticas, conductuales y ambientales.

La esteatosis hepática no alcohólica se define desde el punto de vista anatomopatológico como una acumulación de grandes glóbulos grasos en el citoplasma, los cuales interfieren en la función metabólica normal de este. El hígado graso del paciente obeso se asemeja al daño hepático producido por el alcohol.

Argentina tiene en Latinoamérica, una alta prevalencia de sobrepeso en la población pediátrica con un 7%.

La ecografía abdominal nos muestra distintos grados de infiltración de grasa hepática: leve o grado I cuando se observa un aumento de la ecogenicidad, moderada o grado II cuando se agrega atenuación del sonido y severa o grado III cuando no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de corte transversal en niños de 1er y 6to grado, que concurren a control médico dentro del contexto del Programa de Salud Escolar (PROSANE) en el Centro Sanitario Carlos Alvarado del Ministerio de Salud de la provincia de Jujuy y contemplados entre los meses de abril y diciembre del 2014.

Los niños controlados fueron 2.800, de los cuales, 83 pacientes presentaron sobrepeso y algún grado de obesidad, de ellos 34 varones y 44 mujeres a los que se les realizó ecografía abdominal.

Resultados

Se encontró un 3% de niños con sobrepeso o algún grado de obesidad, 47% varones y 53% mujeres y en los que la ecografía abdominal reveló un 30% de hígado graso. Como hallazgos ecográficos se pueden describir colelitiasis en un 3,6 %, vesícula biliar acodada en un 12% y alteraciones ultrasonográficas renales en un 7,2%

Conclusiones

El presente trabajo relaciona sobrepeso, obesidad y su impacto en la génesis de esteatosis hepática no alcohólica evaluada ecográficamente. La ultrasonografía aporta un elemento más en las decisiones a tomar en este universo de pacientes, fundamentalmente porque no sólo categoriza imagenológicamente a esta patología, sino porque suma otros hallazgos como alteraciones anatómicas y por ejemplo, presencia de litiasis en los órganos estudiados dándole al estudio un valor extra en los caminos a seguir en la valoración y tratamiento de estos niños.

¿EXISTE LA TOXICIDAD HEPÁTICA POR METOTREXATE?

Ruffillo, G(1); Gualano, G(1); Zárate, L(2); Casalla, L(2); Lagues, C(3); Rodríguez Rivello, G(4); Domínguez, N(1); Longo, C(1); Landeira, G(1); Capozzi, MN(2); Alvarez, E(3); Fassio, E(1) (1)Sección Hepatología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina (2)Sección Reumatología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina (3)Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, El Palomar, Argentina (4)Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, El Palomar, Argentina

El metotrexate (MTX) es una terapia eficaz en la artritis psoriásica (AP) o artritis reumatoidea (AR), en las que se lo indica en forma prolongada. El efecto adverso más temido es la toxicidad hepática, habiéndose descrito fibrosis y cirrosis en hasta 35 y 25%, respectivamente, de pacientes (Pts) con AP y porcentajes menores en AR. Se afirmaba que la diferencia se debía a una mayor proporción de varones con historia de alcoholismo en la AP; y se postulaba una relación entre dosis acumulativas de MTX e injuria hepática. Estos estudios se efectuaron antes de la disponibilidad del anti-HCV y del reconocimiento "moderno" del hígado graso no alcohólico (HGNA). El objetivo primario de este estudio prospectivo fue describir las lesiones hepáticas en Pts con AR ó AP que nos fueron derivados para su evaluación por dosis acumulativas de MTX > 1500 mg; y el secundario, analizar su relación con factores de riesgo para HGNA. Pts y métodos: se incluyeron 40 Pts (36 con AR, 4 con AP), edad 59 ± 12 años, 34 mujeres, dosis acumulativa de MTX 4227 ± 3255 mg (Mn 1535, Mx 17010), obesidad y/o sobrepeso en 25, cintura aumentada en 30, HTA en 20, síndrome metabólico (SMB) en 12. Se excluyeron Pts HBV ó HCV positivos. Se les efectuó una historia clínica, incluyendo historia de alcoholismo y medicamentos, cintura, IMC, presión arterial; laboratorio con glucemia, insulina, HDL, triglicéridos, TSH, bilirrubina, AST, ALT, albúmina, Quick, plaquetas; biopsia hepática con examen de la esteatosis, balonización, inflamación y fibrosis. Se analizó la asociación de la esteatosis y la fibrosis con los datos clínico-bioquímicos estudiados, utilizando test de chi cuadrado para las variables cualitativas y prueba de t para las cuantitativas. Resultados: se observó esteatosis en 25 Pts (62.5%). Se asoció en forma significativa con cintura aumentada, con obesidad y/o sobrepeso y con AST y ALT; mientras que no hubo asociación con edad, sexo, dosis acumulativa de MTX, corticoides, hipotiroidismo, HTA, SMB o pruebas de función hepática. En 24 casos, la esteatosis se asoció a balonización e inflamación acinar, con NAFLD activity score que oscilaron de 1 a 6 puntos. Se observó fibrosis en 32 casos: portal en 19, perisinusoidal en 1, portal + perisinusoidal en 7, septal en 4, cirrosis en 1. Fibrosis severa (septal más cirrosis) se observó en 5 casos (12.5%) y no se demostró su asociación con edad, sexo, dosis acumulativa de MTX, AP versus AR, o ninguna de las variables metabólicas (excepto una tendencia en la glucemia, media 95.5 en fibrosis no severa vs 106.4 mg/dl en fibrosis severa, p=0.0507) o de la función hepática estudiadas. Entre los 5 Pts con fibrosis severa, 3 tenían el fenotipo de HGNA, con cintura, IMC y HOMA aumentados y esteatosis en la biopsia; mientras que 2 Pts no lo tenían, sólo dosis de MTX de 3582 y 9648 mg. Conclusión: la lesión más frecuente fue la esteatosis (62%), asociada a cintura aumentada e indistinguible de HGNA. La fibrosis severa fue rara (12%), pero en 2 casos (5%), el único factor presente fue altas dosis de MTX.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS INFRECIENTES EN PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA

Vivas, MN(1); Leiria, F(1); Zárate, F(1); Falco, E(1) (1)Hospital Córdoba. Argentina.

Introducción

Dada la falta de especificidad de los signos neuropsíquicos que configuran la encefalopatía hepática (EH), se reconoce un cierto grado de subdiagnóstico de patologías de origen neurológicas, por la baja sospecha por parte del equipo médico, por lo que es necesario descartar enfermedades psiquiátricas o neurológicas previas o de instauración simultánea con el comienzo de los síntomas.

Objetivo

Describir un caso clínico con manifestaciones neurológicas atípicas, en paciente con cirrosis hepática secundaria a enol y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Caso clínico

Paciente femenino de 54 años de edad, con antecedente de diabetes y cirrosis hepática, secundaria a enol y EHNA, es traída por sus familiares a la guardia refiriendo hiporexia de 72 hs de evolución asociada a dificultad para conciliar el sueño, desorientación, trastornos motores y del habla. Al examen físico: ictericia, edemas (-), abdomen globuloso, no doloroso, hepatomegalia. Alteración ciclo sueño/vigilia, bradipsiquia leve, desorientación temporoespacial, disartria. Pupilas isocóricas y reactivas con movimientos oculares aleatorios, flapping (+), fuerza y tono de cuatro miembros conservados, RP Babinsky/flexor débil, presenta movimientos disquinéticos/distónicos en región cervical, orolinguales y oculares.

EEG: compatibles con patrón encefalopático.

Laboratorio: Plaquetas 172000/uL, APP 25%; GOT 62U/L, GPT 198U/L, FAL 85U/L, GGT 198U/L, BT 9.4mg/dl, BI 5.9mg/dl, GLUC 148mg/dl, VSG 83 mm. MELD: 27

Ecografía abdominal: Sugestivo de hepatopatía crónica. Mínima cantidad de líquido libre en recessos peritoneales.

Endoscopia digestiva alta: Ausencia de vórices esofágicas. Gastropatía Hipertensiva

TAC cerebral sin contraste: dentro de parámetros normales

Valoración Oftalmológica: Lámpara de hendidura: no se observan signos de depósitos corneales. La paciente es controlada en forma ambulatoria con persistencia de los síntomas neurológicos aunque oscilantes en intensidad, a pesar de un hábito intestinal adecuado. Se encuentra en lista de espera de trasplante hepático.

Conclusión:

Si bien son múltiples las patologías a descartar, nuestro diagnóstico presuntivo son discinesias secundarias a encefalopatía hepática vs. degeneración hepatocerebral crónica adquirida (DHCA).

La DHCA presenta una prevalencia de un 2%, aunque debido a la inespecificidad de su sintomatología neurológica, en muchas ocasiones, suele ser confundido con cuadros de encefalopatía hepática, conllevando a un desacierto diagnóstico. Por lo que hace de esta entidad un caso trascendental en el ámbito de la hepatología. De esta forma, el manejo clínico sigue siendo poco eficaz y dificultoso por no existir evidencia concluyente. No obstante, el pronóstico de los pacientes se ve definido por otras complicaciones del daño hepático crónico per se.

DIFERENCIAS ENTRE EL REGISTRO ESPAÑOL Y LA RED LATINOAMERICANA DE HEPATOTOXICIDAD

Besone, F(1); Hernandez, N(2); Sanchez, A(2); Di Pache, M(2); Arrese, M(3); Ruiz, A(3); Braham, J(4); Aranchia, J(4); Kershenovich, D(5); Loeza, A(6); Giral, M(7); Lizarabail, M(8); Mengual, E(8); Mendez Sanchez, N(9); Dávalos, M(10); Schinoni, M(11); Medina Caliz, J(12); Robles - Diaz, M(12); Steffen, C(12); González Gámez, A(12); García - Muñoz, A(12); Gualano, G(13); Tanno, F(1); Zenege, A(14); Anders, M(15); Montero, J(1); Merdizal, M(16); Silva, M(16); Fassio, E(13); Fairbrother, F(17); Zanini, M(17); Benavidez, J(18); Colombaro, L(18); Frider, B(19); Tsakosian, G(19); Soto, M(20); Gámez, L(20); Gostagay, A(21); País, A(21); Girardo, E(22); Canselao, G(23); Wolfson, A(23); Grau, F(24); Descalzi, V(24); Galdame, O(25); Schenker, N(25); Galdame, A(25); Villamil, A(25); Ruf, A(18); Villamil, F(18); Mesquida, M(26); Lihual, N(27); Carrier, M(28); Peralta, M(17); Reggardo, MV(1); Amates, M(1); Ferret, S(1); Ortiz, J(1); Amillaga, L(1); Zambello, Y(1); Tanno, M(1); Tanno, F(1); Lucena, M(12); Andrade, RJ(12) (1)Hospital Provincial del Centro - Universidad Nacional de Rosario (2)Hospital de Clínicas Montevideo (3)Pontificia Universidad Católica de Chile - Santiago (4)Hospital Clínico - Universidad de Chile (5)Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran (6)Hospital General de México (7)Hospital de Clínicas de Asunción (8)Hospital Universitario de Maricao (9)Fundación Médica Sur (10) Hospital Rebagliati, Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres - Lima (11)Hospital Universitario Prof. Edgardo Santos - Universidad Federal de Bahia (12)Hospital Virgen de la Victoria - Universidad de Málaga (13)Hospital Alejandro Posadas Buenos Aires (14)Sanatorio Allende - Córdoba (15)Hospital Alemán - Buenos Aires (16)Hospital Austral - Buenos Aires (17)Hospital Muñiz - Buenos Aires (18)Hospital Británico - Buenos Aires (19)Universidad Maimonides - Buenos Aires (20)Hospital Cullen - Santa Fe (21)Sanatorio de Niños - Rosario (22) Hospital de Junin - Buenos Aires (23)Hospital Clemente Alvaroz - Rosario (24)Fundación Favaloro - Buenos Aires (25)Hospital Italiano - Buenos Aires (26)Hospital Penna - Buenos Aires (27)Hospital Sanatorio - Buenos Aires (28)Hospital Bonorino Udaondo - Buenos Aires

Antecedentes: El agente causal y la incidencia de la injuria hepática inducida por drogas (DILI) difieren según el área geográfica, debido a diferentes políticas de prescripción, hábitos de consumo y factores genéticos. Objetivos: Comparar los casos de DILI incluidos en la Red Latinoamericana de Hepatotoxicidad (SLATINDILI) con aquellos reclutados por el Registro Español (RE). Identificar las diferencias fenotípicas y los agentes causales del episodio tóxico de los pacientes diagnosticados de DILI entre ambos grupos. Material y Métodos: Se compararon los parámetros demográficos y clínicos, además de los agentes culpables del episodio de DILI, entre una muestra de 148 pacientes incluidos en el SLATINDILI y otra compuesta por 858 casos reclutados por el RE. Resultados: (ver tabla). El promedio de edad fue similar para los dos registros: 51 años para el SLATINDILI y 54 años para el RE. Sin embargo, el sexo femenino predominó en el SLATINDILI comparado con el RE (58% vs 48%). A pesar de que el daño de tipo hepatocelular fue el más frecuente en ambos registros, un mayor porcentaje fue observado en el RE (65 % vs. 54%). La forma colestática, fue observada con mayor frecuencia en el SLATINDILI (26% vs 19%). La forma de presentación ictericia se documentó en el 72% y 67% de los casos en SLATINDILI y RE respectivamente, mientras que la tasa de hospitalización fue más elevada en el RE comparado con el SLATINDILI (53 % vs 47%). Los casos severos predominaron en el SLATINDILI (11 vs. 8%), mientras que aquellos relacionados con muerte y trasplante hepático fueron similares (3.4 % vs 4% para SLATINDILI y RE respectivamente). En relación a la droga implicada, los agentes antimicrobianos y fármacos empleados para los sistemas músculo esquelético y articular fueron los más frecuentemente imputados en ambos registros. Sin embargo, cuando comparamos los agentes causales individualmente, la amoxicilina-clavulánico, nimesulida, diclofenac y nitrofurantoina fueron los más frecuentes en el SLATINDILI, mientras que en el RE, a la amoxicilina-clavulánico como primera causa de DILI, le siguieron en frecuencia las drogas tuberculostáticas, ibuprofeno y atorvastatina. Una variedad de compuestos, tales como ciproterona, nevirapina, nitrofurantoina, propilfenazone, agomelatina y tiabendazole, fueron también una causa frecuente de hepatotoxicidad en el SLATINDILI. Conclusiones: Los datos del SLATINDILI mostraron un predominio de mujeres y una tasa más elevada de formas colestáticas comparado con lo detectado en el RE. Estas observaciones podrían ser el resultado de variaciones en los patrones de prescripción entre las diferentes áreas geográficas y el tipo de agentes prescriptos.

