



COMUNICACIONES ORALES

44.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

Sesión oral n.º 1

Moderadores: Enric Reverter y Rita García

EL ANTÍGENO RELACIONADO CON EL CORE DE LA HEPATITIS B (HBcrAg) ES MEJOR MARCADOR QUE EL HBSAg PARA DISCRIMINAR ENTRE INFECCIÓN CRÓNICA B Y HEPATITIS CRÓNICA B EN UNA COHORTE EUROPEA HBeAg NEGATIVA

M.R. Brunetto¹, I. Carey², B. Maasoumy³, C. Marcos-Fosch⁴, G. van Halewijn⁵, G.P. Caviglia⁶, A. Loglio⁷, D. Cavallone¹, C. Scholtes⁸, A. Smedile⁶, M. Riveiro-Barciela⁴, F. van Bömmel⁹, A.A. van der Eijk⁵, F. Zoulim⁸, T. Berg⁹, M. Cornberg³, P. Lampertico⁷, K. Agarwal² y M. Buti⁴

¹Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Unidad de Hepatología y Laboratorio de Genética Molecular y Patología del Virus de la Hepatitis, Hospital Universitario de Pisa, Italia.

²Instituto de Estudio del Hígado, Hospital King's College, Londres, Reino Unido. ³Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Endocrinología, Hannover Medical School, Hannover, Alemania.

⁴Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

⁵Departamento de Viroscienze, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Holanda.

⁶Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Turín, Turín, Italia.

⁷Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Fondazione IRCCS CA' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Universidad degli Studi di Milano, Milán, Italia.

⁸Departamento de Hepatología, Hospital Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Francia. ⁹Sección de Hepatología, Departamento de Gastroenterología y Reumatología, Hospital Universitario Leipzig, Leipzig, Alemania.

Introducción: La historia natural de la infección crónica por VHB está caracterizada por diferentes fases relacionadas con la interacción entre el virus y el huésped. Las guías internacionales señalan que una determinación aislada de ALT y de ADN VHB es insuficiente para catalogar a los sujetos en una fase concreta de la infección crónica por VHB y por lo tanto es necesario un seguimiento con múltiples determinaciones. El antígeno relacionado con el core de la hepatitis B (HBcrAg) es un nuevo marcador serológico con un potencial valor clínico para clasificar a los sujetos HBeAg negativo entre infección crónica y hepatitis crónica B.

Métodos: Estudio multicéntrico europeo que incluye 1.584 muestras de individuos HBeAg negativos de nueve centros. Se determinó el ADN VHB, HBsAg, HBcrAg y ALT. Siguiendo las guías de la EASL los pacientes fueron clasificados en tres grupos: hepatitis crónica B (HCB, N = 552), infección crónica B (IC-B, N = 720), infección crónica con viremia baja fluctuante (IC-viremia baja, DNA VHB < 20.000 IU/mL, N = 322). Los datos se recogieron de forma anónima a través de un archivo compartido y protegido de eCloud y se analizaron con el software R v3.4.3 por un estadístico independiente (IDDI). La concentración de HBcrAg se determinó por ELISA y se expresa en una unidad arbitraria (Fujirebio, Lumipulse G HBcrAg, RUO).

Resultados: La mayoría de los pacientes eran hombres (59%), caucásicos (57%), con una edad media de 44 años (rango 9-79). Genotipo del VHB: 15% A, 2% B, 2% C, 45% D, 9% E, 1% F y 26% desconocido. Los valores medios (DS) para el ADN VHB fueron 3,6 (1,80) logIU/mL, HBcrAg 3,3 (1,47) logU/mL y HBsAg 3,2 (1,02) logIU/mL. La curva ROC para HBsAg tenía un área bajo la curva (AUC) de 0,73 (IC95% [0,70, 0,76]), con un punto de corte óptimo para HBsAg de 2,99 LogIU/mL (IC95% [2,84, 3,44]), sensibilidad de 0,52 y especificidad de 0,88, respectivamente. La curva ROC para HBcrAg tuvo un AUC de 0,97 (IC95% [0,96, 0,98]), lo que sugiere un alto valor diagnóstico para discriminar entre HCB y IC-B independientemente del genotipo del VHB. El punto de corte óptimo para HBcrAg fue 3,14 LogU/mL (IC95% [3,02, 3,27]), sensibilidad de 0,93, especificidad de 0,92, VPN de 0,91 y VPP de 0,94, respectivamente. La combinación de HBcrAg y HBsAg no obtuvo un mejor rendimiento diagnóstico que el HBcrAg solo. Al clasificar los pacientes con IC-viremia baja según el punto de corte del HBcrAg se obtuvieron un 19% de HCB y 81% de IC-B.

Conclusiones: Los valores de HBcrAg sérico junto con los niveles de ADN VHB y ALT permiten diferenciar en una única determinación entre IC-B y HCB. Los valores de HBcrAg son independientes del genotipo del VHB. Su combinación con el HBsAg no mejoró el rendimiento diagnóstico.

NEW SYNTHETIC CONJUGATES OF URSODEOXYCHOLIC ACID INHIBIT HEPATORENAL CYSTOGENESIS IN EXPERIMENTAL MODELS OF POLYCYSTIC LIVER DISEASE

F.J. Caballero^{1,2}, I. Rivilla¹, E. Herráez³, Á. Santos-Laso², L. Izquierdo-Sánchez², P.Y. Lee-Law², P.M. Rodríguez², S. Gradilone⁴, M. Esteller⁵, L. Bujanda^{2,6}, J.J.G. Marín³, F.P. Cossio^{1,7} and J.M. Banales^{2,6,7}

¹Departament of Organic Chemistry I and Institute for Innovation in Advanced Chemistry (ORFEO-CINQA), University of the Basque Country UPV/EHU, Donostia/San Sebastián, Spain. ²Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute - Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU). ³Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁴The Hormel Institute, University of Minnesota, Austin, USA. ⁵Cancer Epigenetics and Biology Program (PEBC), Bellvitge Biomedical Research Institute L'Hospitalet, Barcelona, Catalonia, Spain. ⁶CIBERehd, San Sebastián, Spain. ⁷IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

Introduction and objectives: Polycystic liver diseases (PLDs) include a heterogeneous group of inherited genetic disorders characterized by progressive development of multiple fluid-filled biliary cysts. We have previously shown that ursodeoxycholic acid (UDCA) inhibits hepatic cystogenesis in experimental models and patients with PLD. Furthermore, histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors reduced hepatorenal cystogenesis in PCK rats. However, both therapies showed limited efficacy. Since UDCA does not display any HDAC6 inhibitory activity, and most of the available HDAC6 inhibitors are potentially toxic, we aimed to design new synthetic UDCA conjugates with selective HDAC6 inhibitory capacity (HDAC6i-UDCA) and evaluate their dual therapeutic potential for PLD.

Methods: Eleven synthetic HDAC6i-UDCA#1-11 conjugates were designed, analyzed in silico, synthesized and tested for their inhibitory activity on HDAC6 and nuclear HDACs. The best five candidates were subjected to enzymatic IC50 determination on HDAC6 and HDAC1. PCK rats were orally administered 15 mg/kg day of HDAC6i-UDCA#1 for 5 months. After sacrifice, serum, bile, liver and kidney were collected and analyzed. The molecular mechanisms of HDAC6i-UDCA#1 were investigated in PLD cholangiocytes.

Results: 4 of the 11 designed HDAC6i-UDCA conjugates presented highly selective HDAC6 inhibitory activity, with HDAC6i-UDCA#1 emerging as the most promising molecule. In silico experiments predicted an active contribution of UDCA to the HDAC6 inhibitory activity of HDAC6i-UDCA#1, which was confirmed by IC50 determination. HDAC6i-UDCA#1 treatment significantly reduced liver and kidney weights, respective tissue to body weight ratios and liver cystogenesis. In parallel, increased serum levels of albumin and reduced serum levels of urea were found in treated PCK rats. Administration of HDAC6i-UDCA#1 increased the liver and kidney alpha-tubulin acetylation, a HDAC6 target, and restored the related primary cilium length in cystic cholangiocytes. UDCA-HDAC6i#1 treatment also resulted in increased UDCA concentration in liver, bile, peripheral and portal blood. In vitro, HDAC6i-UDCA#1 inhibited the 2- and 3-dimensional growth of cystic cholangiocytes and decreased ERK1/2 phosphorylation, in a greater extent than its forming components [i.e. UDCA and 4-(aminomethyl)-N-hydroxybenzamide HCl], alone or in combination. HDAC6i-UDCA#1 was transported into cells through NCTP, OCT1 and OCT3 transporters.

Conclusions: HDAC6i-UDCA#1 inhibited hepatorenal cystogenesis in an animal model of PLD and displayed greater antiproliferative effects on PLD cholangiocytes than UDCA alone, while retaining the UDCA hepatotropic characteristics. In addition to the HDCA6 inhibitory capacity, increased UDCA concentrations in treated animals, suggest a release of UDCA upon metabolism of HDAC6i-UDCA#1, minimizing potential toxicity of metabolites and highlighting the relevance of this promising dual therapy for the treatment of PLDs.

TIEMPO DE TRÁNSITO A LA VENA HEPÁTICA MEDIANTE ECOGRAFÍA CON CONTRASTE EN LA VALORACIÓN NO INVASIVA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

I. Andaluz¹, M. Abadía¹, D. Ponce², M.L. Montes³, T. Hernández², C. Froilán¹, M. Romero¹, A. García¹, J. Poza¹, J. Novo², L. Fernández², P. Castillo¹, J. García-Samaniego^{1,4}, J.C. Erdozain¹, P. Mora¹ y A. Olveira¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad de Radiología Intervencionista; ³Servicio de Medicina Interna, Unidad de VIH, Hospital La Paz, Madrid. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

Introducción: Existe un creciente interés en la valoración no invasiva del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) dada la invasividad y escasa accesibilidad del estudio hemodinámico hepático. La elastometría de transición (ET) es la técnica más utilizada, con buenos resultados en la determinación de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS: GPVH $\geq$ 10 mmHg), aunque con peores resultados en GPVH predictores de riesgo de sangrado varicoso (HPRS: $\geq$ 12 mmHg). El desarrollo de shunts intrahepáticos en la cirrosis con hipertensión portal supone cambios hemodinámicos, peor valorados por ET, que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Su medición mediante otras técnicas, como el tiempo de tránsito a la vena hepática (TTVH), pudiera ser de utilidad clínica.

Métodos: Estudio prospectivo y unicéntrico. Criterios de inclusión: cirrosis hepática, necesidad clínica de determinación del GPVH. Criterios de exclusión: trombosis portal, hipertensión portal prehepática, cardiopatía. En el mismo día, y previamente al GPVH, se realizó ET y medición mediante ecografía (Toshiba Aplio 500, Japón) del TTVH (incremento en la señal de la vena hepática un 10% con respecto a su basal tras la inyección de contraste [Sonovue®, Bracco, Italia]) desde la vena cubital. A todos los pacientes betabloqueados se les retiró la medicación cinco días antes de las pruebas. Se evaluó la fiabilidad de TTVSH y ET en la predicción de HPCS e HPRS mediante determinación de las respectivas áreas bajo la curva (ABC) y porcentaje de pacientes correctamente clasificados.

Resultados: Se incluyeron 56 pacientes. Se excluyeron del análisis 6 pacientes de TTVH por mala visualización ecográfica y 10 de ET por resultados no válidos (aplicabilidad 89% y 82%, respectivamente). En los 50 pacientes con TTVH (medianas): 61 años, varones 70%, índice de masa corporal 26,6 kg/m², Child-Pugh A/B/C 70/28/2%, MELD 10 (8-12), varices esofágicas 87%, ascitis 14%. Correlación lineal (Pearson) de GPVH con TTVSH: -0,55 ($p < 0,001$). El ABC para HPCS mediante ET fue de 0,86 (IC95%: 0,72-1; $p = 0,008$) con punto óptimo de corte (POC) de 15,2 kPa (S 91,4%, E 80%, VPP 97%, VPN 57%) y mediante TTVSH fue de 0,94 (IC95%: 0,85-1; $p = 0,001$) con POC de 17 segundos (S 93%, E 66%, VPP 95%, VPN 57%). El ABC para HPRS mediante ET fue de 0,74 (IC95%: 0,58-0,89; $p = 0,013$) con POC 22 kPa (S 65,4%, E 71,4%, VPP 81%, VPN 52,6%) y mediante TTVSH fue de 0,8 (IC95%: 0,67-0,93; $p = 0,001$) con POC de 14 segundos (S 82%, E 62%, VPP 82%, VPN 62%). Para GPVH $\geq$ 12 mmHg, la ET clasificó correctamente al 67,5%, el TTVH al 76% y el uso secuencial de ambas técnicas (TTVH > ET) al 85% de los pacientes.

Conclusiones: El TTVSH del contraste ecográfico medido mediante ecografía es un excelente método no invasivo de determinación de la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa, siendo capaz además de discernir mejor que la ET la hipertensión portal con riesgo de sangrado varicoso.

LA ASOCIACIÓN ENTRE EL TEJIDO ADIPOSO VISCERAL Y LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

M. Hernández-Conde, E. Llop, B. Tormo, J. Abad, C. Perelló, M. López-Gómez, L. Rodríguez, J.L. Martínez Porras, N. Fernández Puga, C. Ferre y J.L. Calleja

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Introducción: La obesidad es un factor de riesgo para la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). Sin embargo, los pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 30 Kg/m² y EHGNA no siempre desarrollan fibrosis avanzada (FibA) ya que parece que la distribución de la grasa corporal predice el riesgo de FibA en pacientes con EHGNA.

Objetivos: Evaluar la asociación entre el tejido adiposo visceral (TAV) medido por bioimpedanciometría y la gravedad de EHGNA.

Métodos: En este estudio transversal, se incluyeron 344 pacientes con esteatosis hepática detectada por ecografía abdominal. Se excluyeron 36 pacientes con consumo de alcohol > 20 g/día, otras comorbilidades hepáticas, cirugía bariátrica o ileal previa, toma de fármacos que favorecen el desarrollo de esteatosis hepática o con malignidad. Todos los pacientes se sometieron a una evaluación antropométrica, análisis de sangre y bioimpedancia (TANITA DC430PMA). La FibA se definió por un puntaje de fibrosis EHGNA (NFS) > 0,675 y Fibroscan® > 8,7 Kpa. Se obtuvo diagnóstico histológico en 78 pacientes.

Resultados: Entre septiembre de 2017 y agosto de 2018, se incluyeron 308 pacientes para el estudio (64% varones, edad 57 años (DE 7,2), síndrome metabólico (SMet) 52% y obesidad 53,3%). 32 (10,4%) pacientes tenían FibA. La FibA fue más frecuente en pacientes con obesidad (75 vs 50,7%; p = 0,01) y SMet (78,1 vs 48,9%; p < 0,01). La edad (66 vs 56 años; p < 0,01), IMC (35 vs 30,8 Kg/m²; p < 0,01), perímetro abdominal (118,1 vs 106,3 cm; p < 0,01), TAV (19 vs 13; p < 0,01), bilirrubina (1 vs 0,7 mg/dl; p < 0,01) y FA (95,3 vs 81 UI/L; p = 0,02) fueron mayores en pacientes con FibA. En el análisis multivariado bilirrubina (OR 5, IC95% 1,9-13,21; p < 0,01) y TAV (OR 1,2, IC95% 1,1-1,4; p < 0,01) se relacionaron con FibA. El punto de corte óptimo para TAV en términos de predicción de FibA es 16 (índice de Youden = 0,75) (S 69% y E 78%) y un AUROC de 0,8 (IC95% 0,7-0,9). En la cohorte de pacientes confirmados mediante biopsia hepática, 29 pacientes (37,2%) tenían FibA. Edad (653 vs 53 años; p < 0,01), TAV (18 vs 14; p < 0,01), Fibroscan® (22,4 vs 9,1 Kpa; p < 0,01), plaquetas (158,8 vs 221,3 × 10³/μL; p < 0,01), INR (1,2 vs 1,1 RN; p < 0,01), HbA1c (6,4 vs 5,8%; p = 0,04) y MetS (92,9 vs 54,7%; p = 0,01) se relacionaron con FibA. El riesgo de FibA fue mayor en pacientes con TAV más elevado (OR 1,2, IC95% 1,1-1,3; p = 0,01) y el punto de corte óptimo del ATV para predecir FibA es 14 (índice de Youden = 0,77) (S 92% y E 63%) y un AUROC de 0,8 (IC95% 0,7-0,9).

Conclusiones: El TAV se asocia de forma independiente con la FibA en pacientes con EHGNA. Dado que el TAV es un marcador sustituto de obesidad visceral y se puede medir de forma sencilla mediante bioimpedanciometría, debe medirse en todos los pacientes con EHGNA para predecir FibA.

RECURRENCIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES EN RESPUESTA COMPLETA TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL CONTEXTO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

C. Perelló¹, E. Llop¹, I. Fernández², A. Matilla³, F. Gea⁴, J. García Samaniego⁵, A. Martín², A. García-Sánchez⁵, R. Bañares³, A. Albillos⁴ y J.L. Calleja¹

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHSA, CIBERehd, Madrid.

²Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, CIBERehd, Madrid. ³Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid. ⁴Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Madrid. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid.

Introducción: Existe una controversia sobre el efecto de los antivirales de acción directa (AAD) en la recurrencia temprana del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes en respuesta completa (RC). El objetivo fue analizar la tasa de recurrencia en pacientes con CHC que han recibido AAD y compararlo con un grupo control de pacientes que no recibieron tratamiento antiviral.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico en 5 centros de tercer nivel en Madrid. Se seleccionaron a partir del Registro de Utilización de Agentes antivirales para VHC del SERMAS (RUA-VHC) desde noviembre 2015-abril 2016 pacientes con CHC tratados con ablación o cirugía y RC con al menos 1 año de seguimiento desde el inicio del AAD (Cohorte A) y se comparó con un grupo consecutivo histórico en los mismos centros que no recibió tratamiento antiviral (Cohorte B). Se recogieron datos clínicos, oncológicos, radiológicos basales y de seguimiento durante los AAD hasta la última visita en su historia clínica.

