

Enfermedades hepáticas

Juan Carlos García-Pagán^a, José Luis Calleja^b y Rafael Bañares^c

^aHemodinámica Hepática. Servicio de Hepatología. Hospital Clinic. Barcelona. ^bServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. ^cSección de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

RESUMEN

En el pasado congreso de la AGA se presentaron diversas novedades relacionadas con las enfermedades hepáticas. Con respecto a la hepatitis C destaca la eficacia y seguridad de eltrombopag, agonista oral del receptor de trombopoyetina, que induce un incremento significativo de la cifra de plaquetas en pacientes con trombopenia, lo que abre posibilidades terapéuticas evidentes. Un estudio de coste-eficacia sugirió que la estrategia más adecuada en el diagnóstico y la profilaxis primaria de las varices esofágicas, es el tratamiento universal con betabloqueantes seguida del diagnóstico mediante cápsula endoscópica más betabloqueantes. La cuantificación de la apoptosis hepatocitaria, a través de la detección en plasma de citoqueratina-18, pudiera ser una herramienta que diferencie esteatosis simple de esteatosis con actividad inflamatoria en la enfermedad hepática por depósito de grasa, lo cual implica connotaciones pronósticas. Por último, la adición de la presencia de hiponatremia y ascitis incrementa la capacidad pronóstica de la puntuación MELD.

Palabras clave: *Hepatitis C. Enfermedad hepática por depósito de grasa. Varices esofágicas. MELD. Trombopenia.*

LIVER DISEASES

At the last congress of the American Gastroenterological Association, several advances related to liver disease were presented. In hepatitis C, the safety and efficacy of eltrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist that significantly increases platelet count in patients with thrombopenia, was reported, opening up evident therapeutic possibilities. A cost-efficacy study suggested that the most appropriate strategy in the diagnosis and primary prophylaxis of esophageal varices is universal treatment with beta bloc-

kers followed by diagnosis through capsule endoscopy plus beta-blockers. Quantification of hepatocyte apoptosis through plasma cytokeratin-18 detection may be a tool that might differentiate simple steatosis from steatosis with inflammatory activity in fatty liver disease, which has implications for prognosis. Lastly, the addition of the presence of hyponatremia and ascites, increases the prognostic ability of the model end-stage liver disease (MELD) score.

Key words: *Hepatitis C. Fatty liver disease. Esophageal varices. MELD. Thrombopenia.*

INTRODUCCIÓN: MAGNITUD Y CALIDAD DE LA INFORMACIÓN

El Congreso de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) está fundamentalmente dedicado a las enfermedades gastrointestinales y pancreáticas, e incluye asimismo información de calidad referente a endoscopia diagnóstica y terapéutica. Sin embargo, en este congreso tienen cabida un número no despreciable de comunicaciones relevantes en relación con las enfermedades del hígado. En este sentido, en la AGA de 2006 se presentaron 483 comunicaciones cuyo tema principal eran las enfermedades hepáticas (el 7,9% del total de comunicaciones); desde el punto de vista del contenido clínico de aplicación práctica potencial, solamente 205 comunicaciones (el 42% del total de comunicaciones de hepatología) contenían información fundamentalmente clínica. A pesar de estas cifras, es importante señalar que menos del 10% de estos resúmenes fueron ensayos aleatorizados adecuadamente diseñados. La magnitud y la relevancia de esta información debe ponerse en el contexto de la proporcionada en el congreso de la Asociación Americana para el Estudio del las Enfermedades Hepáticas (AASLD), en que la cantidad de la información, estimada por el número de resúmenes enviados, se multiplica al menos por 10 con respecto al congreso de la AGA.

Pese a ello, y a efectos de exposición las novedades más importantes del congreso de la AGA, se han agrupado en diversas áreas temáticas con contenido independiente: he-

Correspondencia: Dr. R. Bañares.
Sección de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático.
Servicio de Medicina de Aparato Digestivo.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: rbanares@telefonica.net

patitis virales, complicaciones de la cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático. A efectos de facilitar la adquisición de información adicional, antes de cada comentario se indica el número del resumen comentado.

HEPATITIS VIRALES

Hepatitis C

Tratamiento actual con interferón pegilado + ribavirina

El estándar actual de tratamiento en la hepatitis C es la administración de interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina^{1,2}. Sin embargo, una de las mayores incógnitas de este tratamiento es la determinación de las variables predictivas de respuesta; en este sentido, la mayor parte de los trabajos que incluían resultados sobre el tratamiento con PEG-IFN y ribavirina se centraban, por tanto, en el estudio de los factores predictivos de respuesta.

Jacobson et al³ presentaron una comunicación sobre el impacto de la carga viral elevada en la respuesta viral sostenida (RVS). Los datos proceden del estudio WIN-R, un estudio multicéntrico norteamericano que incluye más de 4.000 pacientes que fueron aleatorizados para recibir PEG-IFN alfa 2b, con una dosis fija de ribavirina (800 mg/día) o una dosis ajustada al peso (entre 800-1.400 mg). En este estudio se compara la RVS entre los pacientes que basalmente presentaban una carga viral baja, definida como aquella menor de 2.000.000 copias/ml y los pacientes con carga viral elevada. La diferencia en la muestra global en el análisis por intención de tratar (ITT) fue muy discreta pero estadísticamente significativa (el 44 frente al 41%; $p = 0,02$). En los pacientes con genotipo 1 la diferencia también alcanzó significación estadística (el 35 frente al 31%; $p = 0,006$). Cuando se subclasificaron los pacientes con alta carga viral en 2 grupos (entre 2 y 15.000.000 o más de 15.000.000 copias/ml) no se observó peor respuesta en aquellos con carga viral más alta. Este trabajo confirma que la carga viral elevada es un factor pronóstico de mala respuesta al tratamiento aunque su potencia como factor es muy relativa.

El estudio WIN-R generó otra comunicación⁴ que evaluaba la presencia de fibrosis en la biopsia basal como factor predictor de RVS. No se observó diferencia entre el grupo de pacientes tratados con una dosis fija de ribavirina y aquellos con dosis ajustada a peso en los pacientes con biopsia basal F2 (Escala Metavir) o menor. Sin embargo, los pacientes F3 y F4 tratados con dosis ajustada a peso presentaron una RVS significativamente superior (el 43 frente al 27%; $p = 0,02$) que los pacientes tratados con dosis fija de 800 mg/día de ribavirina. En este mismo estudio se observó que los pacientes con F4 presentaban una RVS global del 34% significativamente inferior ($p < 0,0001$) al del resto de grupos de pacientes con fibrosis F1, F2 o F3, sin que existieran diferencias significativas entre el resto de grupos de fibrosis. Por tanto, la ribavirina ajustada al peso es útil para incrementar la RVS en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4). Sin embargo, sólo

la cirrosis (F4) puede considerarse un factor de mala respuesta al tratamiento. El factor basal más importante en la predicción de la RVS es, sin duda, el genotipo. En el mencionado estudio WIN-R⁵ los pacientes con genotipo 2 y 3 se aleatorizaron a recibir 24 o 48 semanas de tratamiento, además de la aleatorización a dosis fija (800 mg/día) o ajustada a peso de ribavirina. En la muestra global se observó que la dosis fija de ribavirina y el tratamiento corto obtuvieron una RVS similar a la obtenida con mayores dosis o un tratamiento más prolongado. Se pudo objetivar una menor RVS en los pacientes con genotipo 3 que en los de genotipo 2 (el 62 frente al 73%), debido a la presencia de una mayor recidiva tras la suspensión del tratamiento.

Veldt et al⁶ presentaron un estudio retrospectivo multicéntrico sobre el impacto de la RVS al tratamiento antiviral en el desarrollo de episodios clínicos durante la historia natural de los pacientes con hepatopatía avanzada. Para tal fin, se analizó una cohorte de 541 pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis seguidos durante una media de 3,3 años. La incidencia de insuficiencia hepática y hepatocarcinoma a los 5 años fue del 0 y el 5,6% en los pacientes con RVS, significativamente inferior a la observada en los pacientes no respondedores que fue del 12,2 y el 8,2%, respectivamente ($p < 0,01$ para la insuficiencia hepática, y $p = 0,04$ para el hepatocarcinoma). La muerte de causa hepática se objetivó en el 2,4% de los pacientes con RVS y en el 10,1% de los pacientes no respondedores ($p < 0,01$). Este trabajo concluye que la obtención de respuesta viral sostenida tras el tratamiento antiviral es capaz de modificar la historia natural de los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC). Estos esperanzadores datos, de gran importancia fisiopatológica, deben corroborarse en estudios adicionales.