Diferencias en las características demográficas y clínicas entre la Red Latinoamericana y el Registro Español de Hepatotoxicidad.

Variables	Registro Español (n = 858)	Red Latinoamericana (n = 148)
Edad media, (rango)	54 (11-90)	51 (15-86)
Mujeres, n (%)	417 (49%)	87 (58%)
Manifestaciones clínicas, n (%)		
Ictericia	579 (67%)	107 (72%)
Hospitalización	454 (53 %)	69 (47%)
Evolución, n (%)		
Muerte/trasplante	34 (4.0)	5 (3.4)
Ley de Hy	295 (35%)	45 (30%)
Gravedad, n (%)		
Leve/moderada	755 (88%)	127 (86%)
Grave	69 (8%)	16 (11%)
Fatal	34 (4%)	5 (3.4)

ASCITIS TUBERCULOSA .ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CON Y SIN CIRROSIS HEPÁTICA

Vasen, W(1); Broto, C(2); Cabane, A(3); Romero, G(4)

(1)Sección Infectología.Hospital "Carlos Bonorino Udaondo" (2)Sección Microbiología.Hospital "Carlos Bonorino Udaondo" (3)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital "Carlos Bonorino Udaondo" (4)Sección Hepatología.Hospital "Carlos Bonorino Udaondo". Argentina.

Introducción: La ascitis tuberculosa (AT) sólo ocurre en el 1 al 2,5 % de las tuberculosis diagnosticadas. La AT en pacientes con cirrosis hepática podría presentar diferencias clínicas que afecten su presentación y evolución.

Objetivo: comparar dos poblaciones de pacientes con AT, un grupo de pacientes cirróticos y un grupo control de pacientes no cirróticos.

Material y métodos: Se revisaron en forma retrospectiva las historias clínicas de pacientes con AT ingresados en forma consecutiva desde enero de 1983 hasta enero de 2015. El diagnóstico de AT fue basado en hallazgos anatomopatológicos en peritoneo y/o cultivo de Mycobacterium tuberculosis líquido ascítico. Se evaluaron en ambos grupos al momento del diagnóstico de la AT: género, edad, etnicidad, pérdida de peso, dolor abdominal, hipertermia, diarrea, masa abdominal palpable, estudios de laboratorio y de imágenes, presencia de tuberculosis pulmonar simultánea, realización de laparotomía y laparoscopia y compromiso de los diferentes órganos abdominales. Se analizó la causa de la cirrosis, el desarrollo de hepatitis tóxica y la mortalidad en ambos grupos de pacientes. Se compararon las variables de cada grupo buscando diferencias estadísticamente significativas utilizando la prueba de Chi Cuadrado con un valor de p < 0.05.

Resultados: Se diagnosticaron 61 casos de AT, 51 en pacientes no cirróticos y 10 en cirróticos. En el grupo de pacientes no cirróticos se halló una mayor pérdida de peso (98% Vs 60%, p < 0.05), mayor compromiso simultáneo del colon (24% Vs 0%, p < 0.05), y mas afectación de ganglios intrabdominales (37% Vs 0%, p < 0.05). Ningún paciente cirrótico tuvo una presentación inicial como abdomen agudo (0% vs 24%, P<0.05). La cirrosis fue de etiología alcohólica en el 80 % de los casos. Los pacientes cirróticos presentaron mayor frecuencia de hepatitis tóxica por antituberculosos (30% Vs 6%, p < 0.05), y mayor mortalidad (20% Vs 2%, p < 0.05) que los no cirróticos. Las demás variables analizadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Conclusiones: Los pacientes sin cirrosis presentaron mayor frecuencia de pérdida de peso y afectación de otras vísceras abdominales como ganglios y colon.

La presencia de cirrosis hepática transforma a la AT en una entidad más severa ya que se asocia a mayor probabilidad de desarrollo de hepatitis tóxica y mortalidad.

INFECCIONES POR BACTERIAS MULTRESISTENTES EN LA CIRROSIS: ¿AFECTAN EL PRONOSTICO DE LOS PACIENTES?

Longo, C(1); Landeira, G(1); Fernández Lausi, A(2); Priore, G(2); Castillo Luna, A(1); Gualano, G(1); Domínguez, N(1); Ruffillo, G(1); Di Bartolomeo, S(2); Fassio, E(1)
(1)Sección Hepatología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina (2) Servicio de Laboratorio Central, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina

La infección bacteriana (IB) es una complicación grave en pacientes cirróticos, que puede precipitar deterioro de la disfunción circulatoria, insuficiencia renal, encefalopatía, coagulopatía, o hemorragia variceal. Pero además, se ha propuesto que habría una prevalencia creciente de IB por bacterias multiresistentes (BMR), que parecen tener aún un peor pronóstico, con menor respuesta a la terapia empírica y mayor mortalidad hospitalaria. Se recomienda que cada institución investigue periódicamente esta posibilidad. Por lo tanto, el objetivo de este estudio observacional, retrospectivo fue el de revisar la epidemiología de las IB en un período de 3 años, evaluando la prevalencia de las IB por BMR y su relación con el pronóstico. Pacientes y métodos: se incluyeron 210 internaciones de pacientes cirróticos, edad 52 ± 12 años; sexo masculino en 149; etiologías principales alcohol en 102, HCV + alcohol en 40, HCV en 20; clases de Child A en 16, B en 97, C en 97; score de MELD mediana 16 (Q1-Q3 12-20). Se efectuaron cultivos bacterianos en las indicaciones habituales: en la admisión, en pacientes con ascitis (además del recuento de PMN en ascitis), encefalopatía, HDA o ante la sospecha clínica; durante la internación, se reiteraron ante deterioro del sensorio o de la función renal o por sospecha clínica. Se analizó la asociación de IB con variables categóricas (sexo, etiología, HIV, diabetes, uso de quinolonas o de IBP pre internación, ascitis, clase de Child) por medio del test de chi cuadrado; y con variables cuantitativas (edad, score de MELD, G.B., plaquetas, albúmina, bilirrubina, Quick, AST, ALT) por medio de la prueba de t para muestras independientes, considerándose a una $p < 0.05$ como de significancia estadística. Se investigó la asociación de IB por BMR con las mismas variables y con óbito; u óbito y/o derivación para trasplante hepático. Resultados: se constató una IB en 89 de las 210 internaciones (42%). Los principales tipos de IB fueron PBE en 29, bacteriemia en 26, respiratoria en 23, urinaria en 17. Se obtuvo aislamiento bacteriano en 50 casos, en 8 por BMR (9% del total de episodios de IB, 16% del total de IB con aislamiento). La presencia de IB se asoció en forma significativa con la clase de Child, el score de MELD, y variables como la albúmina, hemoglobina, G.B., AST, ALT, pero no con óbito durante la admisión ni óbito y/o derivación para trasplante. En cambio, la IB por BMR se asoció en forma significativa tanto con óbito (25% versus 5% en IB por bacterias no MR versus 4% en pacientes sin aislamiento bacteriano, $p = 0.0225$); como con óbito y/o derivación para trasplante (38% en pacientes con IB por BMR versus 7% en IB por bacterias no MR versus 7% en pacientes sin aislamiento, $p = 0.0080$). Conclusión: se demostró una BMR en 9% de los episodios de IB y en 16% de aquellas con aislamiento. Estos porcentajes pueden subestimar a la prevalencia real, dada la naturaleza retrospectiva del estudio. Sin embargo, se enfatiza la implicancia pronóstica del problema, ya que estas infecciones por BMR se asocian a mayor mortalidad y/o necesidad de trasplante.

ANÁLISIS BACTERIOLÓGICO Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA: ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL

Mandrilli, N(1); Cartier, M(1); Vasen, W(2); Muñoz, A(1); Marino, M(1); Miguez, C(1); Romero, G(1)

(1)Sección Hepatología, Hospital de Gastroenterología Dr Carlos B. Udaondo (2)Sección Infectología, Hospital de Gastroenterología Dr Carlos B. Udaondo. Argentina.

Introducción: la Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) es una complicación severa que se presenta en los pacientes cirróticos con una mortalidad del 10 al 30%. En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones bacterianas por gérmenes resistentes. Objetivo: evaluar en forma retrospectiva el rescate bacteriológico en pacientes cirróticos que ingresaron por una PBE o la desarrollaron durante la internación en un Hospital de la CABA. Métodos: estudio retrospectivo observacional en una serie de pacientes con PBE que ingresaron entre el 2010 al 2014. Se definió la PBE como un recuento de neutrófilos $\geq 250 \text{ mm}^3$ en líquido ascítico (LA), se las dividió en 2 grupos, extrahospitalarias (EH) o intrahospitalarias (IH) (más de 48 hs de internación o menos de 30 días al alta de la última internación). Se excluyeron pacientes con HIV u otro tipo de inmunodepresión. Se realizó un análisis de variables clínicas, bioquímicas y rescates en cultivos de LA y hemocultivos. Análisis estadístico: χ^2 con test de Fisher; programa estadístico: MedCalc. Resultados: se incluyeron 45 episodios de PBE, 28 (62.2%) eran EH y 17 (37.8%) IH. De la totalidad de los pacientes 37 eran hombres, edad 56 ± 11.8 años, etiología alcohólica 25 (55.5%), Child Pugh 10 ± 1.42 y MELD 18 ± 6.5 . Se obtuvo rescate en 9 (20%) de los LA y en 5 (11.1%) de los hemocultivos. En las PBE EH el rescate en LA fue de 2 bacilos gram (-) (E.coli sensibles) y 4 cocos gram (+) (1 *Estafilococo* coagulasa negativo metilino resistente, 1 *Enterococo* viridans sensible, 1 *Enterococo* spp resistente a vancomicina y 1 *Neumococo* sensible). En los hemocultivos desarrollaron 2 bacilos gram (-) (E. coli una resistente a quinolonas y otra a α lactámicos) y 2 cocos gram (+) (*Enterococo* spp y un *Neumococo* spp ambos sensibles). En las IH el desarrollo en LA fue 1 bacilo gram (-) sensible (*Proteus mirabilis*) y 2 cocos gram (+) resistentes (SAMR y *Enterococo* spp) y en hemocultivos fue solo un bacilo gram (-) (E.coli resistente a quinolonas y α lactámicos). En las EH tuvimos un 60% de rescate de gérmenes sensibles a diferencia de las IH que fue de solo un 25%. No hallamos diferencias estadísticamente significativas cuando se analizó entre los grupos PBE de alto riesgo, insuficiencia renal al ingreso o que la desarrollaron durante la internación. La mortalidad en ambos grupos fue de 2 (7.14%) pacientes en las EH y de solo 1 (5.88%) en el grupo IH. Ninguno de los pacientes fallecidos presentó en los cultivos bacterias resistentes. Conclusiones: el bajo desarrollo bacteriológico hace difícil hacer un análisis de prevalencia. Sin embargo, cabe mencionar que en el grupo IH la mayoría eran gérmenes resistentes. Por último, cabe destacar un alto rescate de cocos gram (+) 57.1 % cuando se evaluó la totalidad de las bacterias aisladas.

REDUCCIÓN DEL SODIO SÉRICO EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON HEMORRAGIA VARICEAL TRATADOS CON TERLIPRESINA. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

Monica, M(1); Berreta, J(2); Castilla Renis, M(1); Muñoz, A(1); Cartier, M(1); Miguez, C(1); Kociak, D(2); Romero, G(1)

(1)Sección Hepatología. Hospital Carlos Bonorino Udaondo. CABA. Argentina (2)Sección Terapia Intensiva. Hospital Carlos Bonorino Udaondo. CABA. Argentina

Introducción: la terlipresina es ampliamente utilizada en pacientes cirróticos para el tratamiento de la hemorragia variceal (HV) por su potente efecto vasoconstrictor a través de su efecto agonista sobre los receptores V1. Su acción agonista parcial sobre los receptores V2 ha sido relacionada con la reducción de la concentración sérica de sodio ([Na]).