Resultados: Se analizaron 665 pacientes tratados con AAD incluidos en el RUA-VHC. Se incluyeron 76 pacientes en la Cohorte A con edad media de 66 años (DE 9,2), varones 57,9%, coinfección VIH 5,8% (n = 4), diabetes mellitus 27,6% (n = 21). BCLC 0: 28,9% (n = 22), A: 65,8% (n = 50), B: 5,3% (n = 4). En el grupo control se incluyeron 57 pacientes que no recibieron tratamiento antiviral, edad media 65,3 (DE 12,8), varones 73,7% (n = 42), coinfección VIH 16% (n = 4), diabetes mellitus 31,6% (n = 18). BCLC 0: 12,3% (n = 7), A: 82,5% (n = 47), B: 5,3% (n = 3). La mediana de seguimiento desde inicio AAD fue de 15 meses y de 25 meses en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la recurrencia a los 3, 6, 12 y 18 meses en Cohorte A/B: 9,2%/3,5%, 15,8%/19,2%, 30,2%/29,8%, 38,1%/38,5%, a pesar de que todos los pacientes en la cohorte A obtuvieron la respuesta viral sostenida. En la Cohorte A se observó una mayor recurrencia en los pacientes tratados en los primeros 12 meses después del tratamiento del CHC en comparación con los que se trataron posteriormente (85,2% vs 24,5%), p ≤ 0,001. La probabilidad acumulada de recurrencia entre los que inician tratamiento en un tiempo ≤ 12 meses es del 19,7% vs 14,2% de los que inician mas tarde de los 12 meses. Se realizó un Propensity Score Matching no observando cambios en los resultados obtenidos previamente.

Conclusiones: No se observaron diferencias significativas en términos de recurrencia entre los pacientes tratados con AAD y no tratados. Sin embargo, aquellos pacientes tratados en un tiempo menor de 12 meses desde la respuesta completa del tratamiento de CHC mostraron una recurrencia significativamente mayor que aquellos tratados al menos 1 año después de obtener la respuesta completa al CHC.

UTILIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DEL COBRE HEPÁTICO EN NIÑOS CON PRUEBAS ANORMALES EN EL CRIBADO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

L. Hierro Llanillo¹, M.D. Lledín Barbancho¹, M.J. Gaspar Blázquez², M.J. Ariza Astolfi³, C. Solís⁴, S. Rodríguez Novoa⁴, A. Miren Andrés⁵, L. Guerra Pastrián⁶, N.B. García Ruiz¹, G. Muñoz Bartolo¹, L. Fernández Tomé¹, M.C. Díaz Fernández¹ y P. Jara Vega¹

¹Servicio de Hepatología Infantil y Trasplante; ²Laboratorio de Análisis Clínicos; ³Departamento de Cirugía Infantil;

⁴Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁵Laboratorio de Bioquímica, Hospital Universitario de Getafe, Madrid. ⁶Laboratorio de Genética de las Enfermedades Metabólicas, Instituto de Genética Médica y Molecular, Madrid.

Introducción: El diagnóstico de enfermedad de Wilson (EW) requiere la combinación de datos. No siempre se identifican 2 variantes en el gen ATP7B. En niños la EW suele estar en fase presintomática, y es preciso un estudio riguroso en sujetos que son detectados

con ceruloplasmina baja. La cuantificación de cobre hepático (CuH) contribuye a confirmar o descartar EW.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la medición de cobre hepático (CuH) en niños con alteración en las pruebas de cribado de EW.

Métodos: Entre 2006 y 2018 se realizó biopsia hepática para cuantificar cobre a 66 niños (2-19 años). Tenían ceruloplasmina sérica < 20 mg/dl o cupruria alta detectadas en cribado. La biopsia se realizó con aguja Menghini (1-2 pases) y enviada en el día, en fresco, a 2 laboratorios sucesivos en el período. El cobre fue medido en µg/g de tejido seco (normal < 35; típico de EW > 250) por absorción atómica en cámara de grafito. Hubo 7 (11%) insuficientes (< 0,0010 g). Se analizó CuH en las 59 adecuadas. Correspondían a n = 33 con bioquímica hepática normal (cribado hecho por familiar EW, Gilbert, antecedente de ALT alta) y n = 26 con ALT elevada. Los resultados de CuH fueron correlacionados con otros estudios.

Resultados: El CuH (µg/g.t.s) fue < 50 en n = 27 (45,7%), 51-125 en n = 10 (17%), 126-250 en n = 4 (7%) y > 250 (rango 282-3.363, mediana 1.124) en n = 18 (30,5%). La histología simultánea (n = 50) fue: normal en 22 (44%), fibrosis/inflamación en 5, esteatosis/fibrosteatosis en 19, cirrosis en 3 (2 con esteatosis), necrosis en 1. En 16% se detectó rodanina+ (mínima en 7 de 8). La secuenciación de ATP7B (n = 37) detectó 2 variantes en 14 (38%), 1 en 11 (30%) y ninguna en 12. El CuH en relación a otras pruebas fue: a) En n = 33 con ALT y GGT normales hubo CuH > 250 en 9% (n = 3, los únicos con ceruloplasmina < 10 mg/dl); el resto tuvieron CuH normal (73%) o < 100 (27%). En n = 26 con bioquímica hepática anormal hubo 15 (58%) con CuH > 250; con ceruloplasmina < 10 mg/dl el 86% tuvo CuH > 250 (todos CuH > 125), mientras que con ceruloplasmina > 10 mg/dl hubo 25% con CuH > 250 (42% con CuH > 125); b) Histología: 1 de 22 (4,5%) con biopsia normal tuvo CuH > 250, y 21 de 28 (75%) con alteración histológica tuvieron CuH > 125 (61% > 250). Con CuH > 250 el 94% tuvieron histología anormal. Solo 4 de 8 con rodanina+ tuvieron CuH alto; c) Gen ATP7B: Con 2 mutaciones (n = 14) el 86% tuvieron CuH > 250, hubo 1 con CuH normal (hepatitis A padecida en el mes previo) y 1 con CuH = 165. Con 1 mutación (n = 11) el 64% tuvieron CuH > 250, 1 caso 207, 2 casos < 100 y 2 < 50. En los 12 niños sin mutación detectada el CuH fue < 50 en 6 y de 51-136 en 6.

Conclusiones: Se diagnosticó EW (score Leipzig ≥ 4) a 21 (35,5%) de los 59 casos. CuH fue más fiable que el estudio genético, pero ambas pruebas se complementan. Los niños con ceruloplasmina < 10 mg/dl con o sin disfunción tuvieron todos CuH sospechoso de EW (88% > 250, 12% > 125). La medición de CuH fue especialmente útil para descartar EW en los casos con bioquímica hepática normal y ceruloplasmina > 10 mg/dl (73% CuH < 50).

LA COEXISTENCIA DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE EXTRAHEPÁTICA ES FRECUENTE Y NO INFLUYE EN EL PRONÓSTICO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

A. Reig¹, L.P. Llovet², M. Romero-Gómez³, A. Albillos⁴, F. Sáez-Royuela⁵, E. Fábrega⁶, J. Salmerón⁷, A. Gallego⁸, D. Horta⁹, J.A. Carrión¹⁰, R. Andrade¹¹, M. Sala¹², A. Castaño¹³, E. Gómez-Domínguez¹⁴, I. Conde¹⁵, M. Hernández-Conde¹⁶, N. Chahri¹⁷, P. Estévez¹⁸, M. Diago¹⁹, J.M. González²⁰, ColHai Registro Español de Enfermedades Colestásicas y Autoinmunes Hepáticas²¹ y A. Parés²

¹Unidad de Hepatología, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. ²Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ³Hospital Universitario Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla. ⁴Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁵Hospital Universitario de Burgos. ⁶Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. ⁷Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ⁸Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁹Hospital Mútua Terrassa. ¹⁰Hospital del Mar, IMIM, UAB, Barcelona. ¹¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ¹²Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. ¹³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ¹⁴Hospital 12 de Octubre, Madrid. ¹⁵Hospital La Fe, Valencia. ¹⁶Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ¹⁷Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona. ¹⁸Hospital Álvaro Cunqueiro, Pontevedra. ¹⁹Consorcio Hospital General, Valencia. ²⁰Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²¹Registro ColHai de la AEHH y del CIBERehd.

Introducción y objetivos: La colangitis biliar primaria (PBC) es una enfermedad hepática lentamente progresiva que evoluciona a cirrosis y se asocia a enfermedades autoinmunes que pueden ser más agresivas. Estudios previos de un único centro indican que la presencia de comorbilidades autoinmunes no implica cambios en el pronóstico, pero no se ha analizado si influye en la respuesta al tratamiento. El objetivo ha sido evaluar el impacto en la supervivencia y respuesta terapéutica del UDCA según la presencia de comorbilidad autoinmune en una extensa serie de pacientes de diferentes centros.

Métodos: 1.508 pacientes de 31 centros procedentes del registro ColHai. 91,6% eran mujeres (edad media 54,3 ± 12,7 años), diagnosticados entre junio de 1979 y julio de 2017, con una media de seguimiento de 8,7 ± 6,7 años. Se excluyeron los pacientes con síndrome de solapamiento con hepatitis autoinmune. En 1.224 casos se reportaron enfermedades autoinmunes concomitantes. Según el período de diagnóstico de la CBP, la cohorte se dividió en 4 grupos con similar número de pacientes en cada grupo. Se analizaron las características demográficas, respuesta a tratamiento y supervivencia libre de trasplante.

Resultados: 477 (39%) pacientes (40,3% mujeres, 21,3% hombres, p < 0,01) tenían enfermedades autoinmunes concomitantes, manteniéndose el porcentaje estable en los diferentes períodos diagnósticos. La enfermedad tiroidea fue la más prevalente (32,1%) seguida del síndrome de Sjögren (20,5%), síndrome de Raynaud (12,8%), esclerodermia o CREST (8,9%), psoriasis (4,4%), artritis reumatoide (3,6%) y lupus (2,6%). Un 7,6% de los pacientes presentaron otras enfermedades autoinmunes. Según los períodos de estudio, el síndrome de Sjögren disminuyó significativamente (19,5%, 13,2%, 8,8% y 5,6%, p < 0,001) y la prevalencia de las otras comorbilidades autoinmunes se mantuvo sin cambios. Durante el seguimiento, 24 pacientes fallecieron y 11 fueron trasplantados. La presencia de una comorbilidad autoinmune no se asoció a cambios en la supervivencia libre de trasplante ni en los baremos Global PBC y UK-PBC como tampoco en los criterios bioquímicos de respuesta terapéutica (Barcelona, París I, París II y Rotterdam).

Conclusiones: Las comorbilidades autoinmunes extrahepáticas son frecuentes en la colangitis biliar primaria, y su existencia no se asocia a peor pronóstico ni diferente respuesta terapéutica.



COMUNICACIONES ORALES

44.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

Sesión oral n.º 2

Moderadores: María Teresa Arias y Gonzalo Crespo

LA COMBINACIÓN DE HEPAMET FIBROSIS SCORE Y ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA PREDICE CON ALTA SEGURIDAD EL RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA

J. Ampuero^{1,2,3,4}, R. Aller⁵, R. Gallego-Durán^{2,3}, J.L. Calleja^{3,6}, J. Boursier⁷, S. Petta⁸, S. Benlloch⁹, J. Crespo^{3,10}, Z. Ming-Hua¹¹, J. Gómez-Camarero¹², S. Agustín^{3,13}, D. Escudero¹⁴, A. Albillos^{3,15}, M. Diago¹⁶, O. Lo Iacono¹⁷, J. Caballería^{3,18}, J. Turnes¹⁹, R. Francés^{3,20} y M. Romero-Gómez^{1,2,3,4}

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ²Instituto de Biomedicina de Sevilla. ³CIBERehd. ⁴Universidad de Sevilla. ⁵Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ⁶Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ⁷Hospital Universitario de Angers, Francia. ⁸Universidad de Palermo, Italia. ⁹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ¹⁰Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ¹¹Hospital Universitario de Wenzhou, China. ¹²Hospital Universitario de Burgos. ¹³Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ¹⁴Hospital Clínico Universitario de Valencia. ¹⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ¹⁶Hospital General Universitario de Valencia. ¹⁷Hospital Universitario del Tajo, Madrid. ¹⁸Hospital Universitario Clínic, Barcelona. ¹⁹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. ²⁰Hospital General Universitario de Alicante.

Objetivos: A) Identificar las características basales de los pacientes con fibrosis avanzada no detectada (oculta) mediante elastografía transitoria. B) Evaluar la estabilidad diagnóstica de la elastografía transitoria según Hepamet Fibrosis Score (HFS). C) Establecer un algoritmo secuencial entre HFS y elastografía transitoria para mejorar la detección no invasiva de fibrosis avanzada.

Métodos: Estudio transversal multicéntrico internacional (España n = 212, Francia n = 330, Italia n = 250, China n = 93) con 885 pacientes biopsiados con enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG). En los pacientes, se evaluaron el HFS (edad, sexo, DM, HOMA, albúmina, AST, plaquetas), con < 0,12 y > 0,47 como puntos de corte, y elastografía transitoria. La fibrosis avanzada oculta fue

definida por elastografía transitoria < 9,5 kPa con F3 en la biopsia hepática.

Resultados: La distribución de fibrosis fue: F0 24% (215/885), F1 28% (244/885), F2 22% (192/885), F3 20% (174/885), F4 7% (60/885). A) Las siguientes variables fueron asociadas a fibrosis avanzada oculta (20,5% (48/234)): IMC (> 9,5 kPa 32,5±5,3 vs < 9,5 kPa 29,7±4,4; p = 0,001), GGT (> 9,5 kPa 169±229 vs < 9,5 kPa 90±89 UI/L; p = 0,0001), HOMA (> 9,5 kPa 9,6±9,5 vs < 9,5 kPa 5,7±3,4; p = 0,0001), plaquetas (> 9,5 kPa 191±62 vs < 9,5 kPa 231±66; p = 0,0001). B) La elastografía fue F0 6,4±2,8 kPa, F1 7,1±2,9 kPa, F2 9,6±4,7 kPa, F3 14,8±8,6 kPa, F4 25,1±15,9 kPa (p = 0,0001). El valor de kPa en función del estadio de fibrosis y HFS fue: F0 (HFS < 12: 6,2±2,7 vs HFS 0,12-0,47: 8,3±2,8 vs HFS > 0,47: 7,6±1,7; p > 0,05), F1 (HFS < 12: 6,9±2,6 vs HFS 0,12-0,47: 7,8±3 vs HFS > 0,47: 6,2±2; p > 0,05), F2 (HFS < 12: 8,7±3,5 vs HFS 0,12-0,47: 10,6±5,1 vs HFS > 0,47: 11,6±3,6; p = 0,002), F3 (HFS < 12: 11,2±4,2 vs HFS 0,12-0,47: 13,4±6,5 vs HFS > 0,47: 20,5±11,5; p = 0,0001), F4 (HFS < 12: 16,8±13,3 vs HFS 0,12-0,47: 25,2±14 vs HFS > 0,47: 29,2±17,1; p = 0,005). C) El algoritmo secuencial con HFS y elastografía transitoria permitió establecer dos grupos de mínimo y máximo riesgo de fibrosis avanzada (englobando el 45% de la población total): a) HFS > 0,47 y elastografía transitoria > 17,8 kPa: fibrosis avanzada 97,7% (43/44); Sens 18%, Esp 99,9%, VPP 97,7%, VPN 77,3%, RV+ 119, RV-0,82; b) HFS < 0,12 y elastografía transitoria < 6,7 kPa: fibrosis avanzada 2% (6/303); Sens 97,4%, Esp 45,7%, VPP 39,2%, VPN 98%, RV+ 1,79, RV-0,06.

Conclusiones: Alrededor del 25% de pacientes con fibrosis avanzada no fueron detectados mediante elastografía transitoria, mostrando estos pacientes menos resistencia insulínica e IMC y mejores parámetros de función hepática. Además, los valores de kPa difirieron para el mismo estadio de fibrosis hepática según el Hepamet Fibrosis Score. El algoritmo secuencial incluyendo ambos métodos permitió detectar la presencia o ausencia de fibrosis avanzada con una precisión superior al 98%, pudiendo hacer evitable la biopsia hepática en la mitad de la población con enfermedad hepática metabólica grasa.

EFECTO DE LA MELATONINA SOBRE LA REGULACIÓN DEL RITMO CIRCADIANO EN LA FIBROSIS HEPÁTICA Y LA PROGRESIÓN A HEPATOCARCINOMA

D.I. Sánchez¹, B. González-Fernández¹, I. Crespo¹, B. San-Miguel¹, J.J. Ortiz de Urbina², J. González-Gallego¹ y M.J. Tuñón¹

¹CIBEREHD, Instituto de Biomedicina, Universidad de León.

²Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: La alteración del ritmo circadiano y los genes Clock encargados de regularlo, se relaciona con muchas situaciones patológicas como la fibrosis hepática y la progresión a hepatocarcinoma (HCC). La melatonina ejerce funciones antifibróticas y antineoplásicas, pero se desconoce si estos efectos son mediados a través de la regulación de los genes Clock.