Una de las limitaciones más importantes del tratamiento con interferón es la presencia de trombopenia, que obliga a la disminución e incluso ocasionalmente a la suspensión del tratamiento. A diferencia de lo que ocurre con la serie roja o blanca, para cuya disminución se dispone de eritropoyetina y factor estimulador de colonias granulocíticas, no existen fármacos disponibles para el incremento de las plaquetas. En este sentido se presentaron⁷ los resultados de un estudio en fase II encaminado a valorar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de eltrombopag, un agonista sintético de bajo peso molecular del receptor de la trombopoyetina. Treinta y tres pacientes con valores de plaquetas de entre 20.000 y 70.000/l, que impedían el tratamiento con PEG-IFN, se aleatorizaron a recibir 3 dosis diferentes de eltrombopag (30, 50 o 75 mg) o placebo. La variable principal del estudio fue la obtención de una cifra de plaquetas superior a 100.000/l; por otra parte, en los pacientes con valores superiores a 70.000/l se inició tratamiento con interferón manteniendo la administración de eltrombopag. En los 3 grupos de tratamiento activo el incremento de la cifra de plaquetas fue significativamente superior al obtenido tras la administración de placebo. Es importante señalar que el 90% de los pacientes tratados con la dosis de 75 mg alcanzaron valores de

plaquetas superiores a 100.000/ l a los 28 de tratamiento. En cuanto a la seguridad, el perfil de efectos adversos no fue diferente con respecto al grupo tratado con placebo. De confirmarse estos resultados, es posible que el eltrombopag suponga un tratamiento adyuvante de gran importancia en pacientes con hepatitis C y trombopenia asociada.

Nuevos tratamientos

El albuferón es una nueva proteína recombinante que consiste en la unión de IFN y albúmina humana. La principal ventaja farmacocinética es que permite su administración cada 2 e incluso cada 4 semanas. Durante el congreso de la AGA⁸ se presentaron los datos preliminares (12 semanas) del tratamiento con albuferón y ribavirina en un estudio de fase 2 (búsqueda de dosis) en pacientes no respondedores a terapia previa con IFN. Ciento quince pacientes se aleatorizaron a recibir albuferón en 4 brazos diferentes: 900 g/2 semanas, 1.200 g/4 semanas, 1.200 g/2 semanas, 1.500 g/2 semanas y 1.800 g/2 semanas. Los resultados preliminares a las 12 semanas confirman que la dosis de 1.800 g/2 semanas consigue una respuesta viral temprana (12 semanas) hasta en el 59% de los pacientes, con una tolerabilidad y una tasa de efectos adversos aceptable y comparable a las de las dosis más bajas. Es necesario esperar al fin del estudio para confirmar estos beneficios fundamentalmente en lo que respecta a la RVS.

En un simposio asociado, el Dr. John McHutchinson presentó los últimos datos sobre los nuevos fármacos en desarrollo para el tratamiento de la hepatitis C. En esta presentación se actualizaron los datos de albuferón previamente comentados, se expuso la información de los nuevos análogos de la ribavirina como la viramidina. En este sentido, se han presentado datos acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con PEG-IFN y viramidina. En un reciente estudio presentado en el congreso de la EASL (Benhamou et al. EASL, 2006) en Viena, y comentado en el congreso de la AGA, se aleatorizó a los pacientes a recibir PEG-IFN + ribavirina (1.000-1.200 mg/día) o PEG-IFN + viramidina (600 mg/día). La RVS fue significativamente superior en el brazo tratado con ribavirina (el 52 frente al 32%; $p < 0,05$), aunque la proporción de anemia fue significativamente inferior en el brazo de viramidina (el 5 frente al 24%; $p < 0,001$). En un subanálisis de este estudio parece que los pacientes que por su peso recibieron más dosis de viramidina consiguieron una RVS mayor, lo que indica la posibilidad de que dosis más altas de viramidina pudieran ser más eficaces. Es necesario confirmar estos datos en un estudio diseñado específicamente con mayores dosis de viramidina o bien con dosis ajustada al peso corporal.

La mayoría de los estudios que se han publicado con nuevos fármacos en hepatitis C han incluido inhibidores de la proteasa o inhibidores de la polimerasa. Estos nuevos fármacos se dirigen contra dianas moleculares, como la proteasa, la helicasa o la ADN polimerasa, enzimas imprescindibles en la replicación del VHC⁹⁻¹¹. Estos fármacos

han demostrado su eficacia en la disminución de la carga viral en monoterapia, aunque para prevenir la aparición de resistencias la mayoría de los nuevos estudios se presentan en combinación con PEG-IFN.

El BILN 2061¹² fue el primer inhibidor de la proteasa (IP) en demostrar una disminución muy significativa de la carga viral a las 48 h de su administración oral. Desgraciadamente, la aparición de cardiotoxicidad a dosis más altas en chimpancés ha detenido su desarrollo clínico. En fase avanzada de desarrollo se encuentran otros IP como el SCH 503034, que en un estudio de 15 días consiguió negativizar la carga viral al 30% de pacientes que previamente no habían respondido a terapia con PEG-IFN y ribavirina. (Zeuzem et al. AASLD, 2005). Igualmente, se han presentado datos de la combinación de PEG-IFN con otro IP, el VX-950, que consigue, en 14 días de tratamiento, disminuir la carga viral media en 5,5 logaritmos y negativizar la carga viral en el 50% de pacientes nunca tratados (Reesink et al. EASL, 2006). Todos estos resultados se han hallado en estudios de corta duración y con un número escaso de pacientes, por lo que es necesario esperar a resultados definitivos para poder sacar conclusiones. Otro grupo de fármacos estudiados son los inhibidores de la polimerasa (IPol), que muestran un efecto más discreto sobre la disminución de la carga viral que los IP. En este congreso se han presentado los resultados preliminares de la asociación de PEG-IFN + valopicitabina¹³. En este estudio aleatorizado, la combinación de la dosis más alta de NM 283 con PEG-IFN consiguió una disminución de la carga viral significativamente superior que el PEG-IFN + ribavirina (3,29 frente a 1,21 log) a las 24 semanas de tratamiento en pacientes no respondedores a tratamiento con PEG-IFN + ribavirina. La mayoría de los pacientes presentaron toxicidad gastrointestinal moderada. Sin embargo, es necesario esperar a los resultados en cuanto a RVS antes de obtener conclusiones definitivas.

Por último, el Dr. McHutchinson expuso los resultados preliminares de la vacuna terapéutica. La infección por el VHC ocurre en un contexto de una respuesta inmunológica alterada incapaz de eliminar la infección viral. Por ello, una estrategia razonable es potenciar la respuesta inmunológica para erradicar la infección a través de la administración de la vacuna. En este sentido, se han publicado resultados muy preliminares con una vacuna contra la proteína del envoltorio (E2) con resultados contradictorios.

Hepatitis B

Nuevos datos sobre el tratamiento actual

En el momento actual, se encuentran aprobados 4 tratamientos diferentes para los pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B: IFN convencional, PEG-IFN, lamivudina y adefovir¹⁴.

En Estados Unidos, y próximamente en Europa, ya está aprobada una cuarta opción: el entecavir, un nuevo análogo de los nucleósidos.

Durante el congreso se presentó una comunicación¹⁵ en la que se evaluaba el papel del adefovir para prevenir la reinfección del injerto en los pacientes resistentes a lamivudina a los que se realiza un trasplante hepático. En este trabajo se incluyó a 57 pacientes tratados pretrasplante con terapia combinada de adefovir y lamivudina, una vez que habían desarrollado resistencia a este fármaco. Tras el trasplante, el estudio contempla el mantenimiento del tratamiento con adefovir, y hasta en el 56% de los pacientes se administra concomitantemente inmunoglobulina antihepatitis B. Los resultados de este trabajo demuestran que esta estrategia permite que más del 93% de los pacientes postrasplante continúen siendo negativos para el antígeno de superficie del virus B.

El último de los análogos orales aceptado para el tratamiento del virus B es el entecavir. Sherman et al¹⁶ presentaron los datos a las 96 semanas del tratamiento con entecavir en pacientes HBeAg positivos refractarios al tratamiento con lamivudina, aleatorizados a recibir entecavir, 1 mg/día, o continuar con lamivudina. Los resultados demuestran que se consigue la negativización del ADN del virus B en el 30% de los casos tratados con entecavir frente al 1% en el grupo de pacientes que recibieron lamivudina ($p < 0,0001$). La normalización de las transaminasas fue significativamente superior en el grupo de entecavir que en el de lamivudina (el 85 frente al 29%, respectivamente; $p < 0,0001$). Por último, la superioridad del entecavir en estos pacientes se demuestra por el porcentaje de pacientes que consiguen seroconversión del HBeAg que es del 16% en el grupo de entecavir frente al 4% en la cohorte de pacientes que recibió lamivudina. Se observó un rebote de las cifras de viremia y, por tanto, se sospechó resistencia en el 9% de los pacientes.