Objetivo: evaluar los efectos de la terlipresina sobre la [Na] en pacientes cirróticos con HV tratados con esta droga más ligadura/esclerosis endoscópica

Material y métodos: se incluyeron 60 pacientes internados por HV entre marzo 2012 y enero 2015 que fueron tratados con terlipresina EV en bolo de 2 mg c/4 hs hasta control del sangrado seguido de 1 mg c/4 hs por 2 a 5 días. A todos se les realizó laboratorio diario durante la infusión de terlipresina y luego c/48 hs hasta el alta o muerte. Se registraron la [Na] basal y la menor [Na] durante el tratamiento. Se dividió a los pacientes en dos grupos. Grupo A: sin cambios o reducción $\leq 5 \text{ mEq/L}$. Grupo B: reducción de Na $\geq 5 \text{ mEq/L}$. Se confrontaron 21 variables basales y 5 variables evolutivas entre ambos grupos. Análisis estadístico: χ^2 , Test exacto de Fisher, t Student para datos apareados y muestras independientes mediante el programa G-Stat 2.0. Resultados: 76.6 % fueron hombres, edad 54 ± 11 años, etiología alcohólica 53.3 %. Al ingreso 10 % eran Child-Pugh A, 60 % B y 30 % C. El MELD basal fue de 15 ± 7.2 . Los pacientes recibieron terlipresina durante 3.5 ± 1 días. En la población total la [Na] descendió significativamente durante el tratamiento con terlipresina de 136 ± 7 a $132 \pm 5.7 \text{ meq/L}$ ($p < 0.01$). De los 60 pacientes, 39 (65%) pertenecieron al Grupo A y 21 (35%) al grupo B. En el grupo A la [Na] descendió de 133.7 ± 6 a 132.8 ± 5.6 ($p < 0.01$) y en el grupo B de 139.9 ± 5.4 a $131 \pm 5.6 \text{ meq/L}$ ($p < 0.01$). La reducción de la [Na] fue significativamente mayor en el grupo B vs. A (9 ± 2 vs. $0.9 \pm 1 \text{ meq/L}$, $p < 0.01$). Sólo un paciente presentó una [Na] durante el tratamiento menor de 120 meq/L. Al evaluar los parámetros basales y evolutivos entre ambos grupos se observó que la [Na] basal fue mayor (139.9 ± 5.4 vs. $133.7 \pm 6 \text{ meq/L}$, $p = 0.01$) y el recuento de plaquetas fue menor (88.2 ± 35.4 vs. $122.6 \pm 66.6 \times 10^3/\text{mm}^3$, $p < 0.05$) en el grupo B con respecto al grupo A. No hallamos diferencias significativas entre ambos grupos en: MELD, Child-Pugh, encefalopatía hepática, días de tratamiento con terlipresina, control del sangrado, resangrado y mortalidad.

Conclusiones: la disminución de la [Na] es común durante la administración de terlipresina en el tratamiento de la hemorragia variceal en pacientes cirróticos. La [Na] y el número de plaquetas basales se relacionan con el descenso de la [Na] durante el tratamiento. Sin embargo la misma no influye en la evolución durante la internación.

HIDROTÓRAX HEPÁTICO: MANEJO DIFÍCIL EN PACIENTE CON CIRROSIS AUTOINMUNE, ASCITIS REFRACTARIA

Tatian, F(1)

(1)Hospital Córdoba. Argentina.

Introducción: el hidrotórax hepático es un derrame pleural de grandes dimensiones en presencia de cirrosis, pero en ausencia de patología pulmonar primaria o cardíaca. En los pacientes cirróticos con ascitis la incidencia del hidrotórax oscila alrededor del 5 al 6%. Cerca del 67% de los derrames son del lado derecho, el 17% son del lado izquierdo y el 17% son bilaterales. Los derrames pleurales en la cirrosis se han atribuido a varios factores: hipoalbuminemia, hipertensión de la vena ácigos, obstrucción linfática o presencia de orificios diafragmáticos que permiten la comunicación entre las cavidades pleural y peritoneal.

Objetivo: valorar las distintas alternativas disponibles en la actualidad para el manejo del hidrotórax hepático en paciente que presenta a pesar de su enfermedad descompensada, buenos parámetros bioquímicos de función hepática.

Caso clínico: paciente femenino de 62 años con antecedentes personales patológicos de diabetes tipo I, síndrome crest e hipotiroidismo, presenta hepatopatía crónica secundaria a hepatitis autoinmune descompensada a partir de episodio de hemorragia digestiva alta variceal que se trató durante el evento agudo con polidocanol y posterior ligadura endoscópica de las varices. Trombosis de rama derecha de la vena porta tratada con enoxaparina durante 6 meses con control con eco doppler hepático que informó permeabilización del vaso. Actualmente cursa con síndrome ascítico edematoso de difícil manejo que en los últimos 9 meses se complicó con varios episodios de hidrotórax derecho (pleuroascitis), de instalación brusca, inmediato al reajuste del tratamiento diurético (espironolactona-furosemida), situación que lleva a la utilización durante tiempo prolongado de dosis máximas de los mismos y a las complicaciones derivadas de ellos.

Conclusión: existen diversas alternativas terapéuticas a considerar: toracocentesis repetidas, inserción de tubo de torácico y esclerosis de la pleura con tetraciclina, reparación quirúrgica directa del defecto diafragmático, el tips y finalmente el trasplante hepático.

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE: TUMOR HEPÁTICO RARO

Falco, E(1); Amé, M(2); Venturini, R(3); Bertero, M(3); Zárate, FE(1); Bencivenga, IO(4)
(1)Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Hospital Córdoba. Córdoba. Argentina.
(2)Servicio de Clínica Médica. Hospital Córdoba. Córdoba. Argentina. (3)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Córdoba. Córdoba. Argentina. (4)Servicio de Oncología. Hospital Córdoba. Córdoba. Argentina.

Introducción

El hemangioendoteloma epitelioide hepático (HEHE) en una neoplasia rara de origen vascular, con un potencial maligno impredecible, usualmente de bajo grado, que puede aparecer en otros órganos. Se estima una incidencia de 1 por millón de habitantes, ocurriendo más frecuentemente en mujeres (3:2) de entre 30 y 40 años. Los hallazgos clínicos y bioquímicos son inespecíficos, por lo cual prima su sospecha ante toda masa hepática sólida. No existen actualmente pautas estandarizadas de tratamiento.

Objetivo

Reportar un caso infrecuente de tumor hepático maligno con abordaje multidisciplinario.

Caso clínico

Mujer, 29 años, sin antecedentes patológicos ni tóxicos, consulta por dolor abdominal de 9 meses de evolución, de inicio en hipogastrio y posterior generalización, de intensidad leve a moderada, acompañado de importante distensión abdominal.

Examen Físico: PS1, abdomen globuloso, RHA presentes, matidez infraumbilical, dolor a la palpación en hipocondrio derecho. Laboratorio: citológico, función renal, ionograma, proteinograma y coagulograma normal. ASAT 69 U/L, ALAT 34 U/L, FAL 664 U/L, GGT 774 U/L, BT 2,3 mg/dl, BD 1,3 mg/dl, LDH 527 U/L, VSG 87 mm/h. Marcadores tumorales: CA 125 844,40 U/ml, CEA, CA 19.9 y alfafetoproteína normal. Ecografía tocoginecológica: sin hallazgos patológicos. Ecografía abdominal: hígado aumentado de tamaño, bordes nodulares, parénquima heterogéneo, con imágenes ecogénicas de bordes lobulados. No se visualiza páncreas por masa heterogénea de 103 x 87 mm. Abundante líquido libre en cavidad. TAC toracoabdominopelviano con contraste oral y EV: lesión sólida mal definida en hígado, hipodensa, heterogénea de 180 x 80 mm, no realiza con el medio de contraste EV, asociada a múltiples nódulos de similares características. Aumento de la densidad del peritoneo y líquido libre abundante. Paracentesis diagnóstica: Físico-Químico de líquido ascítico: rojizo, opalescente, coagulación (-), LDH 179 U/L, proteínas totales 2,9 gr/dl, 510 cd/mm3 (<250 PMN), GASA <1,1. Bacteriológico y citológico (-).

En ateneo multidisciplinario se decide punción biopsia guiada por TAC de la lesión tumoral, diagnosticándose un HEHE, confirmado por inmunohistoquímica AE1/AE2 (-) y CD34 (+). Se descarta carcinomatosis peritoneal por laparoscopia y se decide listar a la paciente para trasplante hepático (TH).

Conclusión

La evolución del HEHE es disímil, pudiendo en algunos casos progresar rápidamente causando la muerte en forma precoz, de ahí la importancia de su sospecha ante toda lesión hepática sólida. El manejo óptimo del mismo debe ser analizado caso por caso, proponiéndose pautas quirúrgicas, tipo resectivas o TH, dependiendo si son lesiones únicas o múltiples respectivamente. Otras alternativas son la quimio y radioterapia, drogas antiangiogénicas o incluso conducta expectante. Serían necesarios estudios multicéntricos para optimizar la terapéutica y el manejo multidisciplinario.

TRATAMIENTO CON TRIPLE TERAPIA ANTIVIRAL EN EL POST TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON RECURRENCIA DE HEPATITIS C, GENOTIPO 1

Carvalho Dorado, M(1); Raffá, S(1); Gruz, F(1); Serio, ME(1); Cervera, V(1); Barros Schelotto, P(1); Gondolesi, G(1); Yantorno, S(1); Descalzi, V(1)

(1)Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático.Hospital Universitario Fundación Favaloro. Argentina.

A partir del 2011 y 2012 se produjo un importante cambio en el enfoque de tratamiento (TTO) de mono infectados con virus de hepatitis C (VHC) debido al desarrollo de nuevos antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC genotipo 1. La adición de los mismos al TTO estándar con interferón pegilado (IFN-PEG) y la ribavirina (RBV) mejoró la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS), además de disminuir en algunos casos su duración. Su uso en trasplante hepático (TH), desde su aprobación en Estados Unidos y Europa, ha sido previamente reportado. En Argentina no se han publicado resultados al respecto. Objetivo: Evaluar los resultados de TTO con triple terapia antiviral (TTA) con boceprevir (BOC) o telaprevir (TVR) en combinación con IFN-PEG y RBV en el post TH en nuestro centro. Pacientes y Métodos: Estudio retrospectivo observacional en pacientes (pac) con TH por cirrosis VHC genotipo 1, con recurrencia severa en el injerto: fibrosis significativa (F≥2) y/o hepatitis lobulillar moderada o severa (A3) de acuerdo a METAVIR o desarrollo de hepatitis colestásica fibrosante (HCF). El TTO indicado fue: TVR 2.250mg (VO) día x 12 semanas + IFN PEG alfa 2a 180 mcg (SBC) semanal + RBV (VO) ajustada a peso ó BOC 3200 mg (VO) día + IFN PEG alfa 2b(SBC) 120mcg semanal+ RBV. La duración estimada de TTO fue de 48 semanas. Se valoraron la respuesta virológica en semana 4 (RVR), 12 (RVT), 24, al final del TTO (RFT) y a las 12 semanas de concluido (RVS12). Se evaluaron también: interacciones medicamentosas, reducción de dosis, utilización de eritropoyetina y/o factores estimulantes de colonias, aparición de efectos adversos y necesidad de discontinuación. Resultados: Se incluyeron 9 pac, 89% (8/9) con genotipo 1b. La edad media fue 59±8 años. El seguimiento post TH al momento de iniciar el TTO fue 4±3 años. Dos pac (22%), ya habían realizado TTO sin obtener RVS, el 88% restante eran naíves. Recibieron TTA con TVR 8 pac (89%) y 1 con BOC, este último precedido por un período de lead in. La duración media del tratamiento fue 37±13 meses y la mediana 48(13-48) meses. La RVR, RVT, en semana 24 y RFT fue: 89%,100%, 89% y 78% respectivamente. La RVS fue 57%. Cuatro pac fueron no respondedores, uno en BOC y 3 en TVR. La tasa de discontinuación fue 44%, tres pac por desarrollo de efectos adversos serios (rechazo ductopenico en 2 casos y pancreatitis aguda en 1) y uno por falta de respuesta. La anemia fue el efecto adverso más frecuente en el 67% y la reducción temprana de RBV se dió en todos los pac. El filgastrim fue indicado en 5 pac y en 57% de los casos se redujo la dosis de PEG-IFN debido a neutropenia y/o plaquetopenia y se utilizó eritropoyetina a partir de la semana 4 de TTO. La inmunosupresión utilizada fue ciclosporina en 5 pac con reducción de dosis al 50% de la dosis diaria histórica y sirolimus en 4 pac, a los que se aumento el intervalo interdos cada 7 días, para mantener el rango terapéutico de la droga. Conclusión: 1) La TTA en receptores de TH aumenta significativamente la RVS en receptores de TH, pero debe realizarse una cuidadosa y estricta selección de los pac para evitar eventos graves 2) La tolerancia al TTO es uno de los mayores problemas con altos porcentajes de discontinuación temprana 3) Las interacciones medicamentosas son controlables, con un adecuado y estrecho monitoreo de las drogas utilizadas 4) La próxima aprobación de nuevos AAD, ampliará el espectro terapéutico del VHC post TH, prometiendo mejorar aun mas estos resultados.

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN TUMOR HEPÁTICO RARO

Garrido, M(1); Iriarte, M(1); Figurelli, S(1); Calzetta, P(1); Martinez, A(1); Curras, A(1)

(1)Hospital Juan A. Fernández. Argentina.

Introducción: Los leiomiomas hepáticos son tumores benignos raros, cuyo origen, se cree, seria a partir del musculo liso de las estructuras vasculares o de los conductos biliares. Se presentan en ambos sexos, tanto en adultos como en la población pediátrica, y en pacientes inmunocompetentes como en inmunosuprimidos. Clínicamente pueden presentarse con dolor abdominal, masa palpable, o bien hallazgo incidental en los estudios por imágenes. En el laboratorio un patrón de masa ocupante hepática, con marcadores tumorales negativos. En los estudios por imágenes se presentan como masas focales, sin patrones característicos. Los estudios histopatológicos percutáneos tienen bajo rédito. La cirugía termina por confirmar el diagnostico, constituyendo el tratamiento definitivo.