Métodos: La fibrosis se indujo en ratones C57BL/6J mediante inyección de CCl₄ (i.p.) dos veces por semana durante 4 y 6 semanas. Los animales se trataron con melatonina (5 o 10 mg/Kg/día i.p.) a partir de la segunda semana de la administración de CCl₄. La progresión a HCC se estudió en ratones ICR que recibieron DEN (35 mg/Kg, i.p.) una vez por semana, durante 8 semanas. La melatonina (5 o 10 mg/Kg/día, i.p.) se administró desde la semana 4 hasta la semana 10, 20, 30 y 40. Para comprobar el papel del receptor nuclear REV-ERB en los efectos de la melatonina, se expusieron células estrelladas humanas LX2 y células de HCC Hep3B al agonista del receptor, SR9009 (10 µM durante 24 h), y se trataron con melatonina (0,1-0,5 mM y 0,5-1 mM, respectivamente). Para valorar la contribución del indol en la vía de señalización, se silenció BMAL1 en células Hep3B, tratadas o no con melatonina (0,1 y 0,5 mM), durante 24 horas tras el silenciamiento. Se evaluó la expresión de marcadores de fibrosis, proliferación, apoptosis y genes Clock mediante Western blot, qRT-PCR, inmunohistoquímica y ensayos de proliferación celular.

Resultados: La expresión de los principales genes Clock, BMAL1 y CLOCK, los represores transcripcionales PER y CRY, y los receptores nucleares REV-ERB y ROR-α resultó alterada en los modelos animales de fibrosis y HCC desde los primeros periodos estudiados, alcanzando las mayores diferencias respecto a controles a las 6 y 40 semanas, respectivamente. La melatonina previno dichas alteraciones de manera dependiente de la dosis. Con objeto de determinar si el efecto antifibrótico y antiproliferativo de la melatonina se producía a través de la modulación de la expresión del receptor REV-ERB, principal represor de BMAL1, se empleó el agonista SR9009 en células LX2 y Hep3B. SR9009 logró modular la vía en ambas líneas celulares, de forma similar a los efectos observados tras a administración de melatonina en células LX2, y potenciando estos efectos en células Hep3B. La elevada expresión de los marcadores de fibrosis α-SMA y COL1 disminuyó en las células LX2 expuestas al SR9009. Tras el silenciamiento de BMAL1, la proliferación de las células Hep3B disminuyó, y se produjo un aumento en la expresión de los marcadores de apoptosis Bax, Caspasa 3 activa y PARP1/2, resultando atenuado el efecto pro-apoptótico y antiproliferativo de la melatonina.

Conclusiones: La melatonina regula la expresión de los principales genes Clock que se encuentra alterada en la fibrosis y el HCC, lo que podría contribuir a sus efectos protectores en ambas situaciones patológicas.

EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS LI-RADS V. 2018 POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN NÓDULOS HEPÁTICOS DE ≤ 20 MM DETECTADOS POR ECOGRAFÍA DE CRIBADO EN PACIENTES CIRRÓTICOS

A. Forner^{1,3}, A. Darnell², C. Caparroz², J. Rimola², Á. García-Criado², E. Belmonte², M. Reig^{1,3}, C. Ayuso^{2,3} y J. Bruix^{1,3}

¹Unidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Hepatología; ²Unidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Radiología, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. ³CIBEREHD.

Objetivos: LI-RADS tiene como objetivo caracterizar los nódulos hepáticos en diferentes categorías desde LR-1 (definitivamente be-

nigno) a LR-5 (definitivamente CHC), ofreciendo al clínico una probabilidad estratificada de diagnóstico de CHC que le ayude en la toma de decisiones. Desde su implementación en 2011, se ha ido actualizando de acuerdo a diferentes estudios evaluando su rendimiento diagnóstico. En la última versión en 2018, con el objetivo de ser aceptado por la AASLD, se admitió categorizar los nódulos entre 10 y 19 mm como LR-5 si presentaban hipercaptación arterial seguido de lavado. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la precisión diagnóstica de los criterios LI-RADS v.2018 en pacientes cirróticos con un nódulo hepático ≤ 20 mm detectado mediante ecografía (US) de cribado y estudiado con resonancia magnética (RM) con gadolinio extracelular (GE), con especial interés en analizar los parámetros asociados al diagnóstico de CHC en aquellos nódulos categorizados como LR-3.

Métodos: Entre noviembre 2003 y enero de 2017 incluimos 315 pacientes cirróticos con un nódulo hepático ≤ 20 mm detectado por US y evaluado con RM con GE. Tras consentimiento informado, se realizó una RM y una punción-aspiración con aguja fina (diagnóstico de referencia). Aquellos nódulos sin confirmación patológica de malignidad fueron seguidos mediante una RM/6 meses para asegurar el diagnóstico de benignidad. Se asignó una categoría LI-RADS de forma retrospectiva a los 262 nódulos identificados en la primera RM. La exactitud diagnóstica de cada categoría LR se describió mediante los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos/negativos y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% y se analizaron los principales hallazgos de la RM con el diagnóstico de CHC.

Resultados: El diagnóstico final fue: CHC en 197 pacientes (74,2%), colangiocarcinoma intrahepático (CCI) en 5 (1,9%), metástasis en 2 pacientes (0,8%) y lesiones benignas en 58 pacientes (22,1%). Quince lesiones fueron clasificadas como LR-1, todas benignas. Respecto a las demás categorías, 6/26 (23,1%) LR-2, 51/74 (68,9%) LR-3, 11/12 (91,7%) LR-4 y 126/127 (99,2%) LR-5 correspondieron a CHC. Finalmente 4/8 (50%) LR-M fueron CHC, 3 fueron CCI y 1 fue una lesión benigna. Los criterios LR-5 mostraron una sensibilidad del 64,5% (IC95%:57,4-71,1), y considerando además LR-4 como diagnóstico de CHC, la sensibilidad se incrementó a 69,5% (IC95%:62,6-75,9) con mínimo impacto en la especificidad (96,2%; IC95%: 89,3-99,6). Respecto las lesiones LR-3, 51 de 74 fueron CHC, 2 metástasis y CCI, y 21 de los 22 nódulos LR-3 > 15 mm (95,5%) fueron CHC.

Conclusiones: En pacientes cirróticos con nódulos ≤ 20 mm detectados por US, la distinción entre LR-4 y LR-5 en la v2018 tiene un mínimo impacto. Además, una proporción relevante de lesiones LR-3 corresponden a un CHC, y el punto de corte ideal para poder definir una alta probabilidad de CHC debería situarse en 15 mm.

FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA POR VARICES ESOFAGOGÁSTRICAS DE ALTO RIESGO TRATADOS CON UN TIPS PREVENTIVO PRECOZ

D. Angrisani¹, V. Hernández-Gea¹, B. Procopet², Á. Giraldez³, L. Amitrano⁴, C. Villanueva⁵, D. Thabut⁶, L. Ibáñez⁷, G. Silva-Junior¹, A. Albillos⁸, J. Gencesà⁹, C. Bureau¹⁰, J. Trebicka¹¹, E. Llop¹², W. Laleman¹³, J.M. Palazón¹⁴, J. Castellote¹⁵, S. Rodrigues¹⁶, L.L. Gluud¹⁷, C. Noronha Ferreira¹⁸, N. Cañete¹⁹, M. Rodríguez²⁰, A. Ferlitsch²¹, J.L. Mundi²², H. Gronbaek²³, M. Hernández-Guerra²⁴, R. Sassatelli²⁵, A. Dell'Era²⁶, M. Senzolo²⁷, J.G. Abraldes²⁸, M. Romero²⁹, A. Zipprich³⁰, M. Casas³¹, H. Masnou³², M. Primignani³³, G. Casanovas³⁴, F. Torres³⁴, A. Krag³⁵, F. Turón¹, A. Baiges¹, M. Magaz¹, J. Ferrusquía¹, J. Bosch¹, A. Monescillo³⁶ y J.C. García-Pagán¹

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona. ²Regional Institute of Gastroenterology and

Hepatology, Hepatology and Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Rumania.

³Clinical Management Unit of Digestive Diseases. University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁴Gastroenterology Unit, Ospedale A Cardarelli, Nápoles, Italia. ⁵Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ⁶Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, Francia. ⁷Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁸Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad de Alcalá, CIBERehd, Madrid. ⁹Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ¹⁰Department of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, INSERM U858, University of Toulouse, Toulouse, Francia. ¹¹Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Alemania. ¹²Liver Unit. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERehd, Madrid. ¹³Department of Liver and Biliopancreatic Disorders, University of Leuven, Leuven, Bélgica. ¹⁴Hospital General Universitario de Alicante. ¹⁵Gastroenterology Department, Hepatology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona. ¹⁶Gastroenterology and Hepatology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. ¹⁷Gastrounit, Medical Division, University Hospital of Hvidovre. Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca. ¹⁸Servizio de Gastrenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal. ¹⁹Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ²⁰Department of Gastroenterology, Hospital Central de Asturias, Oviedo. ²¹Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Viena, Austria. ²²Department of Gastroenterology, University Hospital San Cecilio, Granada. ²³Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. ²⁴Gastroenterology Department, University Hospital of the Canary Islands, La Laguna, Tenerife. ²⁵Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia, Italia. ²⁶Gastroenterology Unit, Department of Clinical and Biomedical Sciences, Luigi Sacco University Hospital, University of Milan, Italia. ²⁷Multivisceral Transplant Unit, Gastroenterology, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University Hospital of Padua, Italia. ²⁸Cirrhosis Care Clinic, Division of Gastroenterology (Liver Unit), CEGIR, University of Alberta, Edmonton, Canadá. ²⁹Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Valme, CIBERehd, Sevilla. ³⁰First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Alemania. ³¹Hepatology Unit, Digestive Disease Department Hospital de Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona; Sabadell. ³²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona. ³³Division of Gastroenterology and Hepatology, IRCCS Ca' Granda Maggiore Hospital Foundation, University of Milan, Italia. ³⁴Biostatistics and Data Management Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic Barcelona, Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. ³⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca. ³⁶Digestive Disease Department, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Introducción: El TIPS preventivo precoz (primeras 72 h ingreso: TIPSprev) ha demostrado mejorar el pronóstico a medio y largo plazo de pacientes con hemorragia por varices esofágicas y alto

riesgo de fracaso terapéutico (HVEAltoriesgo) con el tratamiento estándar. No obstante, los estudios publicados en la actualidad han incluido un número pequeño de pacientes tratados con TIPSprev lo que ha impedido evaluar factores pronósticos que permitan optimizar su utilización.

Objetivos: Identificar factores pronósticos del uso del TIPSprev en pacientes con HVEAltoriesgo y comparar la evolución de los diferentes grupos de riesgo identificados a la observada en los mimos grupos si hubieran sido tratados con tratamiento médico/endoscópico.

Métodos: Se incluyeron los datos individuales de todos los pacientes con HVEAltoriesgo (tratados con TIPSprev o tratamiento médico/endoscópico) en los 4 estudios publicados hasta la actualidad (2 aleatorizados y 2 observacionales) comparando estas dos opciones terapéuticas. Todas las variables fueron analizadas considerando la muerte y/o trasplante como riesgos competitivos.

Resultados: Se incluyeron 861 pacientes con HVEAltoriesgo (809 Child C y B con hemorragia activa -ChildB-Act) y 52 por HVPg > 20 mmHg). 169 pacientes fueron tratados con TIPSprev y 692 con tratamiento médico/endoscópico. En el grupo de 169 pacientes con TIPSprev, 30 pacientes fallecieron y 15 fueron trasplantados. La supervivencia a las 6 semanas y al año fue del 91,2% y 76% respectivamente. En el análisis univariado y multivariado de Cox, la edad, la etiología alcohólica, bilirrubina, creatinina, Child y MELD se asociaron con la supervivencia. Se construyeron diferentes modelos predictivos evitando la coincidencia de variables redundantes y considerando las variables continuas como tales y categorizadas por el valor obtenido de acuerdo al método de Youden. De estos modelos el que mostró un mejor índice "c" de Noether y un menor Akaike Information criterion (AIC) y que por tanto mejor se ajustaba a la supervivencia fue basado en la edad > 65; Creatinina > 1,3 mg/dl; Child > 12 y la etiología alcohólica. La aplicación de este modelo permitió clasificar a los pacientes TIPSprev en un grupo de bajo (n = 46), medio (n = 68) y alto (n = 55) riesgo con supervivencia al año del 91, 83 y 55% respectivamente. Estas supervivencias, para todos los grupos de riesgo, fueron mejores para el grupo TIPSprev que en el tratamiento médico/endoscópico (riesgo bajo; n = 383; 70%: p < 0,02; Medio; n = 124; 53%: p < 0,01; Alto; n = 185; 44%: p < 0,05).

Conclusiones: En los pacientes con HVEAltoriesgo, es posible establecer diferentes grupos pronósticos en los pacientes con TIPSprev. Sin embargo, para todos los grupos de riesgo, el pronóstico siempre es mejor con TIPSprev que con tratamiento médico/endoscópico. Este hecho confirma y refuerza el uso de TIPSprev en HVEAlto riesgo.

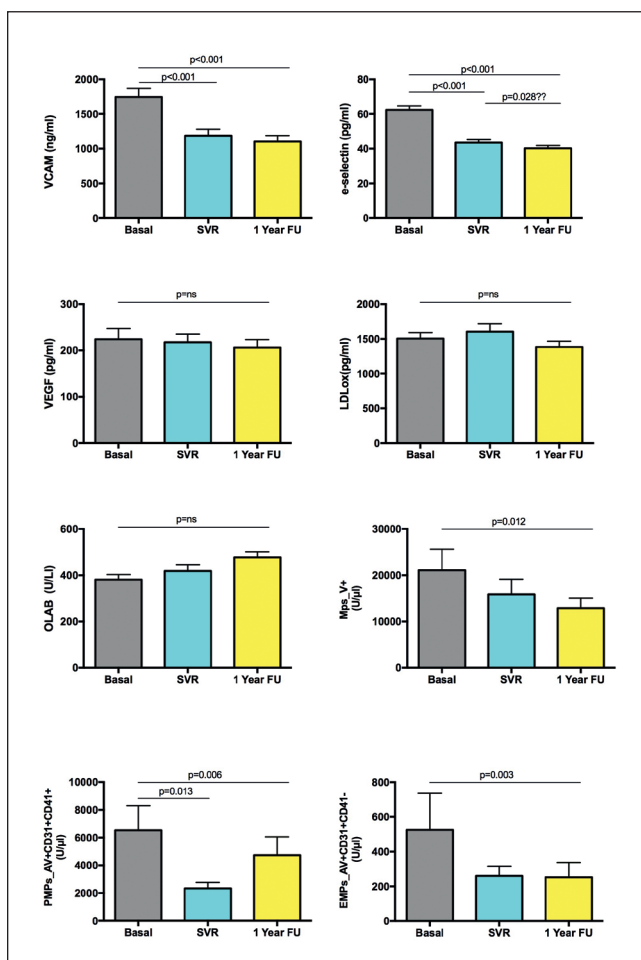
DISMINUCIÓN DE MICROPARTÍCULAS APOPTÓTICAS EN PACIENTES CON VIRUS C TRATADOS CON AAD Y SU IMPACTO SOBRE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL. ESTUDIO HEP CAR

R. Muñoz Hernández^{1,2}, J. Ampuero Herrojo^{1,2,3}, R. Millán Domínguez¹, H.C. Macher Manzano⁴, Y. Sánchez Torrijos^{1,3}, M.Á. Rojas Álvarez-Ossorio^{1,2}, A. Gil Gómez^{1,2}, R. Gallego Durán¹, S. Gato Zambrano¹, D. Maya-Miles¹, R. Montero Vallejo¹ y M. Romero Gómez^{1,2,3}

¹SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ³UGC de Enfermedades Digestivas; ⁴Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: Analizar el impacto de antivirales de acción directa (AAD) sobre la disfunción endotelial en pacientes con hepatitis C.

Métodos: Estudio prospectivo incluyendo pacientes con VHC y RVS tras AADs (N = 114). Se realizaron las siguientes determinacio-



nes a) perfil lipídico completo, b) marcadores solubles en plasma de adhesión y estrés oxidativo c) marcadores de daño celular; ADN circulante (ADNc) y micropartículas (MPs) de distinto origen. Todas las evaluaciones se determinaron en estado basal, a las 12 semanas y al año post-tratamiento.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 53 ± 10 años, el 69% (n = 79) hombres, el 75% (n = 85) eran genotipo 1 y el 39% (n = 45) cirróticos. El 32% (n = 37) era HTA y el 21% (n = 24) diabético. En los pacientes que alcanzaron RVS, los niveles de colesterol total ($165,9 \pm 37,6$ mg/dl vs $185 \pm 40,6$ vs $182,3 \pm 36,4$ mg/dl; $p < 0,001$), LDL ($96,6 \pm 34,7$ mg/dl vs $117,8 \pm 38,3$ mg/dl vs $110,9 \pm 33,1$ mg/dl; $p < 0,001$) y ApoB ($89,9 \pm 27,5$ vs $99,8 \pm 31,3$ vs $101,7 \pm 29,5$; $p < 0,001$) aumentaron significativamente a las 12 semanas post-tratamiento y al año respecto al basal, mientras que los niveles de HDL y ApoA se mantuvieron estables ($p = 0,492$; $p = 0,591$). Como se observa en la figura, los niveles de VCAM Y e-selectina disminuyeron significativamente desde la semana 12 postratamiento pero los anticuerpos anti-LDLox y la LDLox no se modificaron respecto al basal, lo mismo ocurrió con los niveles de VEGF. Respecto a los marcadores de daño celular; El ADNc no disminuyó mientras que los niveles de MPs totales (AV+), MPs de origen endotelial (EMPs) y plaquetario (PMPs) disminuyeron significativamente al año de finalizar el tratamiento. Por último, observamos que esta disminución de MPs, que se produce desde la semana 12 postratamiento, es más evidente en pacientes no hipertensos que en hipertensos.

Conclusiones: La erradicación del virus C produce una disminución de VCAM y e-selectina, MPs totales, PMPs y EMPs, lo que indica una mejora de la función endotelial.

LA DISPARIDAD EN EPLETS DEL LOCUS C ENTRE DONANTE Y RECEPTOR COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE RECHAZO AGUDO MEDIADO POR LINFOCITOS T EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

S. Guiral Foz¹, D. San Segundo Arribas^{1,2}, A. Cuadrado Lavín^{2,3,4}, F. Casafont Morencos^{2,3,4}, J.I. Fortea Ormaechea^{2,3,4}, M. López Hoyos^{1,2}, J. Crespo García^{2,3,4} y E. Fábrega García^{2,3,4}

¹Servicio de Inmunología; ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ³Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ⁴CiberEHD ISCIII. GVC16/EHD/4.