Nuevos tratamientos

Al igual que ocurre en el virus C, se han presentado varios trabajos que demuestran la efectividad de los nuevos antivirales, especialmente la telbivudina y el tenofovir. Bzowej et al¹⁷ presentaron los últimos datos sobre el estudio GLOBE, estudio de 2 años de tratamiento que compara la telbivudina y la lamivudina en 921 pacientes con HBeAg positivo y 446 pacientes con HBeAg negativo. Los resultados se resumen en la tabla I.

En este trabajo, después de 76 semanas de tratamiento, se pueden observar diferencias significativas a favor de la telbivudina en disminución de la carga viral, en porcentaje de pacientes que consiguen negativizar la viremia medida mediante reacción en cadena de la polimerasa e incluso en normalización de las transaminasas. Estas diferencias afectan a pacientes HBeAg positivos y negativos. De igual manera, se consigue una mayor proporción de pacientes que pierden el HBeAg en comparación con la lamivudina. Hace falta que se publiquen los datos histológicos a las 96 semanas, ya que las diferencias entre los 2 tratamientos a las 52 semanas son más discretas.

Las resistencias observadas a las 52 semanas fueron significativamente menos frecuentes para la telbivudina que para la lamivudina, aunque la cifra absoluta de resistencias a esta última medicación es mucho más baja que la publicada en otros estudios. Este hecho puede alterar la significación estadística de la diferencia.

En este mismo trabajo se evaluaron los factores predictivos de eficacia terapéutica y, en el análisis multivariado, se encontró que la negativización del ADN a las 24 semanas de tratamiento se asociaba a una mejor eficacia antiviral y una menor tasa de resistencia; los pacientes que conseguían negativizar llegaban a seroconvertir el HBeAg hasta en el 36% de los casos. Por el contrario, los pacientes con un ADN mayor de 4 logaritmos no conseguían la seroconversión en el 93% de los casos.

Otro estudio¹⁸ comparó la telbivudina, un análogo de los nucleósidos con adefovir, un análogo de los nucleótidos. Heathcote et al incluyeron a 133 pacientes HBeAg positivos, que se aleatorizaron (2/1) a recibir adefovir o lamivudina. A los 6 meses de tratamiento, la mitad de la cohorte de adefovir se aleatorizó de nuevo para recibir telbivudina. Los resultados del tratamiento a las 24 semanas se exponen en la tabla II.

Los resultados a las 24 semanas muestran un mayor efecto antiviral de la telbivudina en comparación con el adefovir, aunque no se observan diferencias en la pérdida del HBeAg. A pesar de estos prometedores resultados, es preciso esperar a los datos definitivos acerca de la eficacia y la resistencia, para poder obtener conclusiones relevantes.

Hann et al¹⁹ presentaron los datos de un estudio retrospectivo que comparaba la eficacia antiviral del tenofovir y el

TABLA I. Resultados del estudio GLOBE (telbivudina [LdT] frente a lamivudina [Lam] en hepatitis B)

| | HBeAg (+) | | | | HBeAg (-) | | | |
|---------------------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| | Semana 52 | | Semana 76 | | Semana 52 | | Semana 76 | |
| | LdT | Lam | LdT | Lam | LdT | Lam | LdT | Lam |
| N | 458 | 463 | 458 | 463 | 163 | 165 | 163 | 165 |
| ADN-VHB (log) | 6,5* | 5,5 | 6,6* | 5,2 | 5,2* | 4,4 | 5,3 | 4,7 |
| PCR negativa (%) | 60* | 40 | 69* | 41 | 88* | 71 | 84* | 67 |
| Respuesta histológica (%) | 65* | 56 | — | — | 67 | 66 | — | — |
| Pérdida HBeAg | 26 | 23 | 40* | 26 | — | — | — | — |
| Resistencias (%) | 3 | 8 | — | — | 2 | 9 | — | — |
| Normalización ALT | 77 | 75 | 78* | 68 | 74 | 79 | 76 | 64 |

* $p < 0,01$. Telbivudina frente a lamivudina.

TABLA II. Telbivudina frente a adefovir en pacientes HBe Ag positivo

| | Telbivudina (n = 44) | Adefovir (n = 89) |
|-------------------|-------------------------|----------------------|
| Log ADN VHB | 6,37* | 5,11 |
| ADN VHB < 5 log | 95* | 58 |
| PCR-ADN-VHB (%) | 38,6* | 12,4 |
| Normalización ALT | 61,4 | 62,9 |
| Pérdida HBeAg (%) | 16 | 10* |

*p < 0,01.

adefovir en pacientes resistentes a la lamivudina. La duración media del tratamiento fue de 13 meses para el tenofovir y de 17 meses para el adefovir. El tratamiento con tenofovir consiguió una disminución significativamente mayor de la carga viral que el adefovir (5,03 frente a 2,36 log; p < 0,001) y un porcentaje superior de pacientes que conseguían una reducción en la carga viral (el 63 frente al 28%; p < 0,013); se concluye que el tenofovir ejerce un efecto antiviral más potente que el adefovir en estos pacientes.

COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

Enfermedades metabólicas

Enfermedad de Wilson

En las descripciones clásicas, la enfermedad de Wilson se considera una enfermedad que afecta a pacientes jóvenes (de edad inferior a 35-40 años) y tan sólo se ha descrito algún caso anecdótico de afectación hepática por enfermedad de Wilson en pacientes de edad más avanzada. Por ello, se considera obligatorio descartar enfermedad de Wilson en pacientes jóvenes con afección hepática no filiada pero no se cree necesario descartar esta etiología en enfermos de mayor edad. Este concepto es cuestionado por el trabajo multicéntrico presentado por el Dr. Ferenci en este congreso²⁰. En una revisión de 531 pacientes diagnosticados de enfermedad de Wilson, aplicando los criterios diagnósticos establecidos en el Working Party del International Meeting in Wilson Disease, que se celebró en Berlín en el año 2001²¹, 37 de todos los pacientes con afección hepática (el 7% del total) tenían una edad superior a 35 años en el momento del diagnóstico. La edad máxima en el momento del diagnóstico fue de 60 años. La forma de presentación de la enfermedad hepática fue muy variable, desde formas crónicas compensadas hasta formas fulminantes. El retraso medio en el diagnóstico de estos pacientes llegó a ser de hasta 1,2 años. Así, estos datos obligarían a ampliar el estudio de una posible enfermedad de Wilson a pacientes con hepatopatía no filiada de hasta 60 años de edad.

Hemocromatosis

La hemocromatosis hereditaria (HH) incluye una serie de trastornos genéticos caracterizados por la absorción intestinal aumentada del hierro ingerido con la dieta, el depó-

sito multiorgánico de hierro y las manifestaciones clínicas de la enfermedad (cirrosis hepática, diabetes, miocardiopatía, artropatía e hiperpigmentación cutánea). El descubrimiento del gen *HFE 2*, en 1996, proporcionó una nueva herramienta para el diagnóstico de la HH. Se han descrito 2 mutaciones en el brazo corto del cromosoma 6: la sustitución de cisteína por tirosina (C282Y) y la sustitución de histidina por aspartato (H63D). Entre un 64 y un 100% de los pacientes de raza blanca con criterios «clásicos» de HH son homocigotos para C282Y, mientras que menos del 7% son heterocigotos compuestos (C282Y/H63D). La relevancia clínica de las formas homocigotos está bien establecida; no obstante, el significado clínico de las formas compuestas heterocigotos no está bien caracterizado. El prestigioso grupo de trabajo en hemocromatosis del Dr. Powell presentó un resumen²² en el que se evaluó la expresión fenotípica y la sobrecarga de hierro en un grupo de 249 individuos heterocigotos compuestos y comparó los resultados con un grupo de 483 homocigotos. En este estudio se mostró cómo los individuos heterocigotos compuestos desarrollan sobrecarga de hierro. No obstante, esta sobrecarga es claramente inferior a la desarrollada en los individuos homocigotos para C282Y, sin llegar al valor umbral que promueve la aparición de fibrosis o cirrosis. En individuos heterocigotos compuestos, la fibrosis o cirrosis únicamente aparecería cuando se dieran asociadas otras situaciones patológicas como la presencia de esteatosis o el consumo excesivo de alcohol. Los autores del estudio cuestionan el papel de las flebotomías en individuos heterocigotos compuestos, pero sí recomiendan el estudio de sus familiares, ya que un 8% son homocigotos. Estos interesantes datos deberán confirmarse, ya que en otro póster presentado²³ también se describía una menor concentración hepática de hierro en los individuos heterocigotos compuestos frente a los homocigotos; la incidencia de cirrosis fue similar en ambos grupos (de alrededor del 20%). No obstante, la muestra de este estudio era muy pequeña (tan sólo 15 heterocigotos compuestos) y no se analizaba la existencia de cofactores como el consumo excesivo de alcohol. En otro póster presentado durante el congreso²⁴, se puso de manifiesto como al analizar pacientes referidos para estudio de una posible hepatopatía ante el hallazgo de cifras de ferritina superiores a 300 g/l, en menos de la mitad de los casos se llegó al diagnóstico de hemocromatosis. Las otras 2 causas más frecuentes fueron la esteatohepatitis no alcohólica y el alcoholismo.