Objetivo: Reportar un caso de un leiomioma hepático multifocal en un paciente HIV, librado a su evolución natural, con un periodo de seguimiento de 10 años. Caso Clínico: Paciente de 65 años, HIV + con TARV, CD4 200/mm3, Se interna por anemia ferropénica severa y proctorragia intermitente de meses de evolución. Examen físico lesión verrugosa anal (condiloma por HPV), masa palpable epigástrica de consistencia dura y ascitis. Hto: 16% FAL: 151, liquido ascítico 15 células (MN), GASA 2, Alfa fetoproteína normal. Veda esbozo de cordón varicoso en techo gástrico. Rectoscopia hasta 20cm lesión verrugosa, friable, sangrante que ocupa el conducto anal de forma circunferencial hasta 5 cm en cara posterior. Biopsia: carcinoma epidermoide invasor. Ecografía doppler vena porta 19mm, flujo hepatópeto, ascitis, bazo 146mm y múltiples imágenes sólidas hepáticas. TAC hígado de contornos lobulados difusamente heterogéneo con lesiones focales hipodensas bilaterales, algunas con centro hipodenso y aisladas calcificaciones. Estudios previos (ecografía, TAC, RNM) desde el 2004, que informan imágenes de similares características. En 2012 se realizó Paaf insuficiente y biopsia hepática guiada por ecografía que informó proliferación paucicelular constituida por células ahusadas, vimentina y actina muscular lisa positiva, Ki-67 < 1% y CD 34, CD117 y S-100 negativos.

Conclusión: Se presenta el caso de un tumor hepático raro, con evidencia del mismo desde el 2004, diagnóstico compatible de leiomioma en 2012 y evolución benigna a lo largo de 10 años.

COMPLICACIÓN INFECCIOSA EN TRASPLANTADO HEPÁTICO

Olivera, OA(1, 2)

(1)Consultorio Médico Quirón, Junín de los Andes - Neuquén, Argentina (2)Sanatorio San Roque, Tinogasta - Catamarca, Argentina

INTRODUCCION: Los abscesos hepáticos son infrecuentes (0,013 y el 0,02% de los ingresos). Se localizan preferentemente en el lóbulo derecho. El mayor factor de riesgo es la presencia de patología biliar (40-60%), siendo también la diabetes mellitus y el trasplante hepático factores predisponentes. OBJETIVO: Presentar un caso clínico de absceso hepático en trasplantado. PACIENTE: Hombre de 59 años con antecedentes de gastritis, HTA, Chagas, dislipemia, sobrepeso y cirrosis hepática. Trasplante hepático en 2006, por estenosis postrasplante hepático-yeyuno anastomosis en 2008. Desde entonces inmunoterapia y controles periódicos. Medicado con Ciclosporina, Micoferol, Magnésio, AAS, Omeprazol y Losartán. CASO CLINICO: Presentó a principios de año, malestar general con escalofríos y fiebre (38,5°) por lo que se decide su internación en el Hospital local. LBT informa leucocitosis con neutrofilia, aumento de VSG, Cr 1,67 Glu 1,15 Bil directa de 1,34. Hemocultivos positivos para Streptococo viridans sensible a Ampicilina+Sulbactam. Se le realizó al ingreso tratamiento EV con Ampicilina+Sulbactam y posteriormente se rota a Ceftriaxona+Gentamicina por sospecha de endocarditis bacteriana. Ecocardiograma no informa vegetaciones. Presenta mejoría parcial, se otorga alta el 17Ene14 con medicación (Amoxicilina+Ac.clavulánico 1g/12hs). Posteriormente acude por consultorio, refiere continuar con picos febriles, escalofríos, falta de apetito y tinte subictérico. Nuevo laboratorio c/ patrón colestásico. Se deriva sospechando foco hepatobiliar para su evaluación por servicio de Hepatología del centro de trasplante. Se le realizan Ecografía y RMN que informan hígado trasplantado de forma y tamaño conservado y en segmento hepático VI se identifican formaciones lobuladas confluentes entre sí que presentan áreas líquidas (52x46x26mm). Se evidencian además dilataciones de algunos ramos biliares adyacentes. Se realiza punción-drenaje del mismo, dejando drenaje percutáneo. Se extrae material purulento que al examen directo informa bacilos Gram(-). Se complementa tratamiento antibiótico con AMS/CPX. Evolucionó favorablemente, sin repetir fiebre, sin débito por drenaje. Se retira el mismo, alta con antibióticos VO y control clínico-imagenológico posterior. CONCLUSION: Ante un cuadro de malestar general, dolor en el hipocondrio derecho, fiebre, leucocitosis y FAL elevada, debe sospecharse la presencia de un absceso hepático. La ECO hepatobiliar puede ser útil como procedimiento diagnóstico inicial. La TAC ha demostrado mayor precisión diagnóstica, y es particularmente útil para guiar la punción percutánea. El tratamiento antibiótico es mandatorio y la patología generalmente amerita drenaje percutáneo guiada c/ ECO o TAC. El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos casos en que fallan el tratamiento médico y el drenaje percutáneo, o complican.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA EN UN HOSPITAL PÚBLICO

Falco, E(1); Amé, C(1); Fadul, MA(1); Ortiz, G(1); Zárate, FE(1)
(1)Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Hospital Córdoba. Córdoba, Argentina.

Introducción. La cirrosis hepática (CH) es el estadio final de varias enfermedades hepáticas crónicas. Su prevalencia es variable de un país a otro de acuerdo a los factores etiológicos. En países occidentales el 90% de las causas son el abuso de alcohol, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y las hepatitis crónicas virales. En los últimos 30 años la mortalidad por CH ha ido aumentando de manera constante en todo el mundo. En Argentina, las enfermedades del hígado, donde se incluye la CH, representan la 5ta causa de muerte para ambos sexos entre los 45 y 64 años. Debido al impacto sobre la salud pública que genera la CH, proponemos conocer sus características en nuestro medio para la implementación de pautas preventivas y alternativas terapéuticas acordes.

Objetivo. Identificar las características epidemiológicas, demográficas y clínicas de pacientes con CH que consultan en el Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva en el Hospital Córdoba.

Metodología. Estudio observacional descriptivo prospectivo, de pacientes con diagnóstico de CH entre junio de 2014 y febrero de 2015. Se realizó una valoración clínica y estudios bioquímicos e imagenológicos para diagnóstico etiológico, y en algunos casos punción biopsia hepática. Se registraron las complicaciones derivadas de la hipertensión portal y/o insuficiencia hepática, mortalidad y sus causas.

Resultados. Se incluyeron 74 pacientes, 62% hombres, edad promedio 48 años (r: 17-76). Las causas más frecuentes de CH fueron el consumo excesivo de alcohol 51.3%, hepatitis autoinmune (HAI) 10.8%, EHNA 9.4% y cirrosis biliar primaria 5.4%. Las complicaciones fueron ascitis 63.5% (SHR 13.5% y PBE 9.4%), HDA variceal 40.3%, encefalopatía hepática 21.6% y hepatocarcinoma 4%. El 73% pertenecían a CH descompensadas y el 43% CHILD "C". Se registró una mortalidad de 18.9%, la causa más importante de muerte fue la sepsis 28.5%. Fueron trasplantados un 4%.

Conclusión. En nuestro medio la principal causa de CH es el alcohol, similar a lo que ocurre en muchos estudios a nivel internacional, seguido de una alta prevalencia de HAI. Afecta principalmente al sexo masculino y edades económicamente activas, consultando la mayoría en estadios avanzados de la enfermedad. Si consideramos el alto costo del tratamiento y la inaccesibilidad en muchos centros, deberíamos replantearnos conductas en salud pública a fin de disminuir su prevalencia y minimizar sus consecuencias.

DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA NEONATAL

Costaguta, A(1, 2); Beltramino, D(1); Bitetti, L(1); Gutierrez, MG(1); Ruiz, MV(1); Doba, N(2); Rodríguez Vulycher, F(2)

(1)Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina. (2) Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina

INTRODUCCIÓN: la insuficiencia hepática neonatal (IHN) representa un subgrupo con particularidades propias en relación a la edad de los pacientes, severidad del cuadro y etiologías subyacentes. El conocimiento de la realidad local contribuye a mejorar los resultados del diagnóstico y tratamiento de estos niños. Reportamos la experiencia de nuestro grupo en la atención de pacientes con IHN en los últimos 2 años.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio retrospectivo de las características clínicas y evolución de los pacientes menores de 30 días de vida al momento del diagnóstico de IHN (RIN > 2, ó RIN > 1,5 asociado a encefalopatía) atendidos en nuestro servicio. Se analizaron especialmente las cifras de AST, ALT, Bilirrubina, RIN y concentración de Factor V al momento del ingreso. Se investigaron los virus B y C, toxoplasma, rubeola, HSV, EBV, CMV, HIV, Parvovirus B19, enterovirus, adenovirus y VDRL. Se solicitó dosaje de galactosa uridil transferasa en eritrocitos, y estudio del metabolismo del Fe, incluyendo la pesquisa de Fe en mucosa del labio inferior en los pacientes sospechosos de hepatitis aloinmune (hemocromatosis neonatal). En todos los casos se excluyó la galactosa de la dieta y se indicó aciclovir EV (60 mg/Kg/d) y exanguineotransfusión con infusión posterior de g-globulina EV (1 g/Kg) hasta descartar la etiología correspondiente. Todos fueron inscriptos en lista de emergencia para trasplante hepático.

RESULTADOS: entre setiembre de 2013 y diciembre de 2014 fueron atendidos 4 pacientes (2 varones). La edad y peso promedio al momento del diagnóstico fue de 19 días (11-28 d), y 3,1Kg (2,7-3,6 Kg), respectivamente. Los valores promedio (rango) de AST [615 UI/L (242- 1638)], ALT [532 UI/L (63-1104)], Bilirrubina total [26,5 mg% (19-34)], RIN [7 (5,6-8,1)], y Factor V [16% (13-19)] reflejaban un severo compromiso de la función hepatocelular. Todos recibieron ventilación mecánica y 2 requirieron diálisis peritoneal por insuficiencia renal aguda. La etiología de la IHA fue: hepatitis aloinmune: 1 caso, probable HSV1: 1 caso, indeterminada: 2 casos. El tiempo promedio en lista de espera para los 4 pacientes fue de 13 días (9-21), 2 recibieron trasplante (donante cadavérico reducido, relación peso del injerto/peso del donante: 4% y 7%, respectivamente) y sobrevivieron (18 y 6 meses de seguimiento) con función normal del injerto. Los 2 pacientes con falla renal y etiología indeterminada fallecieron luego de 9 y 21 días de espera en lista.

CONCLUSIÓN: La IHN es un síndrome complejo que debe ser atendido en centros especializados. El trasplante oportuno es una herramienta eficaz y aplicable aún en los niños más pequeños. La etiología es difícil de establecer en un número significativo de casos. La gravedad de los pacientes descriptos en esta serie y su agrupamiento en un período corto de tiempo permite sospechar la posibilidad de un subdiagnóstico de IHN en nuestro medio.

TOLERANCIA OPERACIONAL TEMPRANA EN TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Malla, I(1); Cheang, Y(1); González Campaña, A(2); Lagues, C(3); Silva, M(4)

(1)Hepatología Infantil y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina (2)Cirugía Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina (3)Anatomía Patológica, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina (4)Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

Introducción y Objetivo: la tolerancia operacional es objeto de intensa investigación en trasplante hepático pediátrico en los últimos años. La morbi-mortalidad asociada con el tratamiento inmunosupresor prolongado en estos pacientes es bien conocida. La mayoría de los centros propone intentos de suspender inmunosupresión luego de un período de estabilidad postrasplante de 2 años. Reportamos 3 casos de tolerancia operacional temprana en los primeros 14 meses postrasplante luego de primoinfección por virus Epstein-Barr (EBV) en receptores pediátricos de trasplante hepático con donantes vivos relacionados (DVR), mismatch EBV. Casos: 3 receptores pediátricos de trasplante hepático con DVR, trasplantados a los 9, 12 y 14 meses de vida, respectivamente. 2 varones/1 mujer. 2 atresias de vías biliares, 1 síndrome de Alagille. Todos EBV mismatch pretrasplante (Donante positivo/Receptor negativo). El período postquirúrgico transcurrió sin complicaciones y todos recibieron régimen inmunosupresor con Metilprednisolona/Tacrolimus. Todos presentaron primoinfección EBV dentro de los 3 meses postrasplante, 2 de ellos asintomáticos, 1 con enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD). Las cargas virales de EBV se negativizaron luego de la suspensión de Tacrolimus (un paciente recibió Rituximab como tratamiento de PTLD). Presentan buena evolución clínica con laboratorios de función hepática normales luego de 10, 12 y 22 meses sin tratamiento antirechazo. **Discusión:** en nuestra serie, pacientes menores de 14 meses de vida, trasplantados con DVR, EBV mismatch pretrasplante, fueron candidatos a suspender el tratamiento inmunosupresor. Creemos que estas características permiten identificar un grupo de pacientes potencialmente tolerantes en quienes es posible retirar tempranamente las drogas inmunosupresoras.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LACTANTE CON TUMOR HEPÁTICO

Malla, I(1); Basile, M(2); González Campaña, A(3); Siaba, A(4); Casanueva, E(5); Richard, L(6); Podestá, G(3)

(1)Hepatología Infantil y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina (2)Emergencias Pediátricas, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina (3)Cirugía Hepatobiliar, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina (4)Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina (5)Infectología Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina (6)Hemato-Oncología Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