Introducción: El estudio de HLA entre donante y receptor está sufriendo un cambio en la forma de interpretar las identidades o disparidades con el estudio de eplets. Los eplets son regiones de la molécula HLA altamente polimórficas y que son diana específica de los anticuerpos anti-HLA que a su vez explica la reactividad cruzada con diferentes antígenos HLA. El estudio de la disparidad de eplets en moléculas de clase II del HLA se ha asociado a riesgo de rechazo tanto agudo como crónico en el trasplante renal. Sin embargo, el efecto de la disparidad de eplets en el trasplante hepático no ha sido estudiado en profundidad.

Objetivos: Estudiar el grado de disparidad de eplets en pacientes trasplantados hepáticos y el efecto en la evolución del injerto.

Métodos: Se realizó el tipaje de 46 parejas donante-receptor de trasplantes hepáticos consecutivos realizados desde el año 2016 en nuestro centro. El recuento de disparidad de eplets verificados por anticuerpos (VerEp) en locus-A, B, C, DRB, DQA y DQB del HLA se realizó con el programa HLA Matchmaker 2.0.

Resultados: Un total de 9 pacientes sufrieron un episodio de rechazo agudo mediado por linfocitos T (RAMT). No se observaron diferencias significativas en el número de VerEp en locus-A, B, DRB, DQA ni DQB del HLA. Sin embargo, se observó un aumento significativo en el número de disparidades VerEp en locus-C del HLA (VerEpC) entre donante y receptor en los pacientes que sufrieron RAMT frente a los que no lo presentaron: 2 (0-3,5) vs 0 (0-1), $p = 0,016$. Al agrupar los pacientes en función de mayor número de disparidades en VerEpC (≥ 2 ; high VerEpC) y menor (< 2 ; low VerEpC), los pacientes high VerEpC tuvieron 4 [IC95% (1,68-9,49)] veces más riesgo de RAMT ($p = 0,006$). También se objetivó diferencias significativas entre ambos grupos al estudiar el tiempo libre de RAMT (log Rank test $p = 0,007$). Finalmente, al realizar un análisis multivariante, se objetivó que la carga de VerEpC pre-trasplante era un factor de riesgo independiente de aparición de RAMT tras el trasplante hepático.

Conclusiones: El cálculo del número de disparidades VerEpC pre-trasplante entre donante y receptor podría identificar los pacientes en riesgo de desarrollar rechazo agudo mediado por linfocitos T tras el trasplante hepático.

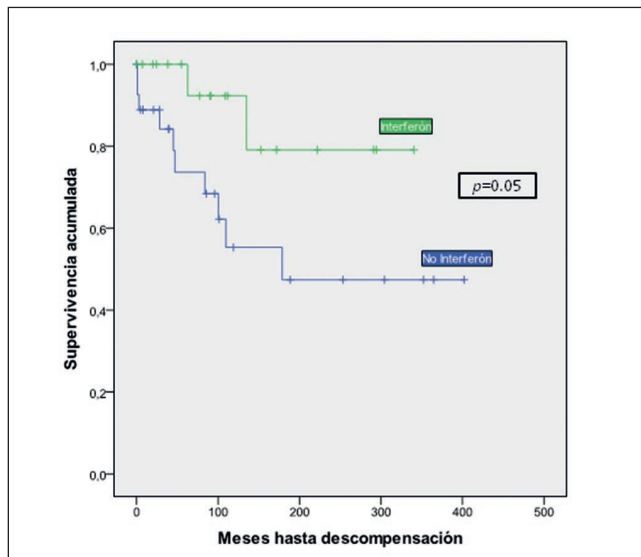
INFLUENCIA DE LA VIREMIA Y DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN EN EL DESARROLLO DE EVENTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON HEPATITIS DELTA CRÓNICA

A. Palom¹, A. Gómez-Outomuro², S. Sopena³, L. González-Diéguez², M. Riveiro-Barciela^{1,4}, C.A. Navascués², F. Rodríguez-Frías^{3,4}, R. Esteban^{1,4}, M. Rodríguez y M. Buti^{1,4}

¹Servicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ²Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

³Laboratorio de Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁴CIBERehd.

Introducción: La hepatitis crónica delta (HCD) es la hepatitis viral crónica más grave. En general, el VHD acelera la progresión de



la hepatitis B. Sin embargo existen pocos datos sobre los cambios en el ARN-VHD y la progresión de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue describir los eventos clínicos de una cohorte HCD en relación con la persistencia o negativización del ARN-VHD.

Métodos: Se determinaron anticuerpos anti-VHD a todos los sujetos HBsAg positivos atendidos entre enero 2005 y junio 2018 en dos hospitales terciarios españoles. Se incluyeron en el estudio los casos anti-VHD positivo con enfermedad hepática compensada y seguimiento clínico. Se recogieron datos demográficos, analíticos, serológicos, virológicos y eventos clínicos: desarrollo de cirrosis, descompensaciones, carcinoma hepatocelular, trasplante y mortalidad hepática.

Resultados: Entre 1.488 sujetos HBsAg positivo, 76 (5,1%) presentaron anti-VHD positivo de los cuales en 72 tenían seguimiento y fueron incluidos en el estudio: 61% varones, edad 45 años (IQR 30-51), origen caucásico (68%) o africano (30%). Basalmente, 89% HBeAg negativo, ALT 45 UI/mL (IQR 26-94), ADN VHB 80 UI/mL (20-1.300), 76% ARN VHD detectable, 38% cirróticos. Los sujetos con ARN VHD detectable, con mayor frecuencia eran cirróticos al diagnóstico (46% vs 12%, $p = 0,01$), y tenían más posibilidades de descompensarse durante el seguimiento (24% vs 6%, $p = 0,097$), o a recibir tratamiento con Interferón (42% vs 12%, $p = 0,02$). Ningún sujeto con ARN basal indetectable desarrolló cirrosis durante el seguimiento, frente al 23% si ARN VHD detectable ($p = 0,04$). EL ARN VHD se hizo indetectable en 14 (25%) de los 55 sujetos con ARN VHD basal detectable durante una mediana de seguimiento de 5 años (IQR 1,6-10,9). Este porcentaje fue mayor entre aquellos que recibieron interferón (39% vs 17%, $p = 0,07$). El tratamiento con Interferón también impactó beneficiosamente en el porcentaje (34% vs 9%, $p = 0,026$) y tiempo libre de descompensaciones.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

44.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

Sesión oral n.º 3

Moderadores: Àngels Vilella y Salvador Benlloch

ESTUDIO INTERNACIONAL Y MULTICÉNTRICO: SEGURIDAD Y EFICACIA DEL REGORAFENIB EN PACIENTES TRATADOS CON SORAFENIB POR RECURRENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR DESPUÉS DE TRASPLANTE HEPÁTICO

M.S. Zamparelli¹, M. Iavarone², F. Invernizzi², C. Czauderna³, S. Bhoori⁴, G. Amadeo⁵, M.A. Manini⁶, M. Fraile López⁷, M. Anders⁸, M. Pinter⁹, M.J. Blanco Rodríguez¹⁰, M. Romero Cristóbal¹¹, G. Aballay Soteras¹², F. Pinero¹³, G.E. Villadsen¹⁴, G. Crespo¹⁵, V. Mazzaferro⁴, H. Regnault⁵, M. de Giorgio⁶, M.L. González-Diéguez⁷, M.F. Donato², M. Varela⁷, M.A. Wörns³, P. Lampertico², J. Bruix¹ y M. Reig¹

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona. ²C.R.C.

"A.M. & A. Migliavacca Center for Liver Disease", Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda Maggiore Hospital, Milán, Italia.

³Department of Internal Medicine I, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Alemania. ⁴G.I.

Surgery and Liver Transplantation Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milán, Italia. ⁵Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Equipe 18, INSERM U955, Virus Immunité Cancer, Créteil, Francia.

⁶Gastroenterology, Hepatology and Transplant Unit, Department of Specialty and Transplant Medicine Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Papa Giovanni XXIII, Bérgamo, Italia. ⁷Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁸Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. ⁹Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology & Hepatology, Medical University of Vienna, Austria. ¹⁰Hospital de Jerez. ¹¹Liver Department, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

¹²Sanatorio de la Trinidad Mitre, Argentina. ¹³Hospital Universitario Austral, School of Medicine, Argentina.

¹⁴Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus C, Dinamarca. ¹⁵Liver Transplant Unit, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona.

Objetivos: Regorafenib es el primer tratamiento sistémico que demostró beneficio en términos de supervivencia en los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que progresan a sorafenib. Sin embargo, se desconoce su aplicabilidad en los pacientes con trasplante hepático (TH) y recurrencia de CHC. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la seguridad y la eficacia de regorafenib en pacientes TH.

Métodos: Estudio multicéntrico e internacional. Registramos las siguientes variables antes del inicio del tratamiento con regorafenib: fecha del TH, tipo de tratamiento inmunosupresor, patrón de progresión con sorafenib y características basales clínicas y bioquímicas. Reportamos el esquema de seguimiento radiológico y los criterios de respuesta en cada centro, así como el patrón de progresión y la seguridad con regorafenib.

Resultados: Fueron incluidos desde mayo/2015 hasta junio/2018 28 pacientes (57 años, 68% varones, 50% VHC, 64% performance status 1 y 90% con enfermedad extrahepática) en 14 instituciones europeas y de Latinoamérica. La mediana de tiempo desde el TH hasta el inicio del tratamiento con regorafenib fue de 3,9 años. Los regímenes de inmunosupresión fueron everolimus en monoterapia en 6 pacientes, everolimus con tacrolimus en 9, tacrolimus en monoterapia en 5 y micofenolato ± CNI en 8. La mediana de tiempo de tratamiento con sorafenib fue de 11,2 meses y desde el fin de sorafenib hasta inicio de regorafenib 14 días. Todos los pacientes empezaron regorafenib a dosis completa y la mediana de tratamiento fue de 5,6 (0,1-22,9) meses. En todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso (EA) de cualquier grado. Los EA más frecuentes de grado III-IV fueron fatiga (25%) y dermatológicos (18%). Se registraron reducciones en la dosis de regorafenib en el 71% de los pacientes; la dosis prevalente fue de 80 mg en 12 pacientes. Se reportaron niveles aumentados de everolimus y tacrolimus en 4 pacientes, y de tacrolimus en 1 paciente. Tres pacientes (11%) lograron respuesta-parcial y 10 (36%) enfermedad-estable. Sin embargo, 24/28 pacientes progresaron en curso de tratamiento con regorafenib: el patrón de progresión más frecuente fue el crecimiento extra-hepático de lesiones pre existentes (38%) y nuevas lesiones extra- hepáticas (33%). La mediana de supervivencia desde el inicio de regorafenib y desde el inicio del tratamiento secuencial sorafenib + regorafenib fue 13 (IC95% 7-19) y 38 (IC95% 18-58) meses: 14 pacientes fallecieron, todos por progresión tumoral.

Conclusiones: El presente estudio representa la primera evidencia científica de que regorafenib es seguro en los pacientes trasplantados hepáticos. Además, el beneficio de la secuencia de tratamiento sorafenib-regorafenib en términos de supervivencia en los pacientes trasplantados es similar al de los pacientes no trasplantados. Este estudio demuestra la base racional para utilizar regorafenib en ese grupo de pacientes huérfanos de tratamiento sistémico tras la progresión.

DESREGULACIÓN DE LA MAQUINARIA DE SPLICING COMO FACTOR CLAVE EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

M. del Río-Moreno^{1,2,3,4}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3,4}, E. Alors-Pérez^{1,2,3,4}, S. González-Rubio^{1,5,6}, G. Ferrín^{1,5,6}, Ó. Reyes^{1,7}, M.E. Sánchez-Frías^{1,8}, R. Sánchez-Sánchez^{1,8}, S. Ventura^{1,7,9}, J. López-Miranda^{1,4,10}, R.D. Kineman¹¹, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, M. de la Mata^{1,5,6}, J.P. Castaño^{1,2,3,4}, R.M. Luque^{1,2,3,4} y M.D. Gahete^{1,2,3,4}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁴CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). ⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁶CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ⁷Departamento de Ciencias de la Computación, Universidad de Córdoba. ⁸Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁹Department of Information Systems, King Abdulaziz University, Reino de Arabia Saudí. ¹⁰Unidad de Lípidos y Aterosclerosis, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ¹¹Research and Development Division, Jesse Brown Veterans Affairs Medical Center; Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Department of Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, EE. UU.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) es una patología comúnmente asociada con la obesidad, la cual puede evolucionar a fibrosis, cirrosis y, en última instancia, a hepatocarcinoma, sin que existan opciones de tratamiento farmacológico capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad. La obesidad está asociada a la desregulación de los patrones de expresión génica de diversos tejidos, entre ellos el hígado, donde la expresión aberrante de variantes de splicing podría contribuir tanto a la agresividad de la enfermedad como al desarrollo de comorbilidades. Puesto que la aparición de estas variantes de splicing alternativo puede relacionarse con una desregulación de la maquinaria celular encargada de regular este proceso (spliceosoma y factores de splicing), el objetivo de este estudio fue analizar si el desarrollo de NAFLD está precedido y/o asociado a una desregulación en la expresión de los componentes de la maquinaria que controla el splicing. Para ello se recogieron datos clínico-demográficos y muestras de biopsias hepáticas de mujeres obesas (IMC > 30) con y sin esteatosis hepática (n = 33 y n = 9, respectivamente) que fueron sometidas a cirugía bariátrica. Posteriormente se extrajo y retrotranscribió el ARN de las biopsias y se determinaron los niveles de expresión de componentes del spliceosoma (n = 17) y factores de splicing (n = 28) mediante un array de PCR cuantitativa. Los resultados mostraron que los hígados esteatósicos presentaron una clara desregulación en ciertos componentes del spliceosoma (SF3B1, U2AF1, RNU6) y factores de splicing (SRSF2, SND1, SRRM1, PTBP1) en comparación con hígados no esteatósicos. Un análisis de clustering no supervisado permitió la identificación de tres fenotipos moleculares de NAFLD con una huella molecular única de alteraciones en los componentes del spliceosoma y factores de splicing. Además, los pacientes incluidos en estos tres fenotipos moleculares de

NAFLD presentaron alteraciones hepáticas y clínico-metabólicas distintivas, y una respuesta diferencial a la cirugía bariátrica después de un año (peor recuperación de la esteatosis y respuesta bioquímica). Finalmente, una aproximación in vitro con la línea celular hepática HepG2 demostró que la inducción de acumulación de grasa en estas células (tratamiento con oleato) no alteró la expresión de estos componentes del spliceosoma, sin embargo, el silenciamiento de ciertos componentes del spliceosoma (SND1, PTBP1, RBM22, RBM45) redujo significativamente la acumulación de grasa, lo que podría indicar que la alteración de los componentes de la maquinaria de splicing puede ser un factor que precede al desarrollo de NAFLD. Así, este estudio demuestra que existe una estrecha relación entre la desregulación de la maquinaria de splicing, el desarrollo de NAFLD y la respuesta de los pacientes a la cirugía bariátrica, lo que constituye una prometedora vía de investigación para la identificación de nuevas dianas terapéuticas para esta patología.

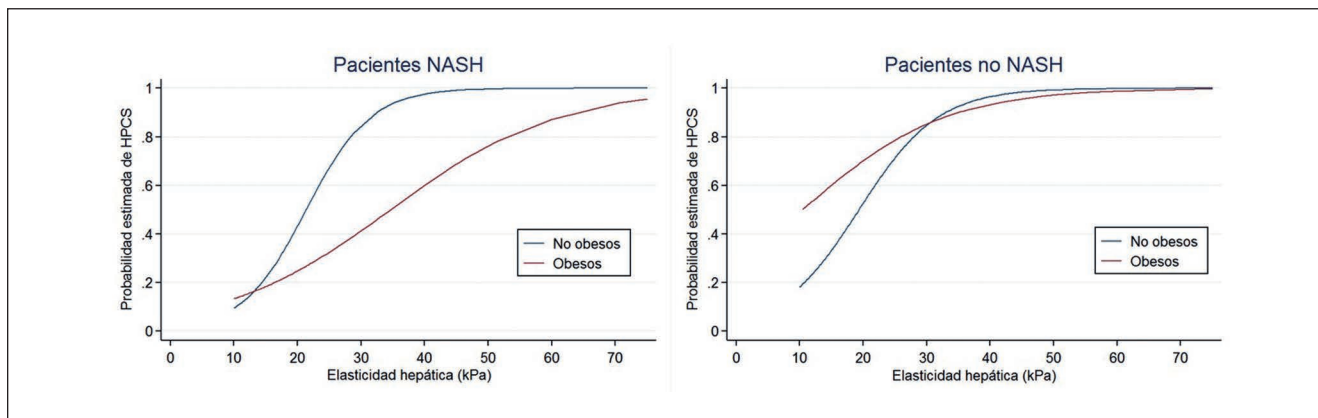
VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE BAVENO VI PARA EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA COMPENSADA Y LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN

M. Pons¹, S. Augustin^{1,2}, B. Scheiner^{3,4}, M. Guillaume⁵, M. Rosselli⁶, S.G. Rodrigues⁷, H. Stefanescu⁸, M. Ney⁹, B. Santos¹, M. Mandorfer^{3,4}, M. Mergeay-Fabre⁵, B. Procopet⁸, P. Schwabl^{3,4}, A. Ferlitsch^{3,10}, A. Berzigotti^{7,11}, E.A. Tsochatzis⁵, C. Bureau⁵, T. Reiberger^{3,4}, J. Bosch^{2,7,11}, J.G. Abraldes⁹ y J. Genesca^{1,2}

¹Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ³Vienna Hepatic Hemodynamic Laboratory, Medical University of Vienna, Viena, Austria. ⁴Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Viena, Austria. ⁵Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan CHU Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, Francia. ⁶University College London, Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and University College London, Londres, Reino Unido. ⁷Swiss Liver Center, Hepatology, University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University of Bern, Berna, Suiza. ⁸Hepatology Unit, Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Octavian Fodor", University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, Rumanía. ⁹Cirrhosis Care Clinic, Division of Gastroenterology (Liver Unit), University of Alberta, Centre of Excellence for Gastrointestinal Inflammation and Immunity Research, Edmonton, Canadá. ¹⁰Division of Internal Medicine II, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Viena, Austria. ¹¹Laboratorio de Hemodinámica Hepática, Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

Introducción: Baveno VI propuso que una rigidez hepática (RH) > 15 kPa mediante elastografía de transición es altamente sugestiva de enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD) y que la RH ≥ 20-25 kPa permite asumir la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) en cACLD de etiología viral. Estos puntos de corte no se han validado en otras etiologías. Los objetivos fueron validar el punto de corte para cACLD, usando el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) como test confirmatorio y evaluar la validez de la RH para asumir HPCS en las principales etiologías.