Hemorragia por varices esofagogástricas

Tratamiento

La hemorragia por varices esofágicas es una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal con una mortalidad que se aproxima al 20% de los pacientes en series recientes²⁵. Los pacientes que sobreviven un primer episodio hemorrágico tiene un riesgo elevado de recidiva (el 63% de los pacientes tras

un seguimiento de 2 años)^{26,27} y, por ello, deben recibir tratamiento para evitarla.

Durante la reunión del congreso de la AGA se desarrolló una excelente revisión acerca del tratamiento de la hipertensión portal en la conferencia magistral impartida por el Prof. Jaime Bosch, y un simposio sobre la prevención de la primera hemorrágica donde el Prof. Bosch compartió charlas con los Dres. Laine y Garcia-Tsao, todos ellos expertos de gran renombre en este campo. En estas conferencias se destacó la eficacia para prevenir la primera hemorragia por varices esofágicas tanto de los bloqueadores beta no cardiosselectivos como de la ligadura esofágica con bandas elásticas. Durante el simposio, se puso de manifiesto la controversia existente sobre cuál de estos tratamientos debe ser el de primera elección para prevenir la hemorragia. Se presentaron los resultados del metaanálisis actualizado que incluye 15 estudios aleatorizados que comparan bloqueadores beta frente a ligadura en la profilaxis primaria. El Dr. Laine destacó el hecho de que el metaanálisis de estos estudios muestra una disminución significativa en el riesgo de presentar un episodio de hemorragia con el uso de la ligadura. El Dr. Bosch destacó, no obstante, que no existían diferencias en supervivencia, que los efectos secundarios de la ligadura (hemorragia por úlcera) fueron más graves que los provocados por los bloqueadores beta: se requirió ingreso hospitalario en un 4% de los casos y hubo una mortalidad directa atribuida a la técnica en el 0,4% de los pacientes. Por contra, los bloqueadores beta no ocasionaron ingresos hospitalarios ni mortalidad. Además, durante el simposio se señaló el muy probable mayor coste económico de la ligadura (no existen estudio bien diseñados analizando este aspecto) y el hecho de que no existen estudios a largo plazo para determinar el impacto que puede tener la recurrencia de las varices posteriormente a su erradicación por ligadura. Si bien, la controversia sobre el mejor tratamiento sigue en la actualidad, una reciente reunión de consenso en el tratamiento de los pacientes con hipertensión portal realizada en Baveno, en abril de 2005²⁸, en la que se realizó una extensa revisión de la literatura médica, recomendó utilizar los bloqueadores beta no cardiosselectivos (propranolol o nadolol) como tratamiento profiláctico de primera intención, reservando la utilización de la ligadura en los pacientes con intolerancia a los bloqueadores beta o contraindicaciones ante éstos. Durante el simposio se señaló la existencia de varios análisis de simulación de costes utilizando el modelo de Markov para determinar la estrategia con una mejor relación coste-beneficio. Dos de estos estudios que se presentaron en forma de póster^{29,30} mostraron resultados dispares, lo que confirma el hecho, como ya se había señalado en el simposio sobre profilaxis primaria, de que, dependiendo de las diferentes estimaciones realizadas para la construcción del modelo (incidencia de mortalidad, riesgo de hemorragia, gravedad de la enfermedad hepática subyacente, etc.), las interpretaciones son diferentes. Por ello, estos análisis de simulación parecen ser de relativa utilidad.

Durante la conferencia también se destacó que la magnitud en el riesgo de presentar una complicación determina

debe de marcar la agresividad y la eficacia del procedimiento utilizado para su prevención. Así, las medidas para prevenir una recidiva hemorrágica por varices, cuyo riesgo se estima de aproximadamente un 65% a los 2 años, permite evaluar la eficacia de medidas terapéuticas relativamente más agresivas que cuando lo que se pretende prevenir es una primera hemorragia cuyo riesgo es mucho menor (aproximadamente un 30% a los 2 años). Este hecho es especialmente relevante si se considera los resultados de un póster³¹ por parte de un grupo japonés en el que se evaluó, en una cohorte de pacientes, la eficacia de la obliteración con balón de las varices gástricas por vía retrograda transvenosa para prevenir la primera hemorragia. Esta técnica consiste en la cateterización retrógrada de la vena renal izquierda y a través de ella las colaterales donde van a drenar las varices fúndicas. Tras la oclusión de estas colaterales se inyecta, de forma retrógrada, etanolamina al 5%. Esta técnica no está exenta de complicaciones, como anemia hemolítica grave. Sin embargo, los autores de este trabajo trataron a 76 pacientes de forma consecutiva sin grupo control con técnicas mucho menos agresivas, como bloqueadores beta, lo que impide conocer el posible papel de esta alternativa en el tratamiento de los pacientes con hipertensión portal.

Papel de la cápsula endoscópica en el diagnóstico de varices esofágicas

La cápsula endoscópica se introdujo en la práctica clínica para lograr una buena visualización de todo el intestino delgado, indicación en la que esta técnica ha mostrado una buena tolerancia por parte de los pacientes, con escasos efectos secundarios, y que ha demostrado su utilidad en pacientes con hemorragia digestiva de origen indeterminado (gastroscopia y colonoscopia con ileoscopia negativas), tanto en enfermos con hemorragia manifiesta en forma de melenas o enterorragias, o afectados de anemia crónica por pérdidas digestivas. La principal contraindicación para la realización de la cápsula endoscópica es la existencia de una clínica de obstrucción intestinal y/o la sospecha de estenosis intestinal³²⁻³⁴. Recientemente, han aparecido algunos estudios que han evaluado el posible papel de esta técnica en los pacientes con hipertensión portal^{35,36}. Los resultados de estos estudios piloto sugieren que la cápsula endoscópica podría ser una excelente alternativa a la fibrogastroscopia en el diagnóstico de varices esofágicas y de la gastropatía de la hipertensión portal. Además, la cápsula sería mejor tolerada y podría realizarse de forma ambulatoria. En estos artículos se planteaba la necesidad de realizar más estudios confirmatorios de estos resultados. En el presente congreso, se presentaron varios resúmenes evaluando el papel de la cápsula endoscópica en la detección de lesiones de hipertensión portal en el tracto gastrointestinal³⁷⁻³⁹. Los estudios presentados apoyan la utilidad de la cápsula endoscópica en la detección de varices esofágicas; sin embargo, estos estudios tampoco se pueden considerar definitivos, ya que lamentablemente incluían a un número muy escaso de pacientes. Los datos más interesantes y novedosos fueron los

presentados por Spiegel et al, que realizaron un análisis de coste eficacia de diferentes estrategias para la profilaxis primaria de la hemorragia variceal. En este estudio, mediante un modelo matemático se estimaron los costes de 5 diferentes estrategias: *a)* utilización universal de bloqueadores beta sin demostrar la presencia de varices; *b)* realización de cápsula endoscópica seguida de bloqueadores beta, en los pacientes con varices de riesgo; *c)* cápsula seguida de ligadura endoscópica; *d)* endoscopia digestiva seguida de bloqueadores beta, en pacientes con endoscopia, y *e)* endoscopia digestiva seguida de ligadura. Este estudio muestra sugiere que la utilización de cápsula seguida de bloqueadores beta es la segunda estrategia más beneficiosa por detrás de la utilización universal de bloqueadores beta más barata que la realización de endoscopia seguida de bloqueadores beta o ligadura. Los autores señalaban que, en caso de que la preferencia de tratamiento profiláctico fuera la ligadura, aunque como hemos comentado anteriormente esta actitud no es la actualmente recomendada como de primera elección, realizar el cribado de varices con cápsula endoscópica no sería coste-eficaz.