Introducción y Objetivo: los tumores hepáticos en la lactancia son raros, el hepatoblastoma es el tumor maligno más frecuente y cursa habitualmente con valores elevados de alfa fetoproteína (AFP). Hay otras condiciones que pueden presentarse con estas características. Reportamos el caso de un lactante menor de 3 meses con tumor hepático y AFP elevada con diagnóstico final de absceso hepático luego de hepatectomía izquierda. Caso: paciente de sexo masculino, de 50 días de vida que consulta por masa abdominal detectada por su madre. Primer hijo de padres no consanguíneos, sanos, embarazo controlado, DBT gestacional, cesárea de urgencia por preeclampsia, nacido pretérmino, 35 semanas, PN 3200 g, ingresó a neonatología al nacimiento con requerimientos de ARM 24 hs y una dosis de surfactante, canalización umbilical, luminoterapia a los 5 días de vida durante 48 hs por hiperbilirrubinemia indirecta, 7 días totales de internación. A su ingreso se encontraba en buen estado general, afebril, con masa abdominal palpable en hipocondrio derecho. Ecografía abdominal: en segmento IV hepático imagen nodular, heterogénea de aspecto quístico con ecos internos, sin señal doppler color. Tomografía abdominal con contraste: en segmento IV hepático imagen focal tabicada de 30 x 33 x 29 mm, sin realce luego de contraste ev, la lesión comprime y desplaza las estructuras vasculares adyacentes, trombosis portal con alteración de la perfusión del hígado izquierdo. Laboratorio con hepatograma, hemograma y coagulograma normales, AFP 7279 UI/ml. Con sospecha de Hepatoblastoma, teniendo en cuenta la edad del paciente y resecabilidad del tumor, se decidió realizar hepatectomía izquierda. Informe de anatomo-patología: múltiples abscesos con reacción giantocelular, sin células tumorales, vena porta con trombo antiguo. Cultivo de lesión positivo Staphylococcus aureus Meticilino sensible. Recibió curso de tratamiento con cefalosporinas de primera generación. Presenta buena evolución postquirúrgica, progresiva normalización de AFP y ecografías abdominales normales luego de 6 meses de seguimiento. **Discusión:** los tumores hepáticos en lactantes constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico. En nuestro paciente, los datos de imágenes y AFP hicieron sospechar hepatoblastoma, siendo el diagnóstico final abscesos hepáticos. Creemos que esta presentación es útil para tener en cuenta diagnósticos diferenciales ante lactantes con lesiones hepáticas.

IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DE VITAMINAS A Y E EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ATRESIA DE VÍAS BILIARES

Sassone, AH(1); Tagliavini, C(1); D'Isa, G(1); Barbieri, AI(1); Uicich, R(1)
(1)Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan. Argentina.

Introducción: El retinol es la forma más activa de vitamina A en el organismo. En las personas sanas, la absorción de la vitamina A de la dieta es mayor del 80%, depende de la ingesta de grasas y de la concentración de ácidos biliares intraluminales almacenándose principalmente en las células estrelladas del hígado.

Interviene en la visión, diferenciación celular, espermatogénesis, la respuesta inmunológica, el gusto, la audición, el apetito y el crecimiento.

La absorción de vitamina E depende de la absorción de las grasas y de una secreción biliar normal. El tocoferol se une al C-LDL en los hombres y al C-HDL en las mujeres. Se acumula en hígado y tejido adiposo. Es antioxidante, componente de membranas celulares y puede afectar eventos extracelulares.

Objetivo: Se hizo un estudio retrospectivo en pacientes con atresia de vías biliares con el fin de evaluar la frecuencia de pedidos de vitaminas A, E, lípidos y albúmina al ingreso al hospital.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron 101 pacientes pediátricos. Se consideraron los siguientes análisis pedidos al ingreso del paciente (D0) y al día de pedido de vitaminas (Dx): vitaminas A y E (Vs), lípidos (colesterol, triglicéridos, C-HDL y C-LDL) (L), albúmina (Alb) y hepatograma con GGT. Se calcularon los porcentajes de pedidos y el tiempo transcurrido.

Las vitaminas A y E se determinaron por extracción líquido-líquido/UPLC Shimadzu con detector uv, las determinaciones de química se realizaron en equipos Roche Cobas.

Resultados: 54% del total de los pacientes presentaban valores de ambas vitaminas patológicos y sólo el 13% de ellos tiene el pedido el D0. El 23% presentan sólo una vitamina patológica (17% el D0) de los cuales el 76% corresponde a déficit de vitamina E.

El 24% de los pacientes tiene pedido de L el D0 (18% junto con vitaminas) y un 19% el Dx. El 63% tiene pedido de albúmina el D0 (7% junto con vitaminas) presentando el 22% niveles de Alb inferiores a 3,3 mg%. Un 50% tiene pedido de Alb el Dx.

Al 100% de los pacientes se le realizó hepatograma con GGT el D0.

El 12% de los pacientes estudiados tiene pedido de vitaminas el D0, 14% en la primer semana, 9 % en el primer mes, 22% dentro de los 4-6 primeros meses.

Sólo el 2% de los pacientes tiene pedido de Vs, L y Alb el D0.

Conclusiones: Los estados carenciales suelen asociarse con malnutrición proteico-calórica, escasa ingesta de grasas, síndromes de malabsorción y enfermedades respiratorias. La mala absorción de grasas y vitaminas solubles en grasas es una de las principales complicaciones de enfermedades hepáticas colestásicas de la infancia, como atresia biliar. Considerando que la deficiencia de vitamina A produce ceguera nocturna y la deficiencia de vitamina E puede generar secuelas neurológica a largo plazo, es importante el diagnóstico precoz y el tratamiento de la deficiencia vitamínica, por lo que sugerimos incluir los dosajes de vitaminas A y E, colesterol, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y albúmina el día de ingreso del paciente (D0) al hospital.

ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES EN EL MICROAMBIENTE DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER DE COLON EXPERIMENTAL

Gomez Bustillo, S(1); Fiore, EJ(1); Rodriguez, M(1); Peixoto, E(1); Atorrasagasti, C(1); Malvicini, M(1); Mazzolini, GD(1, 2); Garcia, MG(1)

(1)Laboratorio de Terapia Génica, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral (2) Unidad de Hígado, Hospital Universitario Austral. Argentina.

Introducción: El carcinoma colorectal (CRC) es la tercer causa más frecuente de cáncer y las metástasis hepáticas están presentes en cerca del 15-25% de los pacientes al momento del diagnóstico. El único tratamiento con intención curativa es la cirugía, que puede aplicarse a una minoría de pacientes. En la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas surge la terapia génica y celular. Las células estromales mesenquimales adultas (MSCs) son capaces de migrar hacia el ambiente tumoral en respuesta a factores producidos por el tumor, convirtiéndolas en una herramienta muy valiosa para el transporte de genes terapéuticos. Existen evidencias que indican que el comportamiento y funcionalidad de las MSCs dependerá del microambiente donde se encuentren. **Objetivo:** el objetivo de este trabajo es evaluar el efecto del microambiente tumoral (modelo de metástasis hepáticas de cáncer de colon) sobre las MSCs, estudiando un ambiente considerado inmunosupresor y otro que demostramos previamente que favorece la respuesta antitumoral, generado por el tratamiento combinado de ciclofosfamida (Cy) y un adenovirus que expresa la citoquina inmuoestimuladora IL-12 (IL-12). **Materiales y métodos:** se inocularon células de adenocarcinoma de colon murino CT26 (5 x10⁵/animal) por vía intrahepática en ratones macho adultos Balb/c (día 0). Los animales se distribuyeron en 2 grupos (n=8/grupo): grupo tratado con Cy (dosis única de 50 mg/Kg, i.p/día 7) más AdIL-12 (dosis única, 109 PFU, i.v/24hs post-Cy) y grupo control que no recibió el tratamiento. Se sacrificaron los animales 7 días después del tratamiento (día 14) y se tomaron muestras del tumor. Se dividió el tumor en fragmentos para aislar mRNA y evaluar la expresión de genes por qPCR y para generar medios condicionados (MC), incubando pequeños fragmentos de este tumor en medio de cultivo durante 24 horas. Los MC fueron utilizados para evaluar la migración in vitro sobre las MSCs de ratón y para estimular a las MSCs y luego evaluar la expresión de genes por qPCR en las MSCs. **Resultados:** Se observó que ambos MC fueron capaces de inducir la migración in vitro de las MSCs. La evaluación de los genes expresados en el tumor indicó que el microambiente tumoral proveniente de los tumores tratados (TT) presentó menores niveles de VEGF, IL-6 y HIF-1 y mayores niveles IP-10 que los tumores control (TC), indicando que ambos microambientes tumorales presentaron diferentes características de expresión génica. Por otro lado, la incubación con el MC de los TT indujo la expresión de IL-8 e IP-10 y disminuyó la expresión de IL-6 en las MSCs en comparación con los MC de los TC, corroborando la hipótesis que el microambiente tumoral puede condicionar el comportamiento de las MSCs. **Conclusiones:** Los factores producidos por el medio condicionado del TT indujo un fenotipo sobre las MSCs que condicionaría una mejor respuesta antitumoral. Estos resultados nos permitirán seguir estudiando a las MSCs como posibles co-adyuvantes del tratamiento, especialmente en combinación con la Cy e IL-12.

LA CURCUMINA MODULA LA EXPRESIÓN DE GENES ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD DEL INFLAMASOMA NLRP3 EN UN MODELO MURINO EXPERIMENTAL DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

García, CC(1); Inzaugarat, ME(1); Alegre, NS(1); Wald, M(2); Chérnavsky, AC(1)

(1)Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo, Hospital de Clínicas "José de San Martín", CABA, Argentina (2)Instituto de Investigaciones Biomédicas, UCA, CABA, Argentina

Introducción: La Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) experimental desarrollada por administración prolongada de dieta alta en grasa (AG) en ratón reproduce las características metabólicas y la injuria hepática de la esteatohepatitis (EHNA) humana. La activación del inflamasoma NLRP3 está involucrada en la progresión de las EHGNA humanas. La curcumina, por sus propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias, previene algunas de las principales alteraciones asociadas con esta enfermedad.

Objetivo: evaluar los efectos profilácticos de la curcumina en el desarrollo de EHNA murina, particularmente la modulación de la expresión génica asociada a la activación de NLRP3 en hígado y tejido adiposo.

Materiales y métodos: 16 ratones macho C57BL/6 fueron alimentados con dieta de bajo (10%) o alto (60%) contenido calórico proveniente de grasas (grupos control y AG respectivamente). Luego de 4 semanas de tratamiento, se les co-administró curcumina (2g/kg dieta) a un subgrupo de los grupos AG y control por 19 semanas. Luego de 23 semanas de alimentación, se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa y se determinaron los niveles plasmáticos de colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados. Hígado y tejido adiposo gonadal fueron procesados para su análisis histológico y molecular. La expresión de los genes NLRP3, Caspasa-1, ASC, IL-1b e IL-18 fue estudiada mediante real-time PCR, y los cambios en la expresión génica fueron calculados por el método 2-ΔΔCt. Los resultados se evaluaron estadísticamente mediante ANOVA de dos factores seguido por el post-test de Bonferroni y análisis de correlación de Spearman, con un nivel de significación de p<0.05.

Resultados: Los ratones AG presentaron mayor ganancia de peso corporal y desarrollaron esteatosis, balonamiento de los hepatocitos e inflamación hepática, que fueron prevenidas por la curcumina. En hígado, la expresión de caspasa-1 fue mayor en el grupo AG (p<0.05, vs. control). Curcumina previno el aumento en la expresión de caspasa-1 (p<0.05, vs. AG). Además, moduló negativamente la expresión de NLRP3 (p<0.05), ASC (p<0.01) e IL-1b (p<0.01). Se observó una correlación positiva entre el daño tisular y la expresión hepática de NLRP3 (p<0.001), ASC (p<0.05), caspasa-1 (p<0.01) e IL-1b (p<0.05), así como entre la intolerancia a la glucosa inducida por la dieta AG y la expresión de NLRP3 (p<0.05) y caspasa-1 (p<0.05). En el tejido adiposo del grupo AG se observaron focos inflamatorios e hipertrofia de los adipocitos. Curcumina previno parcialmente estas alteraciones. La expresión de IL-18 fue mayor en el grupo AG (p<0.001, vs. control) y curcumina previno dicho aumento (p<0.01, vs. AG). **Conclusiones:** el tratamiento in vivo con curcumina previno el desarrollo de EHNA en el modelo experimental. La modulación por curcumina de genes asociados a la actividad pro-inflamatoria de NLRP3 en hígado y tejido adiposo, le confieren potenciales propiedades profilácticas para el tratamiento de EHGNA.