Métodos: Estudio colaborativo de centros europeos y de Canadá incluyendo 836 pacientes que tenían ambos exámenes (RH/GPVH), RH ≥ 10 kPa, Child A y sin descompensación previa. La hipertensión



portal (HP, GPVH > 5 mmHg) se utilizó como confirmación para cACLD según Baveno VI. Por etiologías, el valor predictivo positivo (VPP) fue calculado para validar el punto de corte de cACLD. Un VPP $\geq 90\%$ se utilizó para elegir el punto de corte que asumía la presencia de HPCS.

Resultados: Las etiologías fueron alcohol ($n = 203$), hepatitis C (VHC, $n = 358$), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, $n = 248$) y hepatitis B (VHB, $n = 27$). La prevalencia global de HP fue 83%. La RH > 15 kPa tuvo un excelente VPP para asumir HP y, por tanto, cACLD en la mayoría de etiologías (alcohol 98%, VHC 94%, VHB 100%) excepto en NASH (VPP 73%). Al estratificar los NASH por índice de masa corporal (IMC), el VPP fue del 83% en no obesos (IMC < 30 kg/m²) y 64% en obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) ($p = 0,01$). La prevalencia global de HPCS fue 59%. El mejor punto de corte para HPCS fue RH ≥ 25 kPa (VPP 91%), siendo el VPP > 90% en alcohol, VHC y VHB, pero del 77% en NASH. El VPP fue mayor en los NASH no obesos que en los obesos (92% vs 63%, $p < 0,01$) (fig.).

Conclusiones: La elastografía de transición es suficiente para confirmar cACLD y asumir la presencia de HPCS en las principales etiologías y en pacientes NASH no obesos, pero es imprecisa en los NASH obesos.

EL ACCESO UNIVERSAL AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL NO ES SUFICIENTE PARA PREVENIR LAS FASES AVANZADAS DE LA INFECCIÓN POR VHC

J. Cabezas^{1,2,3}, I. Fernández⁴, S. Llerena^{1,2,3}, J.A. Carrión^{5,6,7}, A. Gallego⁸, J.L. Calleja^{3,9,10}, S. Lens^{3,11,12}, J.M. Pascasio¹³, M. Prieto¹⁴, F. Gea¹⁵, J.M. Moreno Planas¹⁶, I. Carmona¹⁷, D. Rincón¹⁸, E. Badía^{20,21}, R. Morillas^{3,22}, J. Turnes^{23,24}, J. Arenas²⁵, A.C. Arencibia²⁶ y J. Crespo^{1,2,3,28}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ²Instituto de Investigación Valdecilla, IDIVAL, Santander. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ⁴Unidad de Hepatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid. ⁵Unidad de Hepatología, Hospital del Mar, Barcelona. ⁶Universitat Autònoma de Barcelona. ⁷IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona. ⁸Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁹Unidad de Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ¹⁰Universidad Autónoma de Madrid. ¹¹Unidad de Hepatología, Hospital Clinic, Barcelona. ¹²IDIBAPS, Barcelona. ¹³Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ¹⁴Unidad de Hepatología, Hospital La Fe, Valencia. ¹⁵Unidad de Hepatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ¹⁶Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de Albacete. ¹⁷Unidad Intercentros Digestivo, Hospital Virgen Macarena, Sevilla. ¹⁸Unidad de Hepatología,

Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ¹⁹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Burgos. ²⁰Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Valencia. ²¹Universidad de Valencia. ²²Unidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ²³Servicio de Digestivo, C.H. de Pontevedra. ²⁴IIISGS. ²⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. ²⁶Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ²⁸Universidad de Cantabria, Santander.

Introducción: La hepatitis C es una infección de curso asintomático con frecuencia. El tratamiento antiviral previo al desarrollo de los agentes antivirales de acción directa tenía una baja tasa de curación y muchos efectos secundarios. En esta situación, era frecuente que los pacientes fueran derivados al hepatólogo, y tratados, en fases avanzadas de la enfermedad. Actualmente, el Plan Estratégico Nacional para la Hepatitis C desde el 1 de julio 2017 permite el tratamiento antiviral sin restricciones.

Objetivos: Estudiar la aplicación del Plan Nacional y su impacto en el manejo de los nuevos pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C. Describir las características del grupo de pacientes tratados sin restricciones.

Métodos: Se analizaron los datos de la base Hepa-C, registro nacional de los pacientes tratados con antivirales de acción directa auspiciado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Se incluyeron los pacientes sin tratamiento antiviral previo, registrados desde mayo de 2011 hasta la actualidad.

Resultados: Incluimos 6.053 pacientes con infección crónica VHC sin tratamiento previo. Antes del acceso sin restricciones, el 61,8% inició tratamiento (grupo A). Este grupo presentó un 61,4% de pacientes con fibrosis avanzada (F3 o superior). Los pacientes tratados tras el acceso universal (grupo B) presentaba una menor proporción de fibrosis avanzada, 22,2% ($p < 0,001$). Dentro de este grupo de pacientes con fibrosis avanzada, encontramos una proporción elevada de sujetos con enfermedad hepática avanzada (signos de cirrosis o hipertensión portal, y/o descompensación previa o hepatocarcinoma [HCC]): 55,6% [grupo A] vs 31,2% [grupo B] ($p < 0,001$). Entre el grupo de pacientes con enfermedad hepática avanzada, hubo un significativo descenso en la proporción de pacientes con: varices esofágicas (grupo A, 56,9% vs grupo B, 38,9%, $p < 0,001$), encefalopatía hepática (A- 11,3% vs B- 5,3%, $p = 0,05$) y HCC (A- 9,6% vs 5,3%, $p = 0,002$).

Conclusiones: Hay un claro cambio en el grado de fibrosis y en las características de la enfermedad hepática avanzada motivado por el acceso universal al tratamiento antiviral. Sin embargo, a pesar del acceso sin restricciones, aún hay una proporción significativa de pacientes tratados con estadios avanzados de la enfermedad. Esto sugiere la necesidad de implementar estrategias de cribado universal que permita la detección de casos en fases más precoces.

LOS FACTORES V Y VIII DE LA COAGULACIÓN PREDICEN EL RIESGO DE RETROMBOSIS ESPLÁCNICA EN PACIENTES CON TROMBOSIS PORTAL NO CIRRÓTICA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA (TVE)

M. Magaz¹, B. Procopet¹, G. Silva-Junior¹, E. Llop², L. Téllez³, A. Darnell⁴, Á. García-Criado⁴, F. Turón¹, A. Baiges¹, J.L. Calleja², A. Albillos³, J.C. Reverter⁵, J. Bosch¹, V. Hernández-Gea¹ y J.C. García-Pagán¹

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona. ²Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁴Department of Radiology; ⁵Department of Haemotherapy and Haemostasis, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: Las guías de manejo clínico no recomiendan la anticoagulación en TVE idiopáticas/factor local aislado no asociadas a cirrosis (TVE-Idiop/local) a no ser que haya signos de isquemia intestinal o antecedente de retrombosis. No obstante, el riesgo de retrombosis no es nulo y no existen factores que permitan predecir su ocurrencia.

Objetivos: Describir factores predictivos de retrombosis en una cohorte de pacientes con TVE-Idiop/local (no anticoagulados).

Métodos: Incluimos 64 pacientes consecutivos (registro REHE-VASC) con TVE-Idiop/local no anticoagulados y con pruebas de imagen (angioTAC/angioRMN) durante el seguimiento para descartar/identificar potenciales retrombosis asintomáticas. Los pacientes se censuraron en el momento de la retrombosis o a fecha del último estudio de imagen. Además, 48 de estos pacientes disponían en el Biobanc de muestra sanguínea recogida al diagnóstico de TVE, se realizó un estudio exhaustivo de coagulación.

Resultados: Durante un seguimiento mediano de 97(10-206) meses, 14/64 (22%) pacientes presentaron retrombosis (50% asintomática) con una incidencia de 1,6%, 8,4%, 17,4% y 27,3% a los 1, 2, 5 y 10 años respectivamente. Ningún parámetro clínico, bioquímico ni de imagen tuvo capacidad predictiva de retrombosis. En el subgrupo de pacientes con estudio de coagulación, 10/48(21%) tuvieron retrombosis. Los niveles factor V (siendo el mejor punto de corte por Youden el valor del 91%) y el número de pacientes con factor VIII $\geq 150\%$ (valor asociado a recurrencia de trombosis en otros territorios) fueron significativamente mayores en los pacientes que tuvieron retrombosis. Así, la incidencia de retrombosis esplácnica fue del 4,8% en los pacientes con factor V < 91% y factor VIII < 150% a los 10 años y del 44,5% en los pacientes con factor V $\geq 91\%$ o factor VIII $\geq 150\%$ ($p < 0,01$). Siete tuvieron además trombosis extraesplácnica (5 habían tenido también retrombosis esplácnica) así, un total de 12 pacientes tuvieron el "endpoint" compuesto de retrombosis y/o trombosis extraesplácnica. Un factor VIII $\geq 150\%$ junto a un factor V $\geq 91\%$ confirmaron su capacidad predictiva de nuevos fenómenos trombóticos.

Conclusiones: La retrombosis en pacientes con TVE-Idiop/local sin tratamiento anticoagulante no es excepcional. Los niveles de factor V $\geq 91\%$ y factor VIII $\geq 150\%$ pueden ayudar a seleccionar a pacientes con alto riesgo de retrombosis que podrían beneficiarse de tratamiento anticoagulante a largo plazo.

EL ÁNGULO DE FASE DETERMINADO POR BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA ES UN FACTOR PREDICTIVO DE HOSPITALIZACIÓN, CAÍDAS Y MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS

E. Román Abal^{1,2,3}, M. Poca Sans^{3,4}, G. Amorós Figueras^{5,6}, X. Rosell-Ferrer⁷, C. Gely Vila², B. Cuyàs Espí⁴, S. Vidal Alcorisa^{2,8,9}, E. Urgell Rull¹⁰, E. Hernández Martínez-Esparza¹, R. Santesmases Masana¹, C. Juárez Rubio⁸, C. Guarner Aguilar^{3,4,9} y G. Soriano Pastor^{3,4,9}

¹Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona. ²Institut de Recerca IIB-Sant Pau, Barcelona. ³CIBERehd. ⁴Servicio de Patología Digestiva; ⁵Servicio de Cardiología; ⁶Servicio de Inmunología; ¹⁰Servicio de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. ⁸CIBERCV. ⁷Departamento de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona. ⁹Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: Los pacientes con cirrosis presentan con frecuencia alteraciones en la composición corporal, como disminución de la masa muscular y ósea, y exceso de agua y grasa. La medida del ángulo de fase (AF) es un método rápido para la evaluación de la composición corporal que se calcula a partir de la resistencia eléctrica (vinculada al estado de hidratación de los tejidos) y la reactancia (vinculada a la masa celular). El AF puede ser una herramienta superior a otros indicadores nutricionales, bioquímicos o antropométricos para evaluar la fragilidad y el pronóstico en los pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, los datos en pacientes con cirrosis son todavía muy escasos.

Objetivos: Analizar el valor pronóstico del AF para predecir eventos relacionados con la fragilidad (ingresos hospitalarios, caídas y mortalidad) en los pacientes con cirrosis. Pacientes y métodos: Se han incluido de forma consecutiva pacientes con cirrosis ambulatorios a los que se determinó el AF mediante un análisis de la composición corporal por bioimpedancia eléctrica con el sistema BIA 101 (Bodygram TM 1,31, Akern srl, Florencia, Italia). La medición se realizó después de 10 minutos en reposo en decúbito supino, con 4 electrodos convencionales colocados 2 en el dorso de la mano y 2 en el dorso del pie contralateral, con una distancia entre electrodos de aproximadamente 5 cm. Se analizó la correlación entre el AF y marcadores de función hepática y fragilidad. Los pacientes fueron seguidos de forma prospectiva para determinar la incidencia de caídas, hospitalizaciones y mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes (edad $63,8 \pm 9,3$, hombres 68%, etiología enólica 63%, frágiles según el índice de Fried 25%, MELD $9,0 \pm 2,5$ y AF $5,4 \pm 1,5^\circ$). Durante un seguimiento de $21,1 \pm 5,9$ meses, el 30% de los pacientes precisó hospitalización, el 23% presentó caídas y el 15% falleció. En el análisis multivariado, fueron factores predictivos independientes de hospitalización: el AF $\leq 4,6^\circ$ y el grado de comorbilidad (Charlson) (HR 3,787, IC95% 1,437-9,984, $p = 0,007$ y HR 1,713, IC95% 1,038-2,828, $p = 0,035$, respectivamente); de caídas: el AF $\leq 4,6^\circ$ (HR 4,755, IC95% 1,831-12,343, $p = 0,001$); y de mortalidad: el sodio plasmático y el AF $\leq 4,6^\circ$ (HR 0,728, IC95% 0,606-0,876, $p = 0,001$ y HR 9,165, IC95% 1,894-44,349, $p = 0,006$, respectivamente). Los pacientes con un AF $\leq 4,6^\circ$ ($n = 31$) presentaron una mayor probabilidad de ingresos hospitalarios, caídas y mortalidad a los dos años que los pacientes con AF > $4,6^\circ$ ($n = 69$) (36% vs 11%, $p = 0,002$; 44% vs 11%, $p < 0,001$; y 25% vs 3%, $p = 0,001$, respectivamente). El AF presentó una correlación positiva con la fuerza muscular y las concentraciones de testosterona; y negativa con el índice de Fried, el MELD, la albúmina, la creatinina y la cistatina C.

Conclusiones: El ángulo de fase es un factor predictivo de hospitalización, caídas y mortalidad en los pacientes con cirrosis ambulatorios.

ACTIVACIÓN SELECTIVA DE APOPTOSIS MEDIADA POR JAK-STAT1 EN CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS COMO NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA LA FIBROSIS

A. Martí-Rodrigo¹, Á.B. Moragrega¹, A. Gruevska¹, A. Fernández-Iglesias², J. Gràcia-Sancho², J.V. Esplugues^{1,3,4}, N. Apostolova^{1,4} y A. Blas-García^{1,4}

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat de València, Valencia. ²Liver Vascular Biology Research Group, Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory,

IDIBAPS Biomedical Research Institute-CIBEREHD, Barcelona.

³FISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. ⁴CIBEREhd.

Introducción: La elevada incidencia de la enfermedad hepática crónica y la falta de opciones terapéuticas suponen hoy en día un grave problema sanitario a nivel mundial. Las vías de señalización JAK-STAT 1 y 3 han sido propuestas como posibles dianas terapéuticas ya que regulan la proliferación y muerte celular de distintas poblaciones celulares hepáticas. En general, la activación de JAK-STAT1 detiene el crecimiento celular e induce apoptosis, mientras que JAK-STAT3 induce proliferación celular. La rilpivirina (RPV) es un antirretroviral ampliamente utilizado en clínica cuya capacidad para atenuar la progresión de la enfermedad hepática crónica ha sido previamente descrita por nuestro grupo en modelos animales.

Objetivos: Estudiar la posible implicación de las rutas JAK-STAT1 y JAK-STAT3 en el efecto hepatoprotector de RPV, analizando sus efectos sobre células estrelladas hepáticas (CEH) y hepatocitos.

Métodos: Se usaron dos modelos de enfermedad hepática en ratones, un modelo nutricional de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y otro de fibrosis hepática por CCl₄, a los que se administró diariamente RPV. In vitro, se utilizaron cultivos humanos de hepatocitos (Hep3B) y CEH (LX-2), así como CEH primarias humanas. Mediante técnicas estándar se evaluaron las respuestas fibrótica e inflamatoria, la inducción de apoptosis y proliferación celular, y la activación de STAT1 y STAT3. La implicación de estos

factores se evaluó por silenciamiento génico en CEH, mientras que la intercomunicación entre CEH y hepatocitos se estudió realizando experimentos con medio condicionado.

Resultados: RPV redujo significativamente la inflamación hepática y la progresión de la fibrosis in vivo, y produjo un aumento en la proliferación y activación de STAT3 en hepatocitos. Además, este fármaco claramente indujo apoptosis en células no parenquimales, en las cuales se observó un aumento de la activación de STAT1. In vitro, RPV no alteró de manera directa la viabilidad ni la activación de STAT3 en hepatocitos, pero sí indujo un efecto pro-apoptótico en células LX-2, acompañado por una disminución de la expresión proteica de la forma activa de STAT3 y de colágeno 1, y por un aumento de la activación de STAT1; dicho efecto no se detectó tras silenciar STAT1 en este tipo celular. Estos datos se reprodujeron en CEH primarias tratadas con RPV. Además, la incubación de hepatocitos con medio condicionado procedente de LX-2 apoptóticas tratadas con RPV activó STAT3 en estas células parenquimales.