Encefalopatía hepática mínima

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico que puede presentar una sintomatología muy variable: desde la denominada encefalopatía hepática mínima (EHM) hasta el coma. La EHM tiene una prevalencia del 15-30% en pacientes con cirrosis hepática y constituye, en muchos casos, la primera manifestación clínica de la EH. La EHM se define como la aparición, en pacientes con cirrosis compensada, de un número cuantificable de defectos neurofisiológicos, a pesar de un estado mental y neurológico normal en la exploración sistemática. La aparición de EHM tiene impacto social, ya que supone un deterioro en la calidad de vida y en la capacidad de mantener una vida laboral activa. Estas manifestaciones se deben a que los pacientes con cirrosis hepática presentan un deterioro cognitivo producido por déficit de atención y de la habilidad motora fina. Recientemente, se ha desarrollado una serie de pruebas específica para el diagnóstico de la EHM; se trata de la Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), que reúne 5 pruebas de fácil ejecución que pueden realizarse con lápiz y papel, y que se han seleccionado como pruebas sensibles y específicas para el diagnóstico de las alteraciones cognitivas que aparecen en la EHM. Esta serie de pruebas puede realizarse en unos 15-20 min, y se han confirmado su validez y su fiabilidad. En este congreso⁴⁰ se presentó la utilidad de un nuevo test sencillo rápido y fiable para el diagnóstico de EHM, el *inhibitory control test* (ICT). En este estudio se comparó la capacidad diagnóstica de este test frente a una batería de tests psicométricos estándar para el diagnóstico de EHM en una población de 50 pacientes con cirrosis no alcohólica y 45 individuos control. Todos los controles fueron catalogados como normales con la batería de tests estándar y 39 de los 50 pacientes

con cirrosis presentaban EHM. La aplicación de esta batería de test requirió un tiempo significativamente mayor que la aplicación del nuevo test propuesto ICT (39 ± 5 frente a 15 ± 3 min). La aplicación de este test tenía una especificidad y una sensibilidad del 90% para detectar EHM. Así, este test, que podría aplicarse por personal mínimamente entrenado, sería de rápida realización y útil como cribado de EHM. No se detectó un efecto de aprendizaje en la realización del ICT. La conclusión de este estudio es que el ICT es un método sencillo, rápido y reproducible para detectar EHM en una población seleccionada de pacientes cirróticos no alcohólicos aunque necesita ser más estandarizada.

ENFERMEDAD HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA POR DEPÓSITO DE GRASA (EHNA)

La EHNA es una enfermedad con un sustrato anatomopatológico que se caracteriza por lesiones hepáticas similares a las producidas por el alcohol, pero que aparecen en sujetos que no consumen cantidades tóxicas de alcohol, y engloba un amplio espectro de lesiones que incluyen la esteatosis simple, la esteatohepatitis con vacuolas grasas, cambios necroinflamatorios con o sin un grado variable de fibrosis y, finalmente, cirrosis hepática. La EHNA se presenta con frecuencia en sujetos que presentan algún factor de riesgo, especialmente obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, pérdida rápida de peso, cirugía reciente para tratamiento de la obesidad mórbida y tratamiento con alguno de los fármacos capaces de inducir esteatohepatitis. Sin embargo, para su diagnóstico debe descartarse la ingesta excesiva de alcohol. Se considera que éste es el responsable de la enfermedad cuando el consumo continuado de alcohol supera los 30 g/día en los varones y los 20 g/día en las mujeres. En ocasiones, los pacientes pueden ocultar el consumo de alcohol. En estos casos, determinados marcadores serológicos, como el índice ASAT/ALAT > 1, una elevación en el volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM) o un aumento de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) pueden ayudar a sospechar la existencia de ingesta excesiva de alcohol. Sin embargo, todos estos índices pueden también estar alterados en el hígado graso y, por ello, no son completamente seguros. Investigadores de la Clínica Mayo proponen un nuevo índice para diferenciar estas 2 entidades⁴¹. Así, en el estudio presentado en la AGA, los autores, a partir de una muestra de 241 pacientes con una hepatopatía conocida (53 de etiología alcohólica y 188 no alcohólica), obtuvieron un modelo pronóstico basado en una combinación de las variables sexo, índice de masa corporal (IMC), ASAT/ALAT y VCM. Este índice fue validado en 3 muestras amplias de pacientes demostrando una buena capacidad predictiva del modelo especialmente en pacientes con una función hepática relativamente conservada (MELD < 20). La utilidad de este modelo predictivo debe validarse en otros grupos de pacientes, pero podría ser de utilidad en casos en los que la historia clínica no fuera consistente.

Otro reto frecuente ante un paciente con EHNA es establecer si nos encontramos ante un paciente con esteatosis simple o bien con esteatohepatitis. Las implicaciones de esta diferenciación son claras, ya que mientras que la esteatosis simple se asocia a un excelente pronóstico a largo plazo, hasta en un 25% de los pacientes con esteatohepatitis desarrollará cirrosis en los 10 años siguientes. Una característica fisiopatológica que se ha mostrado claramente diferenciadora entre ambas entidades es la presencia de apoptosis de los hepatocitos, que estará presente de forma marcada en la esteatohepatitis, pero no o de forma leve en la esteatosis simple. La presencia de apoptosis desempeñaría un papel fisiopatológico primordial en el desarrollo de la respuesta inflamatoria observada en la esteatohepatitis. La actividad enzimática de la caspasa 3, esta directamente relacionada con el grado de apoptosis celular. La caspasa promovería la degradación de la citoqueratina y facilitaría la liberación de, entre otros, el fragmento citoqueratina-18 (CK-18). En el estudio presentado por Wieckowska et al⁴² se evaluó el posible potencial de la determinación plasmática de los niveles de CK-18, mediante ELISA utilizando un anticuerpo monoclonal, para diferenciar entre pacientes con esteatosis simple o esteatohepatitis. Para ello, se estudió un grupo de pacientes con hígado graso. A todos ellos se les había practicado una biopsia hepática y se clasificaron en portadores de esteatosis simple o de esteatohepatitis de acuerdo con la puntuación diagnóstica de Kleiner et al⁴³. En el estudio se incluyó a 39 pacientes: 21 de ellos fueron diagnosticados de esteatohepatitis, en 8 sólo existía esteatosis y en 10 la biopsia fue normal. Los valores plasmáticos de CK-18 fueron significativamente superiores en los pacientes con esteatohepatitis que en aquéllos con esteatosis o con hígado normal (mediana, 766 frente a 202 o 215 U/l, respectivamente; $p < 0,01$). Tan sólo 3 pacientes sin esteatohepatitis tenían valores de CK-18 que se superponían a los de los que presentaban esteatohepatitis. Así, una cifra de CK-18 superior a 395 U/l tenía un valor predictivo positivo de prácticamente el 100%, y una cifra inferior tenía un valor predictivo negativo del 86%, para el diagnóstico de esteatohepatitis. Los datos de este estudio sugieren que el hallazgo de un valor de CK-18 por encima de 395 U/l podría ser de utilidad para diferenciar esteatosis simple de esteatohepatitis siempre y cuando se hayan descartado otras posibles etiologías de enfermedad hepática, ya que muy probablemente los valores de CK-18 pueden estar elevados en otras enfermedades hepáticas que cursan con apoptosis. No obstante, este hecho no se investigó. Los autores del trabajo explicaron que los valores de CK-18 no permitían, no obstante, estimar el grado de fibrosis que presentaban los pacientes con esteatohepatitis. Durante este mismo congreso, sin embargo, se presentaron datos sobre el posible valor de la medida de la elastografía hepática mediante FibroScan, para evaluar el grado de fibrosis en pacientes con EHNA⁴⁴. La obesidad, hallazgo frecuente en pacientes con EHNA, se considera que dificulta la medición de la rigidez hepática mediante elastografía. En este estudio, realizado en una serie de 129 pacientes con EHNA reclutados en 3 hospitales de refe-

rencia en Francia y Estados Unidos, confirman que un índice de masa corporal (IMC) superior a 28 kg/m² se asocia a una mayor proporción de fallos técnicos; sin embargo, la obesidad (como mínimo hasta un IMC de 40 kg/m²) no es una contraindicación para la determinación de la rigidez hepática. En este estudio se mostró como esta determinación, de modo semejante a lo que ocurre en la hepatopatía crónica por VHC, tiene valor predictivo independiente para identificar pacientes con grados importantes de fibrosis (> F2 = fibrosis portal). Los autores de este trabajo proponen la determinación de la rigidez hepática mediante FibroScan como una excelente técnica inicial de cribado para establecer si existe fibrosis hepática significativa en pacientes con EHNA. El valor umbral señalado por los investigadores durante su presentación fue de 8,75 kPa, algo diferente del referido en el resumen (10 kPa). Estos interesantes resultados si son confirmados en estudios más amplios podrían evitar la realización de múltiples biopsias hepáticas.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

El diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular (CHC) es una estrategia esencial para la obtención de supervivencias prolongadas; en el momento actual las estrategias de diagnóstico precoz se basan fundamentalmente en la realización de una ecografía cada 6 meses⁴⁵. Dos resúmenes^{46,47} evaluaron este aspecto; el primero de ellos determinó la capacidad de 3 biomarcadores (alfafetoproteína, descarboxiprotrombina y alfafetoproteína L3 (alfafetoproteína ligada a lectina) para el diagnóstico de CHC. Llamativamente, los autores estratifican el análisis por factores de riesgo conocido para el desarrollo de CHC (tabaco, diabetes y consumo de alcohol); los resultados principales indican que la descarboxiprotrombina fue el marcador que proporcionó mayor eficacia diagnóstica, fundamentalmente en pacientes con hepatitis C. Por otra parte, el perfil de capacidad diagnóstica de estos biomarcadores cambia en función del grupo de riesgo que se considere. A pesar de que los autores sugieren una utilidad diagnóstica de los biomarcadores que debe ser ajustada al perfil de riesgo de cada paciente, es importante destacar que el estudio no evalúa si estas determinaciones incrementan la capacidad diagnóstica de la ultrasonografía. El segundo estudio, realizado en un hospital terciario de referencia, se sugiere que la alfafetoproteína L3 puede añadir cierta capacidad diagnóstica a la determinación de la alfafeto proteína convencional sin aumentar la capacidad discriminativa en lo que respecta a tamaño tumoral, multinodularidad o invasión vascular; como en el caso anterior no se evaluó si la alfafetoproteína L3 añade capacidad diagnóstica a las pruebas de imagen.

El tratamiento del CHC mediante radiofrecuencia (RF) ha experimentado un notable crecimiento en los últimos años; un reciente estudio aleatorizado indica que la eficacia de esta técnica parece superior a la inyección percutánea de alcohol⁴⁸; sin embargo, existe escasa información

acerca de los factores predictivos de respuesta tumoral en pacientes tratados con RF; este aspecto fue evaluado en una gran cohorte de pacientes japoneses⁴⁹, que incluyó a más de 500 pacientes no aptos para resección hepática, con enfermedad relativamente compensada y sin diseminación vascular o a distancia tratados con RF, independientemente del tamaño o localización de los nódulos tumorales. Los autores determinaron que la edad, la presencia de anticuerpos frente al virus C, el tamaño y el número de nódulos y los valores de alfafetoproteína fueron variables predictivas independientes de recidiva local del tumor; estas mismas variables más la presencia de ascitis y el valor de la bilirrubina y la albúmina séricas se asociaron a la supervivencia tras RF. Los resultados de este estudio son los esperables en el contexto de la enfermedad tratada y paradójicamente no recogen datos asociados con las características técnicas del procedimiento. La información proporcionada debe, asimismo, interpretarse con cautela, máxime si se tiene en cuenta que la población del estudio no responde exactamente al perfil habitualmente tratado en nuestro medio.

A pesar de las estrategias encaminadas al diagnóstico precoz del CHC, una proporción no despreciable de pacientes presentan tumores de gran tamaño en el momento del diagnóstico con escasas posibilidades terapéuticas. En este sentido, se ha presentado en el pasado congreso un estudio aleatorizado⁵⁰ encaminado a evaluar la eficacia de la administración de octreótido de larga duración sobre la supervivencia del CHC avanzado; los resultados del estudio son claramente desalentadores dado que no se pudo demostrar un efecto significativo sobre la supervivencia, la calidad de vida o la respuesta tumoral en los enfermos tratados con octreótida.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Los problemas más relevantes en el contexto del trasplante hepático se centran en la necesidad de adecuar la selección de los pacientes a su gravedad⁵¹, la creciente incidencia de carcinoma hepatocelular como indicación de trasplante hepático⁵² y la recidiva de la hepatitis C después del trasplante⁵³.

Selección de pacientes para trasplante

En este sentido, una interesante comunicación⁵⁴ cuestiona la actual política de la UNOS, que asigna puntos adicionales de la puntuación MELD a aquellos pacientes con elevación de la alfafetoproteína sin evidencia de lesión focal en los procedimientos de imagen. En el mencionado estudio, se demuestra que únicamente 6 de los 27 pacientes con alfafetoproteína por encima de 500 U/ml y que recibieron puntos MELD adicionales entre febrero de 2002 y octubre de 2005, tenían CHC en la pieza de hepatectomía; por tanto, este estudio sugiere que no es razonable priorizar estos pacientes para trasplante hepático. Diversos estudios recientes han intentado determinar pa-

rámetros que optimicen la capacidad predictiva de la puntuación MELD en pacientes candidatos a trasplante hepático; así la concentración de sodio sérico o el gradiente de presión venosa hepática⁵⁵ parecen mejorar la capacidad pronóstica del MELD; este aspecto fue analizado en el resumen⁵⁶ en el cual se evalúa la contribución pronóstica de la concentración plasmática de sodio y de la presencia de ascitis a la puntuación MELD en una amplia cohorte de 307 pacientes analizada en un único centro. Los autores indican que ambas variables tienen valor predictivo independiente con una mejora de la capacidad predictiva de mortalidad precoz evaluada mediante el estadístico C y, por tanto, sugieren su utilización en la política de adjudicación de órganos para trasplante. Sin embargo, es importante destacar que uno de los problemas importantes en este sentido es la valoración de la presencia de ascitis, variable con cierto carácter subjetivo o con diferente consideración si se trata de un diagnóstico ecográfico o clínico, lo que limita en cierta medida la aplicación universal del índice propuesto.

Otro aspecto relevante del sistema de priorización mediante la puntuación MELD es la asignación de una puntuación específica para el carcinoma hepatocelular de tal manera que los pacientes portadores de esta enfermedad son trasplantados prioritariamente. Esta política puede favorecer que pacientes con cirrosis sin tumor lo desarrollen durante la espera hasta el trasplante. Este aspecto fue analizado en una amplia cohorte multicéntrica⁵⁷ de más de 8.000 pacientes, de los cuales 1.200 (13,9%) desarrollaron carcinoma hepatocelular de novo, de los que el 20% fueron diagnosticados tras el análisis del explante. Sin embargo, no se proporcionó información acerca de la necesidad de excluir del trasplante a los pacientes que desarrollaron carcinoma hepatocelular de novo. Por último, los autores no encontraron ningún factor predictivo para el desarrollo de esta complicación, por lo que la única conclusión es la obvia necesidad de mantener un estricto seguimiento de los pacientes en lista de trasplante. Es importante destacar que estos datos pueden no ser extrapolables a la población española cuya posibilidad de acceso al trasplante es marcadamente diferente a la de la población de Estados Unidos.

Un aspecto escasamente evaluado en la literatura es el impacto de la enfermedad hepática en las habilidades cognitivas de los pacientes con enfermedad hepática terminal y su potencial evolución después del trasplante hepático. Un póster presentado en el congreso⁵⁸ evaluó la prevalencia de alteraciones cognitivas en esta población mediante pruebas específicamente encaminadas a esta finalidad. Llamativamente, se pudo demostrar una disminución relevante de la capacidad cognitiva de los pacientes en lista de trasplante que, previo ajuste por el nivel educacional de los pacientes, se correlacionó significativamente con la puntuación MELD, lo que sugiere una asociación entre la gravedad de la enfermedad hepática y el deterioro de las funciones mentales. Esta interesante observación debe ser corroborada con la valoración de la evolución de las alteraciones descritas después del trasplante.

Hepatocarcinoma como indicación de trasplante hepático

En todas las unidades de trasplante hepático el carcinoma hepatocelular supone una indicación con incidencia creciente, de tal forma que uno de los problemas más relevantes es la posibilidad de crecimiento del tumor durante la espera hasta el trasplante más allá de los criterios de Milán ampliamente aceptados. Por tanto, parece necesaria la adopción de estrategias de tratamiento antitumoral antes del momento del trasplante. En el congreso de la AGA se han presentado resultados de estudios no específicamente diseñados para responder a esta pregunta, basados fundamentalmente en diseños retrospectivos que impiden la obtención de respuestas definitivas al problema. El primero de estos estudios⁵⁹ evaluó la eficacia en términos de supervivencia postrasplante de la quimioembolización transarterial previa al trasplante en una cohorte de 167 pacientes de los cuales recibieron tratamiento 120; globalmente la realización de quimioembolización no modificó la supervivencia de los pacientes; sin embargo, un análisis de la supervivencia en función de la respuesta tumoral evaluada en el explante, sugiere que los pacientes con respuesta completa (necrosis total del tumor) o parcial (necrosis mayor del 50%) presentaron una supervivencia postrasplante superior a la de los pacientes sin respuesta. Estos datos parecen apuntar a la existencia de un beneficio potencial de la realización de QE en esta población. Sin embargo, la falta de aleatorización y la no descripción de los motivos por los que se realizó o no el tratamiento limitan claramente la validez de los resultados.