EFFECTO DEL MICROAMBIENTE DEL HEPATOCARCINOMA SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE LAS CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES HUMANAS

García, MG(1); Bayo, JM(1); Real, A(1); Fiore, EJ(1); Malvicini, M(1); Piccioni, F(1); Bolontrade, MF(2); Andriani, O(3); Bizama, C(4); Fresno, C(5); Podhajcer, O(6); Fernandez, E(5); Gidekel, M(4); Mazzolini, GD(1, 3)

(1)Laboratorio de Terapia Génica, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral (2)Laboratorio de Células Madres, IBYME – CONICET (3)Unidad de Hígado, Hospital Universitario Austral (4)Universidad de La Frontera, Temuco, Chile (5)Grupo de Minería de Datos en Biotecnología, Universidad Católica de Córdoba (6)Laboratorio de Terapia Molecular y Celular, Fundación Instituto Leloir

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo y los tratamientos con intenciones curativas sólo son aplicables en estadios tempranos de la enfermedad. En este contexto, la terapia con células estromales mesenquimales (MSC) en el transporte de genes terapéuticos emerge como alternativa promisoría. El HCC produce citocinas y quimioquinas capaces de reclutar a las MSC hacia el tumor. Una vez que las MSC llegan a ese microambiente, esos factores podrían modificar su fenotipo y comportamiento. **Objetivo:** el objetivo de este trabajo fue estudiar los cambios producidos en las MSC de origen humano expuestas a los factores producidos por el HCC. **Materiales y métodos:** Se obtuvieron medios condicionados (MC) de tumores provenientes de muestras de pacientes con HCC (PT-7, PT-12 y PT-19, previa firma del consentimiento informado y aprobación del protocolo de investigación por el Comité Institucional de Evaluación) incubando pequeños fragmentos de los mismos en medio de cultivo durante 24 horas. También se obtuvieron MC de tumores generados en ratones nude con la línea HuH7 o con el cultivo primario obtenido a partir del tumor de un paciente con HCC (HC-PT-5). Las citocinas presentes en los MC o producidas por las MSC se evaluaron por un arreglo de anticuerpos. Los cambios producidos en las MSC por la incubación durante 24 horas con los MC fueron estudiados por microarreglos de cDNA y la capacidad quimiotáctica in vitro se estudió con una cámara de Boyden modificada. **Resultados:** Todos los MC presentaron similar expresión de citocinas siendo GRO, MCP-1 e IL-8 las que presentaron mayor concentración. En ensayos de quimiotaxis se observó que el uso de anticuerpos bloqueantes de MCP-1, CXCR1 o CXCR2 redujo la migración de las MSC hacia los MC de HCC en aproximadamente un 20%. El uso conjunto de anticuerpos bloqueantes de CXCR1 y CXCR2 disminuyó la migración de las MSC hacia los MC en alrededor del 50%. La pre-estimulación de las MSC (MSCe) con los MC de HuH7 o HC-PT-5 indujo un aumento de 2 veces en la quimiotaxis hacia los factores producidos por el HCC en comparación con las MSCs sin pre-estimular. La pre-estimulación de las MSC con los MC de PT-7, PT-12, HC-PT-5 o HuH7 mostró la expresión diferencial de 445, 511, 521 y 511 genes respectivamente en comparación con las MSC sin pre-estimular, encontrándose 46 genes relacionados con la migración celular. Además, los factores producidos por las MSCe (entre ellos MCP-1, Nap2, IP-10, Mip1α y Eotaxina-2) incrementaron la quimiotaxis de fibroblastos y células endoteliales en comparación con los factores producidos por las MSC sin pre-estimular. Finalmente, la inoculación de MSCe en ratones portadores de tumores de HuH7 no modificó el crecimiento tumoral. **Conclusiones:** Los factores producidos por el HCC son responsables de la quimiotaxis de las MSC e inducen en estas células cambios en la expresión de genes, producción de factores y efecto quimiotáctico sobre otras células como fibroblastos y células endoteliales, pero no modifican el comportamiento de las MSCs sobre el crecimiento tumoral in vivo.

LA INHIBICIÓN DE LA EXPRESIÓN DE SPARC (SECRETED PROTEIN ACIDIC AND RICH IN CYSTEINE) ATENÚA EL DAÑO EN MODELOS EXPERIMENTALES DE HEPATITIS FULMINANTE

Peixoto, E(1); Atorrasagasti, C(1); Fiore, E(1); Bayo, J(1); Piccioni, F(1); Malvicini, M(1); García, MG(1); Aquino, J(1); Bataller, R(2); Podhajcer, O(3); Mazzolini, G(1)
(1)Laboratorio de Terapia Génica, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral. Derqui-Pilar, Buenos Aires, Argentina. (2)University of North Carolina at Chapel Hill, NC and, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain (3)Laboratorio de Terapia Molecular y Celular, Fundación Instituto Leloir. Buenos Aires. Argentina

SPARC (Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine) es una glicoproteína de la matriz extracelular involucrada en diversos procesos biológicos y desempeña un papel crucial en tejidos sometidos a injuria. Resultados previos muestran que la reducción de la expresión de SPARC en ratones disminuye la fibrogénesis hepática. Sin embargo, no se conoce el rol de SPARC en modelos de injuria hepática aguda. El principal objetivo de este trabajo fue estudiar la participación de SPARC en el daño hepático agudo.

Se estudió la expresión de SPARC en muestras hepáticas de pacientes con hepatitis alcohólica (daño agudo sobre crónico) y hepatopatías crónicas, por PCR en tiempo real. Se emplearon tres modelos de daño hepático agudo en ratones. Tanto a ratones wild type (SPARC+/+) como a knock out (SPARC-/-) para el gen de SPARC se les administró concanavalina A (ConA), un agonista del ligando de FAS (JO2), o galactosamina/LPS. Para cada modelo se evaluó la inducción de SPARC por qPCR. El grado de daño hepático se evaluó mediante análisis anatómo-patológico y se midieron los niveles de transaminasas. Se evaluó infiltrados de células CD4+ por inmunohistoquímica, la expresión de TNF α y IL-6 por ELISA y apoptosis por TUNEL. Para estudiar el rol preventivo de la inhibición de la expresión de SPARC en ratones con ConA se empleó un adenovirus que expresa la secuencia antisentido de SPARC. Para estudiar el efecto terapéutico se empleó ARN de interferencia específico para SPARC. También se empleó un adenovirus con secuencia sentido de SPARC para reestablecer la expresión de SPARC en ratones SPARC-/- tratados con ConA.

Los resultados de este estudio revelaron un aumento en la expresión de SPARC en las muestras de pacientes con hepatitis alcohólica aguda. A su vez la expresión de SPARC se encontró incrementada en los tres modelos animales utilizados. Ratones SPARC-/- presentaron disminución del daño hepático en los 3 modelos de injuria hepática evaluados, además, una marcada reducción en el proceso necroinflamatorio inducido por ConA. La infiltración por células T CD4+, la expresión de las citoquinas proinflamatorias como TNF α e IL-6, y la presencia de apoptosis fueron notablemente atenuadas en los ratones SPARC-/. La inducción de la expresión de SPARC en ratones SPARC-/- reestablece la sensibilidad al efecto de ConA. La inhibición in vivo de la expresión de SPARC tanto de manera preventiva como terapéutica disminuyó la magnitud del daño hepático.

En conclusión, aunque se requieren más estudios, SPARC podría considerarse como una nueva diana terapéutica para el tratamiento de procesos que involucren injuria hepática aguda.

COMPUESTOS POLIFENÓLICOS DE ORIGEN NATURAL COMO POTENCIALES NUEVOS ANTITUMORALES PARA EL TRATAMIENTO DE HEPATOCARCINOMA

Martínez, MJ(1); Andreu, AB(1); Barbini, L(2)

(1)Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina (2)Cátedra de Microbiología Clínica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.

INTRODUCCIÓN: El hepatocarcinoma es uno de los tipos de cáncer más frecuentes mundialmente, diagnosticándose alrededor de 500000 nuevos casos al año. Si bien existen tratamientos disponibles, la tasa de mortalidad asociada a la enfermedad continúa siendo alta. Por esta razón, resulta imprescindible el desarrollo de nuevos compuestos antitumorales. Los polifenoles son metabolitos secundarios de plantas y el interés está dado por su potencial uso como antitumorales. **HIPÓTESIS:** Los extractos polifenólicos de papas andinas tienen la capacidad de inducir la muerte de hepatocitos tumorales humanos. **OBJETIVO:** Caracterizar el mecanismo de muerte activado por extractos polifenólicos de papas andinas en hepatocitos tumorales humanos "in vitro". **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se utilizaron 3 líneas celulares de hepatocarcinoma humano: HepG2, Hep3B y Huh-7. Los compuestos polifenólicos se extrajeron (extracción metanólica) de la pulpa de la variedad CL658 de Solanum tuberosum (papa andina). Las células fueron tratadas con diferentes concentraciones de los extractos (25-400 μ g/mL) por 24 hs. La viabilidad celular se analizó mediante el ensayo de MTS y tinción con azul tripan (AT). La inducción de muerte celular por apoptosis fue estudiada por medio de la tinción con bromuro de etidio y naranja de acridina (BE/NA). Se analizó la aparición de cambios morfológicos típicos de los mecanismos de apoptosis y/o autofagia por microscopía de contraste de fases y microscopía electrónica de transmisión. Se midieron los niveles de expresión de las proteínas regulatorias de la apoptosis de la familia de Bcl-2 por Western Blot. **RESULTADOS:** Los extractos polifenólicos resultaron citotóxicos para las 3 líneas celulares de hepatocitos tumorales "in vitro". Se determinó la concentración citotóxica 50 % (CC50, por MTS), resultando: 106,81 μ g/mL en HepG2, 71 μ g/mL en Hep3B y 132 μ g/mL en Huh-7. Se observó un aumento significativo en el porcentaje de células muertas, como consecuencia de los tratamientos, mediante el recuento de las mismas teñidas con AT. La tinción con BE/NA mostró un aumento significativo de células apoptóticas tempranas en las 3 líneas celulares y también de células apoptóticas tardías en las HepG2. Las observaciones microscópicas demostraron que el tratamiento de los hepatocitos resultó en la aparición de estructuras típicas, tanto de la muerte por apoptosis (núcleos picnóticos y periféricos, reducción del tamaño celular y blebbing) como de la autofagia (vesículas doble membrana). Además, se obtuvieron diferencias significativas en los niveles de expresión de las proteínas regulatorias de la familia de Bcl-2, presentando las 3 líneas celulares distintas tendencias. **CONCLUSIONES:** La actividad citotóxica de los extractos polifenólicos de papas andinas sobre hepatocitos tumorales humanos está dada por la activación de la apoptosis y la autofagia. Estos resultados justifican ampliar su estudio como potenciales nuevos antitumorales para el tratamiento del hepatocarcinoma.

LOS NIVELES ENDÓGENOS ELEVADOS DE BILIRRUBINA PREVIENEN LA COLESTASIS AGUDA EXPERIMENTAL INDUCIDA POR ESTRÉS OXIDATIVO IN VIVO EN LA RATA

Ocampo Alzate, CD(1); Arriaga, SM(2); Boaglio, AC(1); Sánchez Pozzi, EJ(1); Mottino, AD(1); Roma, MG(1); Basiglio, CL(1, 2)

(1)Instituto de Fisiología Experimental (IFISE - CONICET) - Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR (2)Area Bioquímica Clínica - Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. Argentina.

Introducción: La bilirrubina (BR), producto del catabolismo del grupo hemo, es considerada actualmente un importante antioxidante endógeno. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que BR contribuye a limitar la colestasis por estrés oxidativo (EO), ya que concentraciones fisiológicas de BR no conjugada ejercen una importante protección sobre la falla secretora biliar inducida por EO, tanto en duplas aisladas de hepatocitos de rata como en hígado aislado y perfundido de rata.

Objetivo: Evaluar el efecto protector de niveles endógenos elevados de BR frente a la injuria colestásica inducida por EO in vivo en la rata.

Materiales y Métodos: Ratas Wistar macho adultas de 300-350 g p.c. se inyectaron por vía i.p. con hemina (5-20 mg/kg p.c.), un inductor de la enzima hemo oxigenasa-1 (HO-1), la cual transforma hemo en biliverdina, que, por acción de la biliverdina reductasa, se convierte en BR. Se determinaron luego las concentraciones de BR total en bilis, midiendo la absorbancia a 462 nm. Para determinar el punto temporal de máximo efecto de la hemina, los animales se inyectaron i.p. con hemina 20 mg/kg p.c., y se midió la concentración de BR total en muestras de bilis tomadas a distintos tiempos post-inyección. La inducción de HO-1 se evaluó mediante Western Blotting (WB). Finalmente, se estudió el efecto protector de los niveles elevados de BR sobre la colestasis inducida por EO, la cual se indujo 2 h después del tratamiento con hemina (20 mg/kg p.c.), mediante la administración i.p. del agente pro-oxidante tert-butil hidropéroxido (tBuOOH, 400 mmol/kg p.c., i.p.). Se monitoreó el flujo biliar (determinado gravimétricamente), entre las 4 y 6 h post-tBuOOH.

Resultados: La concentración de BR en bilis se elevó de manera dependiente de la dosis frente al tratamiento con hemina, siendo esta elevación significativa para hemina 20 mg/kg p.c. (12,6 $\pm$ 2,5 mg/dl vs. 5,3 $\pm$ 0,6 mg/dl para el vehículo, p<0,001). La máxima elevación de la concentración biliar de BR ocurre entre las 6 y las 12 h post-inyección de hemina (27,4 $\pm$ 4,3 mg/dl para t = 8 h vs. 6,0 $\pm$ 1,2 mg/dl para t = 0, p<0,01), lo cual coincide con un aumento del 50% en los niveles hepáticos de HO-1 (p<0,05 vs. Control, n = 3). Finalmente, tBuOOH produjo una disminución significativa del flujo biliar durante todo el período de tiempo evaluado (1,30 $\pm$ 0,03 ml/min/g hígado vs Control 1,56 $\pm$ 0,01 ml/min/g hígado, p<0,001) y el pretreatmento con hemina previno completamente la caída del flujo biliar producida por tBuOOH (1,65 $\pm$ 0,04 ml/min/g hígado vs animales tratados sólo con hemina 1,72 $\pm$ 0,04 ml/min/g hígado, p=0,14).