Conclusiones: El efecto hepatoprotector de RPV está mediado por la inducción directa y selectiva de apoptosis en CEH a través de la activación de STAT1. Indirectamente, RPV también activa STAT3 en hepatocitos, aumentando su proliferación y favoreciendo la regeneración hepática. Estos efectos podrían ser de gran relevancia clínica en el desarrollo de nuevas terapias eficaces para enfermedades hepáticas con componente fibrótico.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

44.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

Sesión oral n.º 4

Moderadores: Jordi Gracia e Isabel Campos

INFECCIÓN RESPIRATORIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y HEMORRAGIA VARICEAL AGUDA EN PROFILAXIS ANTIBIÓTICA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO, INTERNACIONAL Y OBSERVACIONAL DE 2.138 PACIENTES

J. Martínez^{1,2}, L. Téllez^{1,2}, V. Hernández-Gea^{2,3}, B. Procopet⁴, Á. Giráldez⁵, L. Amitrano⁶, C. Villanueva^{2,7}, D. Thabut⁸, L. Ibáñez-Samaniego^{2,9}, G. Silva-Junior³, J. Genescà^{2,10}, C. Bureau^{11,12}, J. Trebicka^{13,14,15,16}, E. Llop^{2,17}, W. Laleman¹⁸, J.M. Palazón¹⁹, S. Rodrigues²⁰, L.L. Gluud²¹, C. Noronha Ferreira²², R. Barceló²³, N. Cañete²⁴, M. Rodríguez²⁵, A. Ferlitsch²⁶, J.L. Mundi²⁷, H. Gronbaek²⁸, M. Hernández-Guerra²⁹, R. Sassatelli³⁰, A. Dell'Era³¹, M. Senzolo³², J.G. Abraldes³³, M. Romero-Gómez^{2,34}, A. Zipprich³⁵, M. Casas³⁶, H. Masnou³⁷, M. Primignani³⁸, A. Krag³⁹, F. Nevens¹⁸, J.L. Calleja^{2,17}, C. Jansen¹³, M.A. Robic^{12,40}, I. Conejo^{2,41}, M.V. Catalina^{2,42}, M. Rudler⁸, E. Alvarado^{2,43}, M.A. Guardascione⁶, M. Tantau⁴, J. Bosch^{2,3,44}, F. Torres^{23,45}, J.C. García-Pagán^{2,3} y A. Albillos^{1,2}

¹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), University of Alcalá, CIBERehd, Madrid. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. ³Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IMDIM, University of Barcelona. ⁴Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Octavian Fodor", Hepatology Department and "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Rumania. ⁵Clinical Management Unit of Digestive Diseases, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁶Gastroenterology Unit, Ospedale A Cardarelli, Nápoles, Italia. ⁷Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ⁸Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, París, Francia. ⁹Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM,

Madrid. ¹⁰Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona and CIBERehd, Barcelona. ¹¹Department of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, Francia. ¹²INSERM U858, University of Toulouse, Toulouse, Francia. ¹³Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Alemania. ¹⁴European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif), Barcelona. ¹⁵Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona. ¹⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca. ¹⁷Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERehd, Madrid. ¹⁸Department of Liver and Biliopancreatic Disorders, University of Leuven, Leuven, Bélgica. ¹⁹Gastroenterology Department, Hepatology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona. ²⁰Gastroenterology and Hepatology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. ²¹Gastrounit, Medical Division, University Hospital of Hvidovre, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca. ²²Serviço de Gastreenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal. ²³Medical Statistics Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic de Barcelona. ²⁴Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona. ²⁵Department of Gastroenterology, Hospital Central de Asturias, Oviedo. ²⁶Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Viena, Austria. ²⁷Department of Gastroenterology, University Hospital San Cecilio, Granada. ²⁸Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. ²⁹Gastroenterology Department, University Hospital of the Canary Islands, La Laguna, Tenerife. ³⁰Unit of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia, Italia. ³¹Gastroenterology Unit, ASST Fatebenefratelli Sacco, Department of Clinical and Biomedical Sciences, University of the Studies of Milan, Italia. ³²Multivisceral Transplant Unit, Gastroenterology, Department

of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University Hospital of Padua, Italia. ³³Cirrhosis Care Clinic, Division of Gastroenterology (Liver Unit), CEGIR, University of Alberta, Edmonton, Canadá. ³⁴Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Valme, CIBERehd, Sevilla. ³⁵First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Alemania. ³⁶Hepatology Unit Digestive Disease Department, Hospital de Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. ³⁷Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona. ³⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, IRCCS Ca' Granda Maggiore Hospital Foundation, University of Milan, Italia. ³⁹Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca. ⁴⁰Department of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, Francia. ⁴¹Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ⁴²Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERehd, Madrid. ⁴³Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ⁴⁴Swiss Liver Centre, Inselspital, Bern University, Suiza. ⁴⁵Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción y objetivos: La infección bacteriana es frecuente en pacientes con cirrosis con hemorragia variceal aguda (HVA) y un factor de riesgo de fracaso del tratamiento y muerte. Por ello, la profilaxis antibiótica es un componente fundamental del tratamiento estándar. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia y factores de riesgo de infección bacteriana en pacientes con cirrosis y hemorragia variceal aguda que recibieron profilaxis antibiótica.

Métodos: Subanálisis de un estudio multicéntrico, internacional, observacional en 2.138 pacientes con cirrosis con hemorragia variceal entre octubre 2011 y mayo 2015 para evaluar la eficacia del TIPS preventivo. Se excluyeron 368 pacientes que presentaban infección en el momento del ingreso (17%) y 114 que no recibieron profilaxis antibiótica (5%). Finalmente 1.656 pacientes fueron incluidos en el análisis.

Resultados: La profilaxis se realizó con cefalosporinas 3ª generación (1263 pacientes, 76%), quinolonas (308 pacientes, 19%) y con otros antibióticos. A pesar de ello, 366 pacientes (20%) desarrollaron infección bacteriana durante el ingreso: respiratoria (156; 9%), peritonitis bacteriana espontánea (29; 1,8%) y urinaria (52; 3%). El resto, 129 infecciones, fueron bacteriemia (34; 11%), celulitis (12; 5%), desconocida (30; 10%) u otras (53; 15%). Analizamos específicamente los factores de riesgo de la infección respiratoria por ser la más frecuente. 124 de los 156 (78%) pacientes que infección respiratoria eran varones y la etiología alcohólica fue la más frecuente (81 pacientes; 52%). No se observaron diferencias entre los pacientes con/sin infección respiratoria en valor de Child-Pugh, uso previo de antibióticos y tipo de antibiótico utilizado en la profilaxis. En el análisis multivariante, la intubación orotraqueal (OR 3,1; IC95% 2,1-4,3), el taponamiento esofágico con balón (OR 2,55; IC95% 1,8-5,1), el consumo activo de alcohol (OR 1,7; IC95% 1,4-2) y el uso de sonda nasogástrica (OR 1,7; IC95% 1,2-2,4) se asociaron independientemente con la infección respiratoria.

Conclusiones: La profilaxis antibiótica en la HVA suele llevarse a cabo con cefalosporinas 3ª generación. Sin embargo fracasa en un 20% de los pacientes. La infección respiratoria es la más frecuente, siendo sus principales factores de riesgo la manipulación de la vía aérea y el consumo activo de alcohol. Ello cuestiona las recomendaciones actuales de profilaxis antibiótica en pacientes con HVA y determinados factores de riesgo.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL IMPACTO DE NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA CONVENCIONAL

L. Gomes da Fonseca¹, M. Pons², C. Perelló³, M. de la Torre⁴, L. Márquez⁵, A. Guerrero García⁶, M. Torner Simó⁷, B. Mínguez², J.L. Calleja³, B. Sangro⁴, A. Matilla⁸, J.L. Lledó⁶, M. Varela⁷, J. Rimola⁹, J. Bruix¹ y M. Reig¹

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona. ²Servicio de MI-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), CIBERehd, Universidad Autónoma de Barcelona. ³Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, CIBERehd, Madrid. ⁴Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra-IDISNA y CIBERehd, Pamplona. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁶Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. ⁷Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, FINBA, Oviedo. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid. ⁹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Introducción: Nivolumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes (pac.) con carcinoma hepatocelular (CHC) en base a los resultados reportados en el estudio Check-Mate 040. El objetivo de este estudio es describir el perfil y supervivencia (SV) de pac. con CHC tratado con nivolumab (uso compasivo).

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico en 10 centros con equipos multidisciplinares de CHC liderados por hepatólogos. Se recogieron datos clínicos/analíticos, tratamientos previos, efectos adversos (EA) y SV de pac. tratados con nivolumab.

Resultados: 110 pac. fueron tratados con nivolumab, 74 en ensayos clínicos y 36 en uso compasivo. En esta cohorte el nivolumab fue tratamiento de primera línea (1L), segunda línea (2L) y tercera línea (3L) en 4, 18 y 14 pac., respectivamente. Sorafenib fue la 1L en todos los pac. y regorafenib la 2L en 86% de los tratados con nivolumab en 3L. De los 18 pac. tratados en 2L (61,1% Child A; 38,9% Child B; 100% PS0-1), 5 discontinuaron la 1L por EA pero sin progresión radiológica y los restantes presentaban diferentes estadios de BCLCp (B, C1 y C2: 16,7; 27,8 y 27,8%). En la cohorte de 2L, la mediana de seguimiento y SV desde la 1L fue 12,5 (7,7-28,9) y 28,5 (IC95% 15,5-43,0) meses, respectivamente. Todos excepto 1/14 pac. tratados en 3L (85,7% Child-A; 71,4% PS-0 y 28,6% PS-1) iniciaron nivolumab por progresión radiológica (BCLCp-B, C1 y C2: 7,1; 28,6 y 57,1%). En la cohorte de 3L, la mediana de seguimiento desde la 1L fue 21,3 (15,6-24,4) meses y la SV no se pudo calcular por escaso seguimiento/número de eventos. La tabla describe el perfil de EA.

Conclusiones: El perfil de seguridad en esta cohorte es similar al de ensayos clínicos a pesar de tratarse de pacientes en 2/3L. La heterogeneidad en el patrón de progresión al iniciar nivolumab o su inicio por intolerancia a sorafenib/regorafenib en ausencia de progresión radiológica indica la necesidad de analizar estos factores de confusión al evaluar la SV.

Pacien- te	Primer EA			Segundo EA			Tercer EA			Cuarto EA		
	Tipo	Grado	Intervención	Tipo	Grado	Inter- vención	Tipo	Grado	Inter- vención	Tipo	Grado	Inter- vención
1	Rechazo al trasplante insuficiencia hepática	V	Corticoides sistémicos. Aumento de inmunosupresión									
2	Diarrea	IV	Demora en infusión	Tiroiditis	III	Corti- coides sistémi- cos	Pancrea- titis	III	Demora en infusión	Celulitis miembro inferior	II	Demora en infusión
3	Neumonitis	III	Corticoides sistémicos	Esofagitis	III	Corti- coides sistémi- cos						
4	Incremento AST/ALT	III	Corticoides sistémicos									
5	Hipotiroidismo	II	Demora en infusión	Incremento de bilirrubina	III	Demora en infusión	Hiperglu- cemia	III	Trata- miento sintomá- tico			
6	Incremento AST/ALT	II	Demora en infusión	Incremento AST/ALT	III	Corti- coides sistémi- cos						
7	Ascitis	II	Diuréticos									
8	Hipotiroidismo	II	Tratamiento sintomático									
9	Diarrea	II	Corticoides sistémicos									
10	Hiperamilasemia	I	Seguimiento									
11	Incremento AST/ALT	I	Seguimiento	Síndrome ascítico edematoso	II	Sus- pensión definitiva						
12	Fiebre sin foco	I	Antibiótico empírico	Aumento de ascitis	II	Aumento de diuré- ticos						
13	Prurito	I	Tratamiento sintomático	Tiroiditis	II	Trata- miento sintomá- tico						
14	Incremento AST/ALT	I	Seguimiento	Síndrome ascítico edematoso	I	Trata- miento sintomá- tico	Náuseas	III	Demora en infusión	Fatiga	II	Segui- miento
15	Fatiga	I	Tratamiento sintomático	Incremento AST/ALT	I	Demora en infusión						
16	Tos	I	Seguimiento	Incremento AST	II	Segui- miento	Incre- mento de bilirrubina	I	Segui- miento			
17	Incremento AST/ALT	I	Demora en infusión									

EA: efecto adverso; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

COLECCIÓN DE MUESTRAS DE HEPATOBLASTOMA COMO BASE DE UN ESTUDIO MOLECULAR INTEGRAL CON IMPACTO PRONÓSTICO

J. Carrillo-Reixach¹, M. Simon-Coma¹, L. Royo¹, D. Sia², N. Akers³, M. Arnal⁴, M. Mallo⁵, N. Villalmanzo⁶, S. Cairo^{7,8}, L. Nonell⁴, R. Kappler⁹, A. Villanueva¹⁰, C. Sábado¹¹, L. Guerra¹², M. Garrido¹³, D. Pineyro¹⁴, M.E. Mateos¹⁵, G. Ramírez¹⁶, B. Morland¹⁷, P. Czauderna¹⁸, M. López Santamaría¹⁹, G. Guillén²⁰, N. García de Andoin²¹, B. López-Ibor²², B. Torres²³, M. Fabre²⁴, J. Blanco²⁵, R. López-Almaraz²⁶, J.A. Salinas²⁷, C. Paris²⁸, V. Bajčiová²⁹, C. Belendez³⁰, G. Laureys³¹, M. Lillo³⁰, M. Sala^{32,33}, M. Domingo-Sabat¹, M. Vázquez¹, L. Sumoy¹⁴, Y. Mozo³⁴, F. Hernández²⁰, R. Planas^{32,33}, B. Losic³, M. Jordá^{6,35}, M.A. Buendía^{36,37}, M.R. Sarrias^{32,38}, J.M. Llovet^{2,39,40} y C. Armengol^{1,32}

¹Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Childhood Liver Oncology Group, Badalona. ²Mount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Department of Pathology, Recanati Miller Transplantation Institute), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. ³Department of Genetics and Genomic Sciences, The Icahn Institute for Genomics and Multiscale Biology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. ⁴Microarray Analysis Service, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona. ⁵MDS Research Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona. ⁶Program for Predictive and Personalized Medicine of Cancer, Germans Trias i Pujol Research Institute, Badalona. ⁷XenTechEvy, Francia. ⁸Laboratory for Technologies of Advanced Therapies, Department of Morphology, Surgery and Experimental Medicine University of Ferrara, Italia. ⁹Department of Pediatric Surgery, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Alemania. ¹⁰Xenopat S.L, Business Bioincubator, Bellvitge Health Science Campus, L'Hospitalet de Llobregat. ¹¹Hospital Vall d'Hebron, Pediatric Oncology Department, Barcelona. ¹²University Hospital La Paz, Pathology Department, Madrid. ¹³Hospital Vall d'Hebron, Pathology Department, Barcelona. ¹⁴High Content Genomics and Bioinformatics Unit, Program of Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPPC), Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Badalona. ¹⁵Pediatric Oncology Unit, Department of Pediatrics, University Hospital Reina Sofía, Córdoba. ¹⁶Pediatric Oncology Department, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ¹⁷Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, Reino Unido. ¹⁸Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia. ¹⁹Pediatric Surgery Department, University Hospital La Paz, Madrid. ²⁰Pediatric Surgery Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ²¹Pediatric Oncology, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. ²²Department of Pediatric Hematology and Oncology, HM Monteprincipe Hospital, Boadilla del Monte. ²³Medical Oncology Department, Pediatric Oncology Department, University Hospital La Fe, Valencia. ²⁴Necker Hospital Paris, Francia. ²⁵IsiCaixa AIDS Research Institute, Badalona. ²⁶Pediatric Oncology and Hematology, Hospital Universitario Cruces, Bilbao. ²⁷Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. ²⁸Stem Cell Transplant Unit, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile. ²⁹Department of Pediatric Hematology and Oncology, Oncocytogenetics, University Hospital-Motol, Praga, República Checa. ³⁰Pediatric Oncology, Hospital General Universitario de Albacete. ³¹Ghent University Hospital, Gante, Bélgica. ³²Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ³³CIBER, Hepatic and Digestive Diseases.

³⁴Pediatric Oncology Department, University Hospital La Paz, Madrid. ³⁵Consortium for the Study of Thyroid Cancer, CECaT, Barcelona. ³⁶INSERM, UMR 1193, Paul-Brousse Hospital, Hepatobiliary Centre, Villejuif, Francia. ³⁷Université Paris Saclay, Villejuif, Francia. ³⁸Innate Immunity Group, Fundació Institut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona. ³⁹BCLC Group, Liver Unit, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona. ⁴⁰Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción: El hepatoblastoma (HB) es el principal cáncer de hígado infantil aun así, es un tumor pediátrico raro (1,5 casos por cada millón niños al año). Gracias a la quimioterapia y cirugía, su tasa de supervivencia es > 70%. No obstante, los pacientes con tumores inmaduros que no responden a la quimioterapia presentan una supervivencia < 30%. Debido a su extrema rareza, se conoce poco acerca de la biología del HB ya que los estudios hasta la fecha son en cohortes limitadas de pacientes debido a la dificultad de obtener muestras de estos pacientes.

Objetivos: (1) Coleccionar muestras de pacientes con HB en España; (2) Profundizar en el conocimiento molecular del HB con técnicas de alta resolución en una cohorte de 113 pacientes para identificar nuevos biomarcadores, dianas terapéuticas y mejorar manejo clínico de estos pacientes.

Métodos: (1) Establecimiento de una red con los principales hospitales pediátricos españoles para la colección de muestras biológicas (sangre y tejido, congelado y parafinado); (2) Estudio transcriptómico, genómico y epigenómico en la serie "training" de 33 pacientes, por RNA-sequencing (RNA-Seq, Illumina), Human Transcriptome Array (HTA, ThermoFisher), Cytoscan HD (ThermoFisher) y array EPIC 850K (Illumina). Los resultados obtenidos se validaron en una serie independiente de 80 pacientes.