Recidiva de la hepatitis C

Sin ninguna duda, el problema más importante que afecta a la supervivencia de los pacientes trasplantados es la recidiva de la hepatitis C en el injerto. Su incidencia es prácticamente universal, el desarrollo de enfermedad crónica afecta a una parte relevante de la población trasplantada por cirrosis por VHC y la velocidad de desarrollo de complicaciones una vez instaurada la cirrosis es muy superior a la de los pacientes no trasplantados⁶⁰.

Sin embargo, no existe una clara y definitiva definición de los factores que se asocian a una mala evolución después del trasplante, habiéndose sugerido factores dependientes del donante (fundamentalmente la edad), del tipo de inmunosupresión, etc. Por ello, es de extrema importancia identificar de manera precisa y universalmente aplicable los factores asociados a la recidiva grave de la hepatitis C; en este sentido se presentaron dos comunicaciones^{61,62} procedentes de una cohorte de 2 centros europeos en las cuales se identificó que el tiempo de isquemia y el sexo femenino del donante se asocian a una menor progresión de la fibrosis al primer año; el segundo estudio permitió identificar que la presencia de complicaciones biliares, junto con otros factores previamente descritos, se asocia a una menor supervivencia de los pacientes con hepatitis C recurrente postrasplante. En definitiva, estos 2

estudios ilustran la necesidad de obtener un conjunto de variables predictivas de enfermedad grave postrasplante que permita optimizar el rendimiento del trasplante en esta indicación compleja.

En relación con las variables predictivas de respuesta al tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente postrasplante, un estudio⁶³ realizado en una pequeña cohorte sugiere que, al igual que lo que ocurre en la población no trasplantada, la viremia al inicio del tratamiento y la posibilidad de administrar dosis más elevadas tanto de PEG-IFN como de ribavirina se asociaron a una mayor probabilidad de respuesta virológica sostenida.

MISCELÁNEA

Durante la reunión de la DDW pudimos asistir a una excelente revisión por parte de la Dra. Garcia-Tsao sobre la afectación hepática en la telangiectasia hemorrágica familiar (THF) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Ésta es una enfermedad caracterizada por la presencia generalizada de telangiectasias cutáneas, mucosas o viscerales. La afectación hepática puede llegar a detectarse, con las nuevas pruebas de imagen, hasta en el 75% de los pacientes si bien la sintomatología hepática es rara. La importancia de esta revisión de la experiencia personal de la Dra. Garcia-Tsao en esta entidad radica en que existen escasos datos en la literatura sobre la misma. Así, en las dos series más grandes publicadas que incluyeron 144 pacientes, sólo un 8% presentó síntomas hepáticos. Cuando existe afectación hepática esta se debe a la existencia de 3 tipos de comunicaciones o anastomosis vasculares que pueden coexistir y que dependiendo de la existencia de un mayor predominio de uno u otras de estas anastomosis pueden dar lugar a diferentes formas de presentación clínica. Cuando existen comunicaciones entre la arteria y la vena hepática o entre la vena porta y la vena hepática el cuadro de presentación será el de una insuficiencia cardíaca con débito cardíaco elevado (en un 43% de los pacientes en la serie de la Dra. Garcia-Tsao). Adicionalmente, en aquellos pacientes con comunicaciones entre la arteria y la vena hepática y como consecuencia del déficit de riego en los plexos vasculares peribiliares se ocasionará una isquemia biliar con el consiguiente desarrollo de un cuadro que puede dar lugar a una colangitis esclerosante secundaria de los pacientes (26% en la serie presentada). Finalmente, la existencia de comunicaciones predominantes entre la arteria hepática y la vena porta va a dar lugar a un cuadro de hipertensión portal grave (en un 32% de los pacientes con THF). El diagnóstico de afectación hepática en la THF se establece por la clínica y las pruebas de imagen como la ultrasonografía, la tomografía computarizada abdominal o la resonancia magnética. En estas exploraciones se puede observar la existencia de malformaciones vasculares de forma difusa. No es necesario, e incluso puede ser peligrosa, la práctica de una biopsia hepática. El pronóstico de estos pacientes es grave. Las formas biliares y de hipertensión portal, en especial si esta última se manifiesta en forma de hemorragia persistente, suelen

ser muy graves. Las formas de insuficiencia cardíaca suelen responder mejor al tratamiento y tener un mejor pronóstico siempre y cuando no evolucionen a una forma biliar. En las formas asintomáticas no está indicado el tratamiento. En las formas sintomáticas graves, la embolización de la arteria hepática puede mejorar la insuficiencia cardíaca pero este tratamiento suele ser paliativo y transitorio y puede provocar necrosis hepática y biliar situaciones que se acompañan de una elevada mortalidad. Los tratamientos derivados no serían eficaces, y el trasplante hepático sería el único tratamiento que podría ser curativo. La Dra. García-Tsao concluyó su presentación destacando el hecho de que ocasionalmente podían aparecer imágenes nodulares hepáticas que correspondían a nódulos de hiperplasia nodular focal y que no debían ser confundidos con hepatocarcinomas.

CONCLUSIONES

– A pesar de la cantidad relativamente pequeña de comunicaciones relacionadas con las enfermedades hepáticas y su calidad media, la información obtenida en el pasado congreso de la AGA contiene elementos valiosos para su aplicación clínica presente o futura.

– En relación con el tratamiento de la hepatitis C, parece evidente que a corto plazo seguirá basándose en diversos refinamientos del tratamiento actual mediante la combinación de interferón y ribavirina. Los resultados preliminares de los tratamientos con bases moleculares sugieren que su utilización, al menos inicialmente, será en combinación con interferón. Por otra parte, un amplio estudio epidemiológico refuerza la ya conocida influencia del grado de viremia en la obtención de respuesta virológica sostenida. La aparición del eltrombopag, agonista sintético de la trombopoyetina, parece prometedora en el manejo clínico de la trombopenia asociada al tratamiento con interferón.

– El tratamiento de la hepatitis B ha adquirido una nueva dimensión en los últimos años, de manera insospechada en décadas pasadas. En este congreso se han expuesto diferentes alternativas de tratamiento a base de análogos de nucleótidos y nucleósidos con mayor potencia antiviral, que amplían las posibilidades de tratamiento tanto en pacientes no tratados como en pacientes con resistencias a la monoterapia con, fundamentalmente, lamivudina.

– La posibilidad de diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis (aspecto cuya trascendencia pronóstica es indudable) en base a la determinación sérica de marcadores de apoptosis, abre una fascinante puerta a la valoración no invasiva de la enfermedad hepática por depósito de grasa que, sin duda, será objeto de una activa investigación en los próximos años.

– El diagnóstico de la presencia de varices esofágicas mediante cápsula endoscópica es un aspecto de amplio debate, acerca del cual no se ha aportado en este congreso información de gran peso que pueda modificar la balanza hacia la endoscopia convencional o la endoscopia mediante cápsula.