Conclusión: La elevación de los niveles intrahepáticos de BR protege al hígado de la injuria oxidativa, previniendo la colestasis que se genera consecuentemente. Esto contribuiría a limitar la progresión de hepatopatías colestásicas que cursan con altos niveles de EO, y permitiría explicar por qué otras hepatopatías con altos niveles de EO cursan sin alteraciones colestásicas evidentes.

LA ADMINISTRACIÓN DE 4-METILUMBELIFERONA (4Mu) REDUCE LA PRESIÓN INTRATUMORAL Y AUMENTA LA EFECTIVIDAD ANTITUMORAL DE LA INMUNOTERAPIA PARA METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER DE COLON

Malvicini, M(1); Ghiaccio, V(2); Piccioni, F(1); Rizzo, MM(1); Alaniz, L(3); Fiore, E(1); García, M(1); Bayo, J(1); Peixoto, E(1); Atorrasagasti, C(1); Aquino, J(1); Matar, P(4); Mazzolini, G(1, 5)

(1)Laboratorio de Terapia Génica-Facultad Ciencias Biomédicas-Universidad Austral (2)Università degli Studi di Cagliari, Cerdeña, Italia (3)CIT NOBA, Universidad Nacional del Noroeste (4)Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. (5)Unidad de Hígado-Hospital Universitario Austral

Introducción y resultados previos: La administración de ciclofosfamida (Cy) y terapia génica con IL-12 (AdIL-12) produce un efecto antitumoral sinérgico mediado por la inducción de una potente respuesta inmunitaria en ratones con cáncer de colon metastásico. Con el objetivo de evaluar el efecto de la modulación del microambiente tumoral sobre la eficacia terapéutica de la combinación Cy+AdIL-12, utilizamos 4-metilumbeliferona (4Mu), un inhibidor de la síntesis de ácido hialurónico. **Metodología:** Se inocularon ratones Balb/c con células CT26 (5 x10⁵) de manera intrahepática (día 0); cuando los tumores alcanzaron un volumen de 85mm³ (día 7) se distribuyeron en grupos que recibieron: I) solución salina; II) 4Mu (200mg/kg/día, vía oral, durante 21 días); III) Cy (50 mg/Kg, i.p) +AdIL-12(109 PFU, i.v); IV) 4Mu+Cy+AdIL-12. Se evaluó evolución del tamaño tumoral, se tomaron muestras y se procesaron para su análisis. Se analizaron los niveles de ácido hialurónico, los niveles de moléculas asociadas al proceso de neovascularización y de hipoxia en el tejido tumoral. **Resultados:** La combinación de la inmunoterapia con 4Mu incrementa la efectividad terapéutica de Cy+AdIL-12. Los niveles de expresión de ácido hialurónico en el entorno tumoral disminuyen significativamente por la administración de 4Mu, observando una disminución más significativa en el grupo tratado con la triple combinación 4Mu+Cy+AdIL-12. Por otra parte, en los animales tratados con 4Mu observamos una disminución significativa de la presión intratumoral así como también de los niveles de expresión del Factor de von Willebrand y en los animales tratados con 4Mu+Cy+AdIL-12 observamos una disminución significativa de los niveles de expresión génica de los factores proangiogénicos VEGF e IL6, y un aumento de la expresión de los factores antiangiogénicos TSP-1 e IP-10 (p<0.05). El análisis de la expresión del marcador de hipoxia Hif1 α mostró niveles significativamente más bajos en los animales tratados con 4Mu+Cy+AdIL-12(p<0,01). Sugerimos que el tratamiento con 4Mu potencia el efecto antitumoral de Cy+AdIL-12 a través de la modulación de la matriz extracelular favoreciendo el desarrollo de un microambiente tumoral favorable para su erradicación.

PARTICIPACIÓN DE TLR4 Y TLR9 EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA ADAPTATIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Alegre, NS(1); Inzaugarat, ME(1); García, CC(1); Billordo, LA(1); Romero, G(2); Romeo, JM(3); Ameigeiras, B(3); Cherniavsky, AC(1)
(1)Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo, Buenos Aires, Argentina (2)Hepatología, Hospital de Gastroenterología "Dr. CB Udaondo" (3)Unidad de Gastroenterología, Hospital General de Agudos "JM Ramos Mejía"

Introducción: Los pacientes con enfermedades del Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) se caracterizan por un aumento en la permeabilidad intestinal que eleva la afluencia de subproductos bacterianos a sangre. Los receptores tipo Toll (TLR) 4 y 9, que reconocen lipopolisacáridos (LPS) y ADN bacteriano respectivamente participan en la respuesta innata y han sido involucrados en EHGNA. Su reciente identificación en linfocitos T (LT) les confiere un potencial papel modulador de la respuesta adaptativa. La prolongada estimulación de linfocitos in vivo podría inducir la sobreexpresión de TLR4 y 9 en LT.

Objetivo: evaluar la distribución de ambos TLRs en linfocitos CD4 y CD8 de sangre e hígado de pacientes con EHGNA y sus posibles efectos proinflamatorios.

Pacientes y Métodos: Utilizamos sangre entera y biopsias hepáticas de pacientes adultos con EHGNA (n=24) y controles (Co, n=29). Células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y suspensiones de células hepáticas obtenidas por gradiente de Ficoll-Hypaque o disgregación mecánica, respectivamente, fueron marcadas con anticuerpos monoclonales anti-CD4, -CD8, -TLR9 y -TLR4 conjugados a diferentes fluorocromos analizadas por citometría de flujo. Se cuantificó el porcentaje de células positivas para TLR4 o la intensidad media de fluorescencia (IMF) para TLR9. Por otra parte, mediante selección negativa se obtuvo una fracción CD3+ a partir de CMSP, la cual se estimuló con anti-CD3 soluble [500ng/ml] ± LPS [1µg/ml] por 72 h. Se cuantificó la expresión de TLR4 mediante citometría de flujo y la producción de IFN-γ por ELISA. Para el análisis estadístico de los datos se emplearon la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney, ANOVA de 2 factores y el coeficiente de correlación de Spearman según se indica en cada caso.

Resultados: Hallamos un mayor porcentaje de células infiltrantes CD4+TLR4+ y CD8+TLR4+ (p=0.02 y p=0.02, n=8 en cada grupo, Mann-Whitney) y una tendencia a un mayor porcentaje de células circulantes CD4+TLR4+ y CD8+TLR4+ (p=0.057 y p=0.057, n=4 en cada grupo, Mann-Whitney) en EHGNA vs. Co. Sin embargo para TLR9 se obtuvo similar IMF en ambos grupos (p=ns, Mann-Whitney). La estimulación con LPS indujo un aumento en la producción de IFN-γ en células CD3+ (p<0.05, n=6 en cada grupo; ANOVA 2 factores), que muestra una correlación positiva (r=0.86; p=0.01) con el aumento la expresión de TLR4 en células CD4+ periféricas en EHGNA (p<0.01, n= 7; ANOVA 2 factores).

Conclusiones: La expresión de TLR4 intrahepática y periférica, y la respuesta ex vivo al LPS en el contexto de EHGNA sugieren la participación de este receptor en la respuesta adaptativa. Los ensayos realizados no descartan la posible participación de TLR9 en EHGNA. Futuros análisis funcionales que involucren TLR9 en linfocitos podrían indicar efectos sinérgicos entre ambos TLRs.

¿ES EL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO SIEMPRE PERJUDICIAL EN COLESTASIS OBSTRUCTIVAS: UNA REEVALUACIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO DE OBSTRUCCIÓN BILIAR MALIGNA

Bessone, F(1); Roma, MG(2)
(1)Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (2)Instituto de Fisiología Experimental (IFISE-CONICET/UNR). Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

Antecedentes. El ácido ursodesoxicolico (AUDC) es el agente terapéutico de primera elección para la mayoría de las hepatopatías colestásicas, en gran parte debido a su capacidad para contrarrestar los efectos deletéreos de los ácidos biliares sobre la integridad hepática, así como por sus propiedades inmunomoduladoras. Por lo tanto, es predecible que tenga efectos beneficiosos en colestasis obstructivas, donde se alcanzan los máximos niveles tóxicos de ácidos biliares endógenos, asociados a marcados fenómenos inflamatorios. Sin embargo, la administración de AUDC suele estar contraindicada en colangiopatías obstructivas debido al alegado riesgo de alteración de la integridad biliar secundaria al aumento de presión intraluminal asociado a su efecto colerético.

Caso clínico. Se presenta un paciente de 83 años con antecedentes de adenocarcinoma de colon quien, en un laboratorio de control post-quimioterapia, mostró elevaciones moderadas de FAL y GGT, sin evidencias constatables de fenómenos obstructivos por tomografía axial computada (ausencia de tumores hepáticos y adenopatías abdominales, y conductos biliares de calibre normal). Dado que ambas enzimas, y también las transaminasas, se elevaron significativamente en un laboratorio realizado 3 semanas después (ver tabla), se estableció el diagnóstico presuntivo de colestasis intrahepática secundaria a la quimioterapia recientemente recibida, por lo que se prescribió AUDC a dosis diarias moderadas (8 mg/Kg de p.c.). La integridad hepática fue marcadamente protegida por AUDC, como lo indicó la disminución de los niveles séricos de todas las enzimas hepáticas estudiadas a lo largo del período de tratamiento (5 semanas); incluso, el efecto beneficioso se vio acrecentado al aumentar la dosis de AUDC a 12 mg/Kg de p.c. Dado que, a pesar de la preservada integridad hepática, los niveles séricos de bilirrubina y ácidos biliares continuaron aumentando incesantemente, se sospechó, y constató posteriormente por colangiorenoscopia, la existencia de una obstrucción biliar maligna extrahepática de rápida evolución, cuyos efectos deletéreos sobre el parénquima hepático habían sido extensivamente protegidos por el AUDC.

Conclusiones. 1. Este caso documenta, por primera vez en humanos, que las dosis moderadas de AUDC pueden prevenir significativamente el daño hepático asociado a una obstrucción biliar. 2. Este hallazgo puede contribuir a definir con mayor precisión la relación riesgo-beneficio de la utilización del AUDC en colangiopatías asociadas a procesos obstructivos. 3. Nuestro reporte alerta acerca de la necesidad de investigar la existencia de un proceso obstructivo biliar en pacientes bajo tratamiento con AUDC que manifiesten un patrón bioquímico paradójicamente disociado, con aumento de los niveles séricos de bilirrubina y ácidos biliares a pesar de una disminución de transaminasas y enzimas marcadoras de colestasis.

Evolución de las enzimas hepáticas antes y después de la administración de AUDC en un paciente con obstrucción biliar maligna.

Parámetros bioquímicos (x LSN)	1ª consulta posquimioterapia	Pre-AUDC (3 semanas después)	+ AUDC (8 mg/Kg p.c./día, 2 semanas)	+ AUDC (12 mg/Kg p.c./día, 3 semanas)
FAL	5,9	22,1	13,6	10,5
GGT	3,0	10,7	3,3	2,0
ALT	0,8	6,4	1,7	1,9
AST	0,6	3,1	1,4	1,6
Bilirrubina total	0,8	2,0	10,0	32,6
Ácidos biliares	N.D.	0,3	8,9	15,0

EFFECTOS DE LA INHIBICIÓN DE LAS SÍNTESIS DE ÁCIDO HIALURÓNICO POR 4-METILUMBELIFERONA EN EL MICROAMBIENTE DEL HEPATOCARCINOMA

Piccioni, F(1); Fiore, E(1); Bayo, J(1); Atorrasagasti, C(1, 2); Peixoto, E(1); Rizzo, M(1); Malvicini, M(1, 2); García, MG(1, 2); Alaniz, L(2, 3); Mazzolini, G(1, 2)
(1)Laboratorio de Terapia Génica, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral. (2)CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) (3)CIT NOBA, Universidad Nacional del Noroeste de la Pcia. de Bs. As., Junín, Buenos Aires. Argentina.

Introducción. La cirrosis se caracteriza por una acumulación excesiva de componentes de matriz extracelular, entre ellos el ácido hialurónico (AH), y es considerada una condición pre-neoplásica para el hepatocarcinoma (HCC), la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. 4-metilumbeliferona (4MU) es un inhibidor específico de la síntesis de AH y hemos demostrado previamente sus propiedades anti-tumorales en un modelo de HCC ortotópico con fibrosis subyacente. Nuestro objetivo fue explorar los efectos de la inhibición de AH por 4MU en el microambiente tumoral hepático. **Materiales y métodos:** Se inocularon ortotópicamente células tumorales Hepa129 en el hígado de ratones C3H/HeJ machos con fibrosis inducida por inyecciones i.p. de tioacetamida. Los animales fueron tratados con 4MU por vía oral durante 20 días, comenzando 5 días previos a la implantación del tumor. Los efectos de 4MU sobre la angiogénesis fueron evaluados por inmunomarcación de CD31 y cuantificación de factores pro-angiogénicos (VEGF, IL-6, SDF-1) tanto en el tumor como en el parénquima hepático no tumoral. Los niveles de IL-6 también fueron cuantificados en células Hepa129 in vitro y células de Kupffer in vivo, luego del tratamiento con 4MU. Además, se analizó la migración de células endoteliales (HMEC-1) hacia medio condicionado derivado de células de HCC (MC-HCC) y formación de tubos vasculares. **Resultados.** El tratamiento con 4MU significativamente el crecimiento tumoral y, como consecuencia, aumenta la tasa de sobrevida (p<0.05, test de Student). Los niveles sistémicos de VEGF se redujeron significativamente en los animales tratados con 4MU (p<0.001, ANOVA). La expresión de CD31 se redujo luego de la terapia con 4MU en el parénquima hepático, en comparación con el grupo control (p<0.001, test de Student). Además, la expresión del ARNm y los niveles de proteína de IL-6 y VEGF se inhibieron tanto en el tejido tumoral como en el parénquima no tumoral. También se redujo significativamente la producción de IL-6 por las células de Kupffer in vivo en los animales tratados con 4MU (p<0.001, test de Student). Los estudios in vitro mostraron este mismo efecto en las células Hepa129, y que el mismo era dependiente de la reducción de la producción de AH (p<0.05, ANOVA). Asimismo, 4MU fue capaz de inhibir la migración de células endoteliales hacia el MC-HCC (p<0.001, ANOVA) y la formación de tubos vasculares (p<0.001, ANOVA). **Conclusiones.** 4MU posee actividad antitumoral in vivo. Sus mecanismos de acción incluyen una reducción de factores pro-angiogénicos y de la citoquina proinflamatoria IL-6. 4MU es una molécula disponible para su uso por vía oral con potencial para el tratamiento del HCC.

CELULAS ESTROMALES MESENQUIMALES SOBRE-EXPRESANDO EL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMIL INSULINA-I PROTEGEN DEL DAÑO CELULAR EN LA FIBROSIS HEPATICA

Fiore, EJ(1); Bayo, J(1); Malvicini, M(1, 2); Catalina, A(1, 2); Piccioni, F(1); Peixoto, E(1); García, M(1, 2); Aquino, J(1, 2); Mazzolini, G(1, 2)
(1)Laboratorio de Terapia Génica, Facultad de Cs. Biomédicas, Universidad Austral (2)Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina

INTRODUCCIÓN: La capacidad de las células mesenquimales estromales (MSCs) de migrar selectivamente hacia sitios de lesión e injuria permitiría utilizarlas como vehículo de genes terapéuticos. Anteriormente demostramos que la aplicación sistémica de una dosis de MSCs sobre-expresando el factor de crecimiento similar insulina-1, mediante un vector adenoviral, (AdIGF-I-MSCs) mejora la fibrosis hepática inhibiendo la activación de las células estrelladas hepáticas y estimulando la regeneración hepatocitaria, mediante la activación temprana de mecanismos endógenos.

OBJETIVO: Estudiar los mecanismos a través de los que AdIGF-I-MSCs ejercen su efecto pro-regenerativo y evaluar el efecto antifibrotico de la aplicación de múltiples dosis de AdIGF-I-MSCs en un modelo murino.

MATERIALES Y MÉTODOS: MSCs de médula ósea de ratones Balb/C fueron infectadas con AdIGF-I-MSCs o con un adenovirus para la expresión de GFP (Green Fluorescent Protein; AdGFP-MSCs; control). El modelo experimental consistió en la administración crónica de tioacetamida durante 12 semanas a ratones Balb/C. Se establecieron 5 grupos experimentales, con aplicación de: solución salina (control); 1 o 3 dosis de AdGFP-MSCs (control), y 1 o 3 dosis de AdIGF-I-MSCs. Se obtuvieron muestras de hígado a 1, 3 y 42 días luego de la primera dosis de tratamiento. Se analizó la expresión de genes relacionados con el ciclo celular mediante un arreglo de PCR Mouse Cell Cycle RT² Profiler™ (Qiagen). Los genes que mostraron mayor variación fueron confirmados por qPCR. Finalmente, se analizaron cambios en el perfil de expresión de macrófagos a 1 día de la aplicación del tratamiento y, en estudios in vitro sobre cultivos primarios de hepatocitos se evaluó el efecto del sobrenadante de cultivo de las MSCs.

RESULTADOS El sobrenadante de AdIGF-I-MSCs indujo la expresión de IGF-I, HGF y PCNA en hepatocitos. El análisis del arreglo de PCR resultó en la inducción de 11 genes (entre ellos: Brca2, Notch2, Myb y Abl1; fold change: 14; 5,1; 4,7 y 4,3, respectivamente; vs. solución salina) y la represión de otros 4 (entre ellos: Gadd45a; fold change: 3; vs. solución salina). Por qPCR, se confirmó la variación en la expresión de los 5 genes que mostraron un mayor cambio y un efecto superior del tratamiento con AdGFP-MSCs en comparación con los controles. Los cambios en la expresión de Brca2, Myb, Abl1 y Gadd45a sugieren la inducción de mecanismos de reparación y replicación del ADN en respuesta al daño. Asimismo, Notch2 está relacionado con la generación y/o proliferación de hepatocitos. Se observaron cambios en el perfil de expresión de los macrófagos presentes en el hígado al día de aplicación del tratamiento. Finalmente, la aplicación de 3 dosis de AdIGF-I-MSCs tuvo un efecto terapéutico superior a los demás tratamientos.

CONCLUSIÓN La aplicación de AdIGF-I-MSCs mejoraría la fibrosis hepática establecida mediante mecanismos de protección al daño celular y la proliferación de hepatocitos. El efecto de la aplicación de múltiples dosis celulares es superior al de una dosis única.

EFFECTO ANTICARCINOGENICO DE LAS ESTATINAS EN MODELOS DE HEPATOCARCINOGENESIS

Ridruejo, E(1); Romero Caimi, G(2); Obregon, MJ(3); Wulf, N(4); Chiappini, F(4); Randi, A(4); Kleiman, D(4); Alvarez, L(4)
 (1)Hepatology Section, Department of Medicine. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. (2)Laboratory of Biological Effects of Environmental Pollutants, Department of Human Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. (3)Department Molecular Physiopathology, Instituto de Investigaciones Biomédicas (Centro mixto CSIC-UAM). Madrid, Spain. (4)Laboratory of Biological Effects of Environmental Pollutants, Department of Human Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

El carcinoma hepatocelular(CHC) es la tercera causa principal de muerte relacionada con el cáncer. Ciertas toxinas ambientales inducen HCC. El Hexaclorobenceno (HCB) es un pesticida persistente en el ambiente. Es un disruptor endocrino que altera la homeostasis de las hormonas tiroideas (TH), promueve el desarrollo de neoplasia y el cáncer de hígado en ratas. Las estatinas son medicamentos que se utilizan para disminuir el colesterol, presentan actividad antitumoral dada su acción apoptótica y su capacidad para inhibir la invasión tumoral y reducir el desarrollo de metástasis. El mecanismo de acción de las estatinas vinculado a su función antitumoral aun no está totalmente esclarecido. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto anticancerígeno de las estatinas en modelos in vitro e in vivo. Modelos experimentales: 1-in vivo, de iniciación-promoción en ratas [diethylnitrosamina (DEN) (100 mg/kg de p. c.) y HCB (100 mg / kg de p. c.)] para evaluar los efectos sobre: a) niveles del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) en zonas focales y no focales, Western Blot, b) en hígado total: niveles de HT, mRNA de las enzimas de iodinasa tipo I y III y niveles de mRNA de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCoAR), RT-PCR respectivamente, y c) los niveles de colesterol en suero, kit enzimático. 2-In vitro, en células Hep-G2 se evaluó el efecto de

de estatinas [Atorvastatina (10, 20 y 30 μ M) y Simvastatina (5, 10, 20 μ M)] sobre el efecto proliferativo del HCB (5 μ M). Se analizaron los siguientes parámetros: PCNA, pERK, y niveles de ciclina D1 (CD1), mediante Western blot, y factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) por RT-PCR. Resultados: In vivo, se observó un aumento en los niveles de PCNA en zonas focales (DEN + HCB) vs. DEN (60%, $p \leq 0,001$). En tejido hepático el RNA de la HMGCoAR aumentó (31% ($p \leq 0,01$); los niveles de T4 aumentaron un 38% ($p \leq 0,01$) y los niveles de T3 disminuyeron un 37% ($p \leq 0,01$). Los niveles de mRNA de D1 aumentaron un 30% ($p \leq 0,01$) y los de D1 disminuyeron un 41% ($p \leq 0,01$). Los niveles de colesterol sérico aumentaron un 28% ($p \leq 0,05$).

In vitro, el efecto proliferativo del HCB (5 μ M) evaluado al medir PCNA, p-ERK, TGF- β 1 y los niveles de expresión de CD1, disminuyó de manera dosis dependiente al añadir atorvastatina o simvastatina. Los niveles del RNA de la HMGCoAR se redujeron un 29% y un 38% con Atorvastatina 20 y 30 mM, respectivamente y un 20% y 31% con Simvastatina 10 y 20 μ M, respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1

	PCNA	pERK	TGF β -1	cD1	HMGCoAR
Ethanol	10 $\pm$ 1,1	6 $\pm$ 0,8	11 $\pm$ 1,3	13 $\pm$ 1,5	16 $\pm$ 2
HCB (5 μ M)	18 $\pm$ 1,9**	14 $\pm$ 1,9*	31 $\pm$ 3,3**	28 $\pm$ 1,5**	36 $\pm$ 4**
HCB (5 μ M)+ AT (5 μ M)	14 $\pm$ 2,1*	NA	NA	21 $\pm$ 1,1	NA
HCB (5 μ M)+ AT (10 μ M)	10 $\pm$ 1	7,5 $\pm$ 0,9	15 $\pm$ 1,9	10 $\pm$ 1,5	NA
HCB (5 μ M)+ AT (20 μ M)	10 $\pm$ 0,9	4 $\pm$ 0,3	8 $\pm$ 0,9	10 $\pm$ 1,5	26 $\pm$ 2,7**
HCB (5 μ M)+ AT (30 μ M)	9 $\pm$ 0,6	4 $\pm$ 0,5	6 $\pm$ 0,3	13 $\pm$ 1,5	11 $\pm$ 2
	PCNA	pERK	HMGCoAR		
Ethanol	11 $\pm$ 1,3	14 $\pm$ 0,8	26 $\pm$ 3		
HCB (5 μ M)	20 $\pm$ 1,3**	27 $\pm$ 2,9*	39 $\pm$ 4**		
HCB (5 μ M)+ SIN (5 μ M)	17 $\pm$ 2	23,5 $\pm$ 2,6	NA		
HCB (5 μ M)+ SIN (10 μ M)	8 $\pm$ 0,8	14 $\pm$ 0,5	11 $\pm$ 1,6**		
HCB (5 μ M)+ SIN (20 μ M)	4 $\pm$ 0,2	9 $\pm$ 1,5	7 $\pm$ 1		

RESÚMENES PRESENTADOS

RP-01

NUEVOS CASOS DE HEPATITIS D EN PACIENTES CON HBSAG REACTIVO E INFECCIÓN OCULTA POR EL VIRUS DE HEPATITIS B EN ARGENTINA

Delfino, C(1, 2); Pataccini, G(1); Outon, E(3); García, G(3); Dieguez, N(3); Cicero, M(3); Castro, S(3); Berini, C(1); Cuestas, ML(2); Gentile, E(2); Castillo, A(2); Oubiña, J(2); Mathet, V(2); Biglione, MM(1)
 (1)Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS, UBA-CONICET), Argentina (2)Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM, UBA-CONICET), Argentina (3)Laboratorio de Virología del Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Pedro Fiorito", Argentina

Introducción: el virus de hepatitis D (HDV) fue descubierto en un grupo de pacientes italianos con infección crónica por el virus de hepatitis B (HBV). Los autores describieron un antígeno asociado a un genoma de ARN pequeño que utilizaba las proteínas de envoltura del HBV para formar su virión, es por este motivo que la infección por HDV sólo puede ocurrir en presencia del HBV; ya sea en eventos de coinfección o sobreinfección. Ambos tipos de infecciones incrementan el riesgo de desarrollar hepatitis fulminante, cirrosis y/o hepatocarcinoma celular. Se estima que alrededor de un 5% de los portadores crónicos del HBV, tiene evidencia serológica de haber estado expuesto al HDV. Las guías de diagnóstico sugieren que todo paciente con HBsAg reactivo debería ser testeado para evaluar la presencia de anticuerpos (Acs) anti-HDV. Nuestro grupo ha descrito esta infección en donantes de sangre y amerindios del noreste de nuestro país. En esta última población, la presencia del HDV fue observada mediante transcripción inversa (RT)-nested-PCR (n-PCR) en individuos con infección oculta por el HBV (OBI; HBsAg no reactivo) y ELISA no reactivo para Acs anti-HDV. Objetivo: evaluar la presencia de infección por HDV en una población hospitalaria con diferentes marcadores serológicos del HBV. Metodología: se analizaron 19 muestras de plasma de individuos reactivos para el HBV (13 con Acs totales anti-HBc solamente y 6 con Acs totales anti-HBc y HBsAg) que estuvieron internados por diferentes patologías. Todas las muestras fueron analizadas por ELISA para Acs anti-HDV totales (Abbott). Luego de la extracción

del RNA del HDV, una región nucleotídica que codifica una parte del antígeno delta fue amplificada mediante RT-nPCR. Asimismo, se realizó la extracción del DNA-HBV y se amplificó por PCR y n-PCR las regiones S y Precore/Core, respectivamente. Resultados: del total, 3 muestras (M13, M14 y M17) resultaron positivas por RT-n-PCR para el HDV. De ellas, la M17 resultó reactiva para Acs anti-HDV con una prevalencia del 5,3% (1/19). La misma presentaba marcadores de OBI, mientras que M13 y M14 exhibían reactividad para HBsAg y Acs anti-HBc. Además, en la M14 se amplificó la región S del HBV. Conclusiones: estos resultados nuevamente confirman infección por el HDV en casos de OBI y la circulación de dicho virus en nuestra población. Estos datos muestran la importancia de la realización adicional del diagnóstico molecular con el objeto de evitar un sub-diagnóstico y conocer la real prevalencia de esta infección. En base a estos hallazgos, se propone reevaluar el actual algoritmo diagnóstico del HDV internacionalmente vigente.