Resultados: 1) Desde 2010 con el apoyo de la SEHOP y del grupo europeo SIOPEL, se ha establecido la primera colección nacional de muestras biológicas de 110 pacientes pediátricos con cáncer hepático, 100 HB and 10 carcinoma hepatocelular infantil; 2) Estudio transcriptómico: descubrimos una desregulación global del editing del ARN en HB. También identificamos una sobreexpresión de transcritos en una región oncogénica del cromosoma 14 en el 100% de los casos. Estudio genómico: definimos una clasificación genómica de tres categorías en función de la inestabilidad cromosómica y pérdidas específicas en 1q, 4q y 18p. Estudio epigenómico: observamos que el HB se caracteriza por una hipometilación del ADN. También descubrimos dos subtipos de tumores en función de los niveles de hipometilación del ADN, del nivel de expresión de los transcritos del cromosoma 14 y la hipermetilación de islas CpGs. La integración de los resultados, permitió definir una clasificación molecular asociada al pronóstico del HB e identificar una nueva diana terapéutica para la subclase más agresiva.

Conclusiones: 1) Hemos conseguido crear la primera colección nacional de tumores hepáticos infantiles en nuestro país; 2) Hemos descubierto una profunda desregulación epigenómica del HB, que incluye un desequilibrio en el editing del ARN y una desregulación de la metilación del ADN. La combinación de los diferentes factores moleculares nos ha permitido definir una nueva clasificación molecular del HB con impacto pronóstico así como identificar una diana terapéutica para los casos más agresivos que no responden a las terapias actuales.

INFLUENCIA DE LOS CAMBIOS EN LA PRESIÓN PORTAL EN RESPUESTA A β -BLOQUEANTES EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

M. García-Guix, E. Alvarado, A. Ardèvol, R. Montañes, B. Cuyás, B. Deriba, C. González, M. Poca, X. Torras, C. Guarner y C. Villanueva

Hospital de Sant Pau, Barcelona.

Introducción: En la cirrosis descompensada existen distintos estadios con diferente pronóstico según el tipo de descompensación: hemorragia (HD) sin otras descompensaciones (HD-sola), ascitis sin HD (ascitis-sola) o HD con otras descompensaciones (HD-plus). Existe información limitada sobre diferencias entre estadios en cuanto al riesgo de nuevas descompensaciones, de mortalidad, en el perfil hemodinámico, y en respuesta de la presión portal (GPP) a β -bloqueantes (BB). El presente estudio investiga diferencias entre los estadios de la cirrosis descompensada.

Métodos: Evaluamos una cohorte de pacientes con cirrosis y HD, diferenciando aquellos con ascitis ($\pm$ EH) de aquellos sin otras descompensaciones, y otra cohorte de pacientes con ascitis y varices sin HD previa. Se practicó un estudio hemodinámico basal. Se inició tratamiento con BB y se repitió un segundo estudio hemodinámico 1-2 meses después para evaluar la respuesta. Se investigaron diferencias entre los grupos en cuanto a parámetros hemodinámicos basales, respuesta a BB e influencia de dicha respuesta en el riesgo de nuevas descompensaciones, empleando un análisis de riesgo competitivo.

Resultados: Incluimos consecutivamente 267 pacientes con HD, 90 con HD-sola y 177 con HD-plus, y 131 pacientes con ascitis-sola. Tanto la función hepática como el GPP empeoraron progresivamente del grupo con HD-sola al de ascitis-sola y de éste al HD-plus. Un comportamiento similar se observó en cuanto al riesgo de fallecimiento y al de nuevas descompensaciones. Sin embargo, entre los pacientes con HD el riesgo de recidiva hemorrágica fue similar en aquellos con/sin ascitis (HR = 1,08 [0,69-1,69]; $p = 0,74$ Gray-test) y entre los pacientes con ascitis con/sin HD el riesgo de ascitis no-controlada fue similar (HR = 1,04 [0,82-1,32]; $p = 0,74$ Gray-test). Se apreció una tendencia a menor descenso del GPP en Ascitis-sola (descenso medio de $11 \pm 12\%$) que en HD-sola ($16 \pm 16\%$, $p = 0,02$) y que en HD-Plus ($14 \pm 15\%$, $p = 0,08$). Mediante curvas ROC, las variaciones del GPP con BB mostraron aceptable precisión diagnóstica para predecir ascitis no-controlada en pacientes con ascitis (con/sin HD) o para predecir fallecimiento en todos los incluidos, con AUROC de 0,68 y 0,69 (similares a MELD o Child-Pugh). Un descenso del GPP $\geq 10\%$ mostró el mejor índice de Youden para predecir ascitis no-controlada y mortalidad.

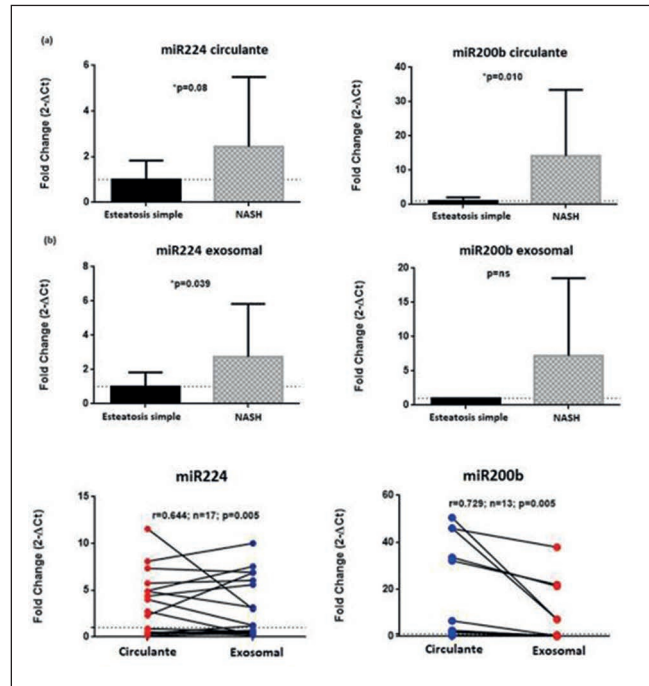
Conclusiones: En pacientes con HD el riesgo de recidiva es similar en aquellos con o sin otras descompensaciones, mientras que en los pacientes con ascitis el riesgo de ascitis no-controlada es similar entre aquellos con o sin HD. En todos los estadios de cirrosis descompensada, el descenso del GPP con BB predice el riesgo de nueva descompensación y de mortalidad. Un descenso del GPP $\geq 10\%$ es el mejor valor de corte para predecir ascitis no-controlada y fallecimiento. Nuestros resultados sugieren que la determinación de los cambios del GPP en tratamiento con BB puede ser útil en todos los estadios de cirrosis descompensada.

MIRNA COMO BIOMARCADORES NO INVASIVOS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA (EHMG)

R. Montero-Vallejo^{1,2}, R. Gallego-Durán^{1,2}, J. Ampuero^{1,2}, H. Pastor-Ramírez^{1,2}, R. Millán^{1,2}, M.C. Rico^{1,2}, S. Gato^{1,2}, D. Maya^{1,2}, C. Hai-Liu^{1,2}, A. Gil-Gómez^{1,2}, R. Muñoz-Hernández^{1,2}, Á. Rojas^{1,2}, L. Álvarez-Amor³, F. Martín-Bermudo³ y M. Romero-Gómez^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), SeLiver Group, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ²UGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ³Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla.

Objetivos: Evaluar el perfil diferencial de microARN circulantes y exosomales en pacientes con EHMG diagnosticados mediante biopsia hepática.



Métodos: Treinta y dos pacientes biopsiados con EHMG, 27/32 (84,4%) presentaban esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y 5/32 (15,6%) sufrían esteatosis simple. Se utilizó un array prediseñado (Qiagen) que contenía los 84 microARN más comunes en hígado con el fin de discriminar el perfil diferencial de microARN en EHMG. Los microARN circulantes fueron aislados de plasma usando el kit miRNeasy serum/plasma (Qiagen) y los microARN exosomales fueron precipitados en plasma usando ExoQuickTM tras una noche de incubación, y extraídos usando miRNeasy mini kit (Qiagen). Los microARN candidatos seleccionados fueron además analizados por qRT-PCR (LightCycler Roche), usando U6 como housekeeping.

Resultados: Se observó un incremento en los microARN circulantes miR-224 y miR-200b ($2,44 \pm 3,55$; $p = 0,08$ y $14,16 \pm 19,27$; $p = 0,010$, respectivamente) en NASH frente a pacientes con esteatosis simple. Además, fue observada la misma tendencia en el perfil exosomal de ambos microARN ($2,75 \pm 3,09$; $p = 0,039$; $7,20 \pm 11,31$; $p = ns$, respectivamente). Se realizaron correlaciones entre los microARN libres y exosomales en los mismos pacientes con el fin de detectar sus niveles de expresión en las diferentes situaciones. Ambos mostraron correlaciones estadísticamente significativas (miR-224: $r = 0,644$; $p = 0,005$ y miR-200b: $r = 0,729$; $p = 0,005$).

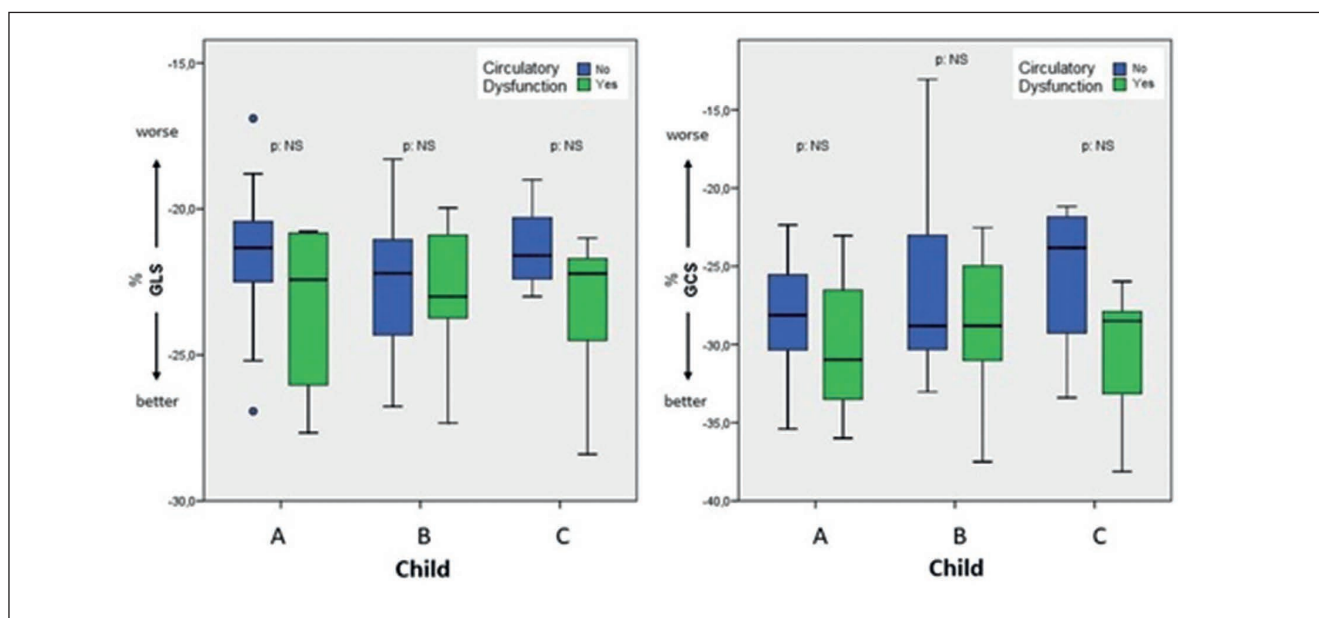
Conclusiones: Ambos microARN, el miR-224 y el miR-200b mostraron un claro incremento en pacientes NASH tanto a nivel circulante como en exosomas, pudiéndose postular como potenciales biomarcadores no invasivos de transición en los diferentes estadios de la enfermedad.

MIOCARDIOPATÍA CIRRÓTICA (MC) EVALUADA POR LOS NUEVOS CRITERIOS DE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA Y ANÁLISIS DE DEFORMIDAD MIOCÁRDICA. PREVALENCIA Y RELACIÓN CON DISFUNCIÓN CIRCULATORIA

F.J. Cueva¹, M.T. Serrano^{2,3}, I. Lacambra¹, D. Abad², L. Cortés², A. Lué², S. García² y S. Lorente^{2,3}

¹Servicio de Cardiología; ²Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

³ISS Aragón.



Introducción y objetivos: La prevalencia de MC no es bien conocida. El análisis de la deformidad miocárdica evaluada con ecocardiografía speckle-tracking (STE) es una técnica que permite detectar la disfunción sistólica subclínica de manera precoz. El objetivo de nuestro estudio fue investigar la prevalencia de MC evaluada mediante STE y su relación con la disfunción circulatoria (DC).

Métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes con cirrosis compensada y descompensada. Se realizó ecocardiografía convencional con Doppler tisular (TDI) y análisis de deformidad miocárdica. La disfunción diastólica (DD) fue valorada de acuerdo a los criterios recientemente definidos (Nagueh et al. 2016). La función sistólica se estimó mediante el strain longitudinal global evaluado por STE (GLS, valor de corte: -20%) y el strain circunferencial global (GCS, punto de corte: -22%). La actividad de renina plasmática se determinó como marcador subrogado de DC. Los pacientes con cardiopatía estructural y otras alteraciones que interfieren con la STE fueron excluidos.

Resultados: Se incluyeron 88 pacientes (85% varones, edad media: $57,5 \pm 8,2$ años). 31 pacientes (35,2%) eran Child-Pugh A; 41 (46,6%) Child B y 16 (18,2%) Child C, con un MELD medio de $13,4 \pm 5,3$. La etiología alcohólica estuvo presente en 58 casos (66,6%). 11 pacientes (12,5%) presentaron un intervalo QTc > 470 ms. En cuanto a los datos ecocardiográficos, ningún paciente fue diagnosticado de MC por FEVI, mientras que los nuevos criterios de DD identificaron 10 casos (11,3%). El GLS y el GCS reconocieron MC en 11 (12,5%) y 3 (3,4%) pacientes respectivamente. Los pacientes con DC (42%) mostraron mejores valores de GLS and GCS pero sin diferencias significativas (fig.).

Conclusiones: La prevalencia de MC definida por los nuevos criterios de DD y por STE es inferior a la descrita previamente. Es probable que la DC provoque un incremento compensatorio de GLS y GCS, pero esta hipótesis requiere confirmación.

LAS CÉLULAS ENDOTELIALES DEL SINUSOIDE HEPÁTICO PARTICIPAN SIGNIFICATIVAMENTE EN LAS ACTIVIDADES INMUNITARIAS DE FAGOCITOSIS Y ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA T ADAPTATIVA EN UN MODELO DE CIRROSIS EXPERIMENTAL POR CCL4

E. Caparrós¹, O. Juanola¹, P. Piñero², I. Gómez-Hurtado³, R. Linares¹, R. García-Román¹, P. Boix², J. Gràcia-Sancho^{3,4} y R. Francés^{1,2,3}

¹Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. ²Fundación ISABIAL-FISABIO, Hospital General Universitario de Alicante. ³CIBERehd. ⁴Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona.

Introducción: Las células del sistema inmunitario hepático tienen un papel fundamental tanto en la detección y eliminación directa de antígenos, como en activación de la respuesta adaptativa necesaria para mantenimiento de la homeostasis tisular.

Objetivos: Las células endoteliales del sinusoides hepático (LSECs) muestran capacidad funcional de presentación antigénica y activación de la respuesta T adaptativa. El objetivo fue determinar la contribución de las LSECs en la función inmunológica hepática durante la cirrosis experimental. Animales y **métodos:** se incluyeron ratas Sprague-Dawley no tratadas (grupo Control) y tratadas con CCl₄ intragástrico 12 semanas (Grupo CCl₄). Se recogieron hígados perfundidos y se purificaron mediante beads células de Kupffer (KCs), células dendríticas (DCs). Las LSECs se aislaron por centrifugación diferencial + adhesión en placas con colágeno. La capacidad fagocítica se midió por internalización de LPS-FITC y medida de absorbancia (450 nm). Para la evaluación de la activación de linfocitos T, las APCs se preactivaron con LPS bacteriano, y se coinubaron 48h con linfocitos T CD4+ autólogos aislados de bazo. Se analizó la expresión fenotípica de CD25 y CD71 en linfocitos T CD4+.

Tabla 1. Análisis de la actividad fagocítica y de estimulación de células. Fagocitosis de E. coli por las distintas APCs hepáticas (absorbancia a 450 nm)

	Fagocitosis E. coli	
	abs 450 nm	
	Control	CCl ₄
DCs	0,289 ± 0,041	0,487 ± 0,167*
KCs	0,281 ± 0,069	0,654 ± 0,103*
LSECs	0,416 ± 0,015*†	1,067 ± 0,330*

*p < 0,05 comparado con control; †p < 0,05 comparado con DCs y KCs.

Tabla 2. Análisis de la actividad fagocítica y de estimulación de células. Porcentajes de expresión en membrana de CD25 y CD71 en linfocitos TCD4+ coincubados con las distintas APCs hepáticas preincubadas o no durante 18h con LPS

	% expresión CD25 en linfocitos T		% expresión CD71 en linfocitos T	
	Control	CCl ₄	Control	CCl ₄
DCs	15,81 ± 10,73	24,74 ± 6,70	1,02 ± 0,14	3,37 ± 1,08*
DCs+LPS	14,69 ± 7,37	24,44 ± 7,49*	2,06 ± 1,63	3,90 ± 0,76
KCs	16,55 ± 7,14	24,45 ± 7,96*	1,47 ± 0,17	4,08 ± 0,92*
KCs+LPS	16,05 ± 8,27	24,20 ± 7,94*	2,78 ± 1,33	3,60 ± 0,72
LSECs	17,14 ± 10,68	26,06 ± 3,49	1,83 ± 0,01	3,96 ± 1,48
LSECs+LPS	17,26 ± 11,23	35,64 ± 7,84*†	0,92 ± 0,34	9,36 ± 7,00*†

*p < 0,05 comparado con control; †p < 0,05 comparado con DCs y KCs.

Resultados: La respuesta innata en controles se encuentra polarizada por la actividad de células LSECs. Su capacidad fagocítica aumenta en cirrosis y se mantiene significativamente por encima de la capacidad fagocítica de DCs y KCs en condiciones de daño hepático (tabla 1). En la tabla 2 se muestra la expresión de CD25 y CD71 como marcadores de activación T. La capacidad de inducción

de respuestas T específicas se incrementa frente al daño hepático por parte de todas las APCs. Sin embargo, las LSEC muestran una capacidad de activación adicional en respuesta a un estímulo agudo en el ambiente cirrótico preinflamado.

Conclusiones: Las LSECs participan significativamente en la regulación de la respuesta inmunitaria en cirrosis experimental por CCl₄.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

44.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

Sesión oral n.º 5

Moderadores: Carlos Rodríguez de Lope
y Carmen Álvarez-Navascués

IMPACTO A LARGO PLAZO DE LA CURACIÓN DEL VHC CON REGÍMENES ORALES EN LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA Y PULMONAR EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA

S. Lens¹, E. Alvarado², I. Blanco³, Z. Mariño¹, T. Orizaga³,
L. Ibáñez⁴, J.I. Fortea⁵, X. Torras², A. Baiges¹, F. Turón¹,
V. Hernández-Gea¹, R. Bañares, Á. Puente⁵, J. Bosch¹,
J.A. Barberá³, C. Villanueva², X. Forns¹ y J.C. García-Pagán¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santa Creu i Sant Pau, CIBEREHD, Barcelona.

³Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERES, Barcelona. ⁴Servicio de Hepatología, Hospital Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Valdecilla, CIBEREHD, Santander.

Introducción: Actualmente no hay datos acerca del impacto a largo plazo de la curación del VHC (RVS) sobre la hemodinámica sistémica y pulmonar en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS, ≥ 10 mmHg). Existen algunas series de casos que sugieren la asociación del tratamiento con sofosbuvir con el desarrollo de hipertensión pulmonar (HP, PAP ≥ 25 mmHg) (Renard et al. Chest 2016). Datos previos de nuestro grupo mostraron que 24 semanas tras el fin del tratamiento se producía una mejoría en los parámetros sistémicos pero un aumento de la prevalencia de HP aunque sin cumplir criterios de hipertensión porto-pulmonar (HPP) (Lens et al. Gastroenterology 2017).

Métodos: Estudio prospectivo multicéntrico de pacientes con cirrosis por VHC e HPCS basal (BL) que obtuvieron RVS tras tratamiento con antivirales orales (n = 226). Los pacientes con HPCS a las 24 semanas tras finalizar el tratamiento se sometieron a una nueva evaluación hemodinámica a las 96 semanas (RVS24 y RVS96, respectivamente). Se presentan datos del subgrupo de pacientes con cateterismo cardiopulmonar BL, RVS24 y RVS96 (n = 84).

Resultados: La mayoría de los pacientes (79%) eran Child A; 70 (84%) tenían varices esofágicas y 26 (31%) descompensación hepática previa. El 70% recibieron tratamiento basado en sofosbuvir. El BL-GPP fue de $15,5$ ($13-18$) mmHg. En global, el GPP bajó $-2 \pm 3,2$ mmHg en RVS24 y $-4,1 \pm 3,6$ mmHg en RVS96 (ambos, $p < 0,01$). No obstante, 64 (76%) pacientes todavía tenían HPCS en RVS96. En la hemodinámica sistémica se observó un aumento de la presión arterial media ($+7\%$, $p = .07$), de la resistencia vascular sistémica ($+12\%$, $p < 0,05$) y una reducción del gasto cardíaco (-9% , $p < 0,01$) en RVS96. En la hemodinámica pulmonar se observó un aumento significativo ($p < 0,05$) de la presión media arterial pulmonar (PAPm: 16 ± 5 a 19 ± 6 mmHg, $+12\%$) y de la resistencia vascular pulmonar (RVPu: 98 ± 52 a 110 ± 58 dyn/s/cm⁵, $+10\%$) así como de la presión capilar pulmonar (PCP: 10 ± 4 a 11 ± 4 mmHg, $+20\%$). A nivel basal, 7 (8%) pacientes presentaban HP aunque ninguno cumplía criterio de HPP. En RVS96, 4/7 pacientes seguían con HP y ésta se desarrolló en 12 pacientes adicionales aunque sólo 3 tenían RVPu elevada (> 240 dyn/s/cm⁵) y 1 cumplía criterio de HPP. Otros dos pacientes presentaban RVPu elevada aunque sin HP significativa en reposo (PAP 22 y 21 mmHg). El tipo de tratamiento no influyó en la respuesta hemodinámica. Tampoco hubo diferencias significativas en los cambios hemodinámicos entre los pacientes con HPCS en RVS96 o con descompensación previa.

Conclusiones: La RVS tras antivirales orales se asocia a una mejoría de los parámetros hemodinámicos sistémicos en pacientes con HPCS a largo plazo. Sin embargo, se ha detectado un aumento de la prevalencia de hipertensión pulmonar tras la RVS aunque ésta es predominantemente de origen poscapilar. En esta cohorte de pacientes, el tipo de tratamiento antiviral no se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de hipertensión porto-pulmonar.

EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA VIDA REAL DE VELPATASVIR/SOFOSBUVIR/VOXILAPREVIR EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA PREVIAMENTE TRATADOS CON AAD

J. Llaneras¹, M. Riveiro-Barciela^{1,2}, S. Lens^{3,4}, M. Diago⁵,
A. Cachero⁶, J. García-Samaniego⁷, I. Conde⁸, A. Arencibia⁹,
J.I. Arenas¹⁰, F. Gea¹¹, X. Torras^{4,12}, J.L. Calleja¹³, J.A. Carrión¹⁴,
I. Fernández¹⁵, R.M. Morillas^{4,16}, J.M. Rosales¹⁷, I. Carmona¹⁸,
C. Fernández-Rodríguez¹⁹, M. Hernández-Guerra²⁰, S. Llerena²¹,

V. Bernal²², J. Turnes²³, J.M. González-Santiago²⁴, S. Montoliu²⁵, B. Figueruela²⁶, E. Badia²⁷, M. Delgado²⁸, M. Fernández²⁹, M. Iñarrairaegui^{4,30}, J.M. Pascasio³¹, R. Esteban^{1,4}, Z. Mariño^{3,4} y M. Buti^{1,4}

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ³Hospital Clínic, Barcelona. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ⁵Hospital General Universitario de Valencia. ⁶Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ⁷Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁸Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ⁹Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ¹⁰Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. ¹¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ¹²Hospital Universitari de Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ¹³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ¹⁴Hospital del Mar, Barcelona. ¹⁵Hospital 12 de Octubre, Madrid. ¹⁶Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ¹⁷Hospital Costa del Sol, Málaga. ¹⁸Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla. ¹⁹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ²⁰Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ²¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ²²Hospital Miguel Servet, Zaragoza. ²³Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. ²⁴Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ²⁵Hospital Joan XXIII, Tarragona. ²⁶Hospital Virgen de Valme, Sevilla. ²⁷Hospital Universitario de Burgos. ²⁸Hospital Universitario A Coruña. ²⁹Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres. ³⁰Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona. ³¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: Menos del 10% de los pacientes con hepatitis crónica C tratados con los nuevos antivirales de acción directa (AAD) no alcanzan respuesta virológica sostenida (RVS). Hasta la fecha, la combinación de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) es el único régimen aprobado como rescate para el fracaso previo con AAD, aunque los datos de práctica clínica son escasos. El objetivo de este estudio fue analizar la efectividad y seguridad de SOF/VEL/VOX en una cohorte de vida real.

Métodos: Estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 137 sujetos de 29 hospitales españoles que fracasaron a tratamiento con DAA entre 2014 y 2017, y que fueron retratados con SOF/VEL/VOX durante 12 semanas.

Resultados: De los 137 pacientes incluidos, 75% hombres, edad media 56 años, 5% coinfectados por VIH y 46% cirróticos. La mayoría infectados por genotipo (GT) 1 (63%), 22% GT3, 10% GT4 y 5% GT2. Todos habían fracasado a combinaciones de AAD sin interferón: 88 (64%) SOF + un inhibidor de NS5A o NS3/4a, 15 (11%) un inhibidor NS3/4a + un inhibidor NS5A, 28 (20%) combinación de inhi-

bidores NS5B, NS5A y NS3/4a y 6 (4%) combinaciones de ensayos clínicos no aprobadas. Datos disponibles al final de tratamiento de 116 sujetos mostraron carga viral indetectable en 98% (114/116). De los 87 sujetos con datos de 12 semanas postratamiento, 91% (79/87) alcanzaron RVS12. Tasa de RVS12 según genotipo: GT1 98%, GT2 100%, GT3 68%, GT4 88% (fig.). Ocho pacientes fallaron a SOF/VEL/VOX. Seis (75%) eran GT3, la mayoría (4/6) cirróticos, 5 tratados previamente con SOF+DCV y 1 SOF+VEL. Los efectos adversos fueron poco frecuentes, leves e inespecíficos, como fatiga y cefalea. Un paciente presentó un hepatocarcinoma de novo.

Conclusiones: Los datos en práctica clínica confirman que SOF/VEL/VOX es una terapia de rescate eficaz y segura en pacientes con fracaso previo a AAD. Aun así, el GT3, especialmente con fibrosis avanzada, continúa siendo el paradigma del paciente difícil de curar.

LOSS OF XBP1 IN INTESTINAL EPITHELIAL CELL (IECS) PROMOTES ALD DEVELOPMENT IN THE LIVER

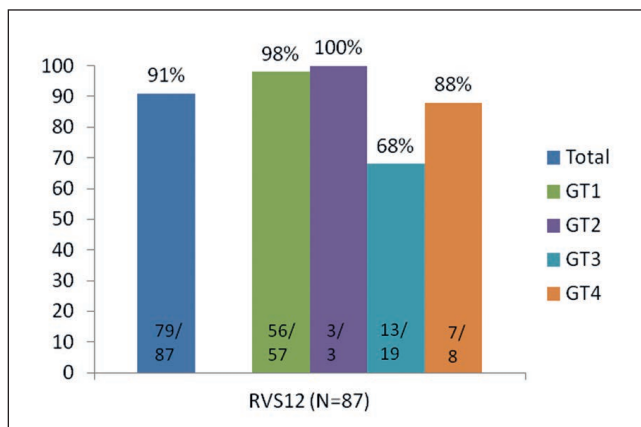
K. Zheng^{1,2}, H. Ye^{1,2}, Y. A. Nevzorova^{2,3,4}, B. Martín-Adrados^{1,2}, J. Vaquero^{5,6,7}, R. Bañares^{5,6,7}, M. Gómez del Moral⁸, E. Martínez-Naves^{1,2} and F.J. Cubero^{1,2}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ORL, Complutense University School of Medicine, Madrid. ²12 de Octubre Health Research Institute (imas¹²), Madrid. ³Department of Genetics, Physiology and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University, Madrid. ⁴Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ⁸Department of Cell Biology, Complutense University School of Medicine, Madrid.

Introduction and objectives: In the context of alcoholic liver disease (ALD), the gut-liver axis has become a focus of major attention in the last few years. Increased gut permeability and intestinal flora alternation are increasingly recognized as major factors in ALD. Intestinal epithelial cells (IECs), play a pivotal role in maintaining gut permeability and intestinal microbiota homeostasis. The transcription factor XBP1 is a key component of the endoplasmic reticulum (ER) stress response. In the present study, we hypothesized that deletion of XBP1 in IECs might promote ALD development in the liver.

Methods: Mice with specific deletion of XBP1 in IECs (XBP1ΔIEC) and XBP1-floxed wildtype (XBP1f/f) mice were subjected to acute ethanol (EtOH) intoxication and a diet model of ALD by performing either: (i) 3x PBS (3GP) or EtOH gavages (3GE) or (ii) Lieber-DeCarli control (LDC) and ethanol (LDE) diet for 4 weeks plus a single PBS or EtOH gavage, respectively. Upon sacrifice, organs were extracted, and markers of liver damage, histopathological examination and transmission electron microscopy (TEM) were performed.

Results: Serum markers of liver damage (e.g.: AST) were statistically increased in XBP1ΔIEC compared with XBP1f/f after both models of ALD: 3GE and LDE. Concomitantly, H&E staining of XBP1ΔIEC livers displayed macrovesicular ballooning accompanied by significantly elevated inflammation and immune cell infiltration (CD45, F4/80) after LDE and to a lesser extent after 3GE. Furthermore, Oil Red O (ORO), Toluidine Blue staining and the content of intrahepatic triglycerides revealed significantly increased lipid deposition in XBP1ΔIEC compared with XBP1f/f after LDE and 3GE feeding. Specifically, the TEM studies revealed lipid accumulation in hepatocytic cytoplasm, mitochondria, and nuclei of XBP1ΔIEC, whilst XBP1f/f livers exhibited lipids in the cytosolic compartment. Since our mice had loss of XBP1 in IECs, we also evaluated the ile-



um of these mice. Importantly, presence of autophagic vacuoles, decreased lysozyme granules and dilation of the Golgi cisterns associated with loss of Paneth cells was characteristic of XBP1 Δ IEC compared with XBP1f/f ilea, after both models of EtOH intoxication.

Conclusions: Our results clearly suggest that loss of XBP1 in IECs triggers significant damage in the liver, opening a new avenue for research in the gut-liver axis in the context of ER stress and ALD, using two well-established models of EtOH intoxication.

HEPATITIS INMUNOMEDIADA COMO NUEVA ENTIDAD INDEPENDIENTE DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE: DIFERENCIAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

M. Riveiro-Barciela^{1,2}, J. Vidal-González¹, A. Barreira-Díaz¹, E. Muñoz-Couselo³, L. Viladomiu¹, C. Ortiz Vélez³, F. Martínez-Valle⁴, L. Castells^{1,2}, R. Esteban^{1,2} y M. Buti^{1,2}

¹Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ³Servicio de Oncología, Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ⁴Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: La inmunoterapia ha revolucionado el pronóstico de los pacientes oncológicos. Un número no despreciable desarrollan eventos adversos que imitan patologías autoinmunes, existiendo actualmente pocos datos sobre las hepatitis inmunomediadas en práctica clínica. El objetivo de este estudio fue describir las características, pronóstico y tratamiento de una cohorte de hepatitis inmunomediadas.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó todos los casos de hepatitis inmunomediadas (irH) referidos al servicio de Hepatología desde 2013 y diagnosticados de acuerdo a las guías de Oncología [Haanen et al. Ann Oncol 2017]. Se compararon con los casos diagnosticados de hepatitis autoinmune (AIH) durante el mismo periodo.

Resultados: Se observaron 63 casos: 25 (40%) irH y 38 (60%) AIH. 59% eran mujeres, 94% caucásicas, edad 58 ± 15 años, 16% antecedente de patologías autoinmunes, 86% hepatitis aguda al diagnóstico. Las irH eran mayores (64 vs 54 , $p = 0,04$) y con menor gravedad al diagnóstico (9% de hepatitis aguda grave o fulminante vs 32% en AIH, $p = 0,046$). Los síntomas fueron menos frecuentes en irH (32% vs 68%, $p = 0,005$), incluyendo astenia ($p = 0,002$) e ictericia ($p = 0,015$). Los valores de bilirrubina ($p = 0,001$), proteínas ($p = 0,02$), γ globulinas ($p < 0,001$) e IgG ($p < 0,001$) fueron inferiores en las irH, así como la presencia de ANAs $\geq 1:80$ ($p < 0,001$). La mayoría de irH había recibido antiPD1/L1 (72%) y/o antiCTLA (36%). La biopsia hepática no mostró signos de cirrosis en ninguna irH vs 16% de AIH ($p = 0,04$). El AIH scoring clasificó al menos como probable la mayoría de AIH, siendo poco útil en irH (94% vs 11%, $p < 0,001$). Dosis inicial de corticoides en irH fueron mayores (64 vs 40 mg, $p < 0,001$), aunque los meses de corticoterapia inferior ($2,5$ vs 10 , $p < 0,001$). Las semanas hasta descender corticoides a dosis < 20 mg/d fue similar, al igual que la proporción de flare. Un menor porcentaje de irH recibió un segundo inmunosupresor (41% vs 97%, $p < 0,001$), y sólo 1 caso de irH requirió de fármacos de segunda línea frente al 28% de las AIH ($p = 0,05$). Las irH alcanzaron remisión completa en menos tiempo ($2,8$ vs 6 meses, $p = 0,049$). 18% presentaron complicaciones infecciosas, porcentaje similar en ambos grupos, aunque la profilaxis con cotrimoxazol fue más frecuente en las irH (52% vs 14%, $p < 0,002$). La mortalidad fue superior en irH (40% vs 16%, $p = 0,04$), aunque por causa hepática fue similar (10% vs 9%, $p = 0,67$). Entre las AIH, 19% se descompensaron durante el seguimiento, 2

(5%) requirieron trasplante y 2 (5%) desarrollaron hepatocarcinoma.

Conclusiones: Los antiPD1/L1 y antiCTLA son las inmunoterapias asociadas con mayor frecuencia a hepatitis inmunomediadas, presentándose como hepatitis aguda grave el 9%, con mortalidad del 10%. Los scores diagnósticos de AIH no son útiles en las irH. La mayoría de los casos se solucionan con tratamiento corticoideo, y aunque la dosis inicial suele ser mayor, requieren de un menor tiempo de tratamiento.

RECALIBRACIÓN DEL CLIF-C ACLF SCORE TRAS PONDERACIÓN POR ÓRGANOS Y PRESENCIA DE TIPS EN PACIENTES