– Por último, es importante señalar que parece confirmarse que la adición de variables asociadas a la existencia de hipertensión portal, como ascitis e hiponatremia, puede refinar la capacidad pronóstica del MELD en la valoración del riesgo de muerte en pacientes candidatos a trasplante hepático, lo cual puede facilitar la optimización de priorización de los pacientes para el trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358:958-65.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347: 975-82.
3. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, Afdhal N, Kwo P, Santoro J, et al. Stratification of high viral load response in the Win-R trial. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-837.
4. Afdhal N, Jacobsen I, Brown R, Freilich B, Santoro J, Griffel L, et al. The effects of liver fibrosis and cirrhosis on SVR in 4913 patients with hepatitis C: Results from the WinC trial. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-771.
5. Brown R, Jacobson IM, Afdhal N, Freilich B, Regenstein F, Flamm S, et al. Differences in treatment outcome to antiviral therapy based on genotype and viral load in hepatitis C genotypes 2 and 3 in the Win-R trial. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-767.
6. Veldt B, Heathcote J, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann P, Zeuzem S, et al. Sustained virological response leads to an improved clinical outcome in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-770.
7. McHutchinson J, Afdhal N, Shiffman M, Gordon S, Mills P, Sigal S, et al. Efficacy and safety of eltrombopag an oral platelet growth factor in subjects with HCV associated thrombocytopenia: preliminary results from a phase II multicenter randomised placebo controlled double-blind dose ranging study. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-762.
8. Nelson D, Rustgi V, Balan V, Sulkowski M, Lambaie L, Dickson R. Week 12 and beyond antiviral activity of higher doses of albuferon combined with ribavirin in non-responders to prior interferon based therapy for chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-754.
9. Bhopale GM, Nande RK. Emerging drugs for chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2005;32:146-53.
10. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature*. 2005;436:953-60.
11. Pawlotski JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Semin Liv Dis*. 2005;25:72-83.
12. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens RE, Calleja JL, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology*. 2004;127: 1347-55.
13. Pockros P, O'Brien C, Godofsky E, Rodríguez-Torres M, Afdhal N, Pappas SC, et al. Valopicitabine, (NM 283) alone or with PEG interferon, compared to PEG interferon ribavirin retreatment in hepatitis C patients with prior non-response to pegIFN/RBV: week 24 results. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-748.
14. Wong SN, Lok AS. Treatment of hepatitis B: who, when, and how? *Arch Intern Med*. 2006;166:9-12.
15. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, Tillmann T, Samuel D, Villeneuve JP, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-765.
16. Shermann M, Martin P, Lee W, Yurdaydin C, Sollano J, Vaughan J, et al. Entecavir results in continued virological and bio-

- chemical improvement and HBe Ag seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory HBe Ag (+) chronic hepatitis B patients (ETV-026). *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-765.
17. Bzowej N, Lai CI, Gane E, Liaw Y, Thongsawat S, Wang Y, et al. Phase III comparison of telbivudine VS lamivudine in patients with chronic hepatitis B: efficacy, safety, and predictors of response at 1 year. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-765.
 18. Heathcote J, Chan H, Cho M, Lai CL, Moon YM, Chao YC, et al. A randomized trial of telbivudine (IdT) Vs. Adefovir fir HBe Ag positive chronic hepatitis B: Results of the primary week 24 analysis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-765.
 19. Hann HW, Chae HB, Dunn S. Tenofovir (TNV) as a stronger antiviral effect than adefovir dipivoxil (ADV) against lamivudine (LAM) resistant hepatitis B virus (HBV). *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-846.
 20. Ferenci P, Szalay F, Uta M, Czlonkowska A, Yurdaydin C, Willheim C. Late onset Wilson disease (WD). *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-748.
 21. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23:139-42.
 22. Walsh A, Dixon J, Ramm G, Hewett D, Lincoln D, Anderson G, et al. The clinical relevance of compound heterozygosity for the hemochromatosis mutations (C282Y/H63D). *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-804.
 23. Cheng R, Morrison E, Brandhagen D, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL. Differences in hepatic histopathology among patients with phenotypic hemochromatosis and different HFE genotypes. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-805.
 24. Wong K, Adams P. The diversity of liver diseases among outpatient referrals for an elevated serum ferritin. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-805.
 25. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599-612.
 26. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19:475-505.
 27. Bosch J, García-Pagan J. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003;361:952-4.
 28. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43:167-76.
 29. Imperiale T, Chalasani N, Klien RW. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of endoscopic variceal ligation (EVL) Vs beta adrenergic blockade (BB) for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-810.
 30. Chen W, Cope S, Watkins J, Heathcote J, Krahn M. Primary prevention of esophageal variceal bleeding among cirrhotic patients and hepatitis C grade 2 or 3 esophageal varices; a cost-utility analysis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-811.
 31. Kawanaka H, Kinjou N, Yoshida D, Anegawa G, Yamaguchi S, Konishi K, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO) for primary prophylaxis and prevention of rebleeding of gastric fundal varices. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-805.
 32. Swain P. Wireless capsule Endoscopy. *Gut*. 2003;52 Suppl IV:iv48-iv50.
 33. Appleyard M, Glukovsky A, Swain P. Wireless capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *N Engl J Med*. 2001;34:232-3.
 34. Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The First Prospective Controlled Trial Comparing Wireless capsule Endoscopy with Push Enteroscopy in Chronic Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy*. 2002;34:685-9.
 35. Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, Schwartz J, Faigel D, Rondonotti E, et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study. *Endoscopy*. 2006;38:31-5.
 36. Lalpalus MG, Dumortier J, Fumex F, Roman S, Lot M, Prost B, et al. Esophageal capsule endoscopy versus esophagogastro-duodenoscopy for evaluating portal hypertension: a prospective comparative study of performance and tolerance. *Endoscopy*. 2006;38:36-41.
 37. Muhammad A, Bhargava S, Pitchumoni CS. Capsule endoscopy (Pill Cam ESO); its utility in diagnosis esophageal varices in patients with chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-814.
 38. Urbain D, Looze D, Hindryckx P, Ceulemans P, Reynaert H, Mana F, et al. Video capsule endoscopy findings in cirrhosis with portal hypertension A prospective study. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-478.
 39. Matheus T, Anand G, Wadhwa N, Katz P, Rothstein K, Muñoz S. Screening for esophageal varices with the pill cam ESO in patients with cirrhosis and massive ascites. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-478.
 40. Bajaj JS, Saeian K, Verber MD, Hoffman RG, Rao SM. Inhibitory control test is a simple rapid and reliable test to detect minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-760.
 41. Dunn W, Angulo-Hernández P, Sanderson S, Malinchoc M, Rosen C, Stadheim L, et al. Derivation and validation of a model that differentiates alcoholic liver disease (ALD) from non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-767.
 42. Wieckowska A, Zein N, Yerian L, López AR, Feldstein A. Detection of caspase activity in the blood of patients with non-alcoholic fatty liver disease as a novel marker of disease severity. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-749.
 43. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
 44. Kelleher TB, MacFarlane C, Ledinghen V, Beaugrand M, Foucher J, Castera L, et al. Risk factors and hepatic elastography (Fibroscan) in the prediction of hepatic fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-768.
 45. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
 46. Volk M, Su GL, Lok A, Marrero J. The performance of biomarkers for hepatocellular carcinoma varies according to risk factor stratification and etiology of liver disease: A comparison of AFP-L3 Total AFP and DCP. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-774.
 47. Leerapun A, Suravarapu S, Bida JP, Clark RJ, Sanders EL, Mettler T, et al. The utility of serum AFP-L3% in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Evaluation in a US referral population. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-774.
 48. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129:122-30.
 49. Shiina S, Teratani T, Tateishi R, Akamatsu M, Yoshida H, Kondo Y, et al. Survival and recurrence after radiofrequency ablation (RFA) for hepatocellular carcinoma (HCC). *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-753.
 50. Verset G, Verslype C, Reynaert H, Borbath I, Langlet P, Van den Brouck A, et al. Efficacy of long-acting release octreotide in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized multicenter phase II study. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-753.
 51. Biggins SW, Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis*. 2006;26:211-20.
 52. Varela M, Sánchez W, Bruix J, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1028-36.
 53. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *J Hepatol*. 2005;42:448-56.
 54. Kemmer N, Neff G, Satiwah S, Zacharias V, Weber F, Buell J, et al. MELD allocation policy: does a high AFP score in the absence of liver mass equate to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-752.
 55. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005;42:793-801.
 56. Heuman D, Habib A, Gilles H, Fisher RA, Mihai AA. Importance of ascites and hyponatremia as predictors of pre-trans-

- plant survival in the MELD era: results of a two-year prospective validation in cirrhotic veterans. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-761.
57. Brady C, Smith A, Stechuchak K, Coffman C, Tuttle-Newhall JE, Provenzale D, et al. Development of de novo hepatocellular carcinoma in patients awaiting orthotopic liver transplantation during the MELD era. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-754.
 58. Meyer T, Crittenden K, Eshelman, Abouljoud M. Impaired cognitive functioning in a large sample of liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-786.
 59. Graziadei IW, Millonig G, Freund M, Jaschke W, Mark W, Margreiter R, et al. The efficacy of preoperative chemoembolisation on long-term outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2006; 130 Suppl 2:A-776.
 60. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8:S14-8.
 61. Iacob S, Beckebaum S, Cicinatti V, Iacob R, Klein C, Gheorge L, et al. Protective factors for severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-79.
 62. Iacob S, Beckebaum S, Iacob R, Cicinatti V, Klein C, Gheorge L, et al. Predictive factors for graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-500.
 63. Sharma P, Marrero J, Fontana R, Conjeevaram H, Su GL, Askari F, et al. Sustained virological response to treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to actual dose of peginterferon and ribavirin received. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:A-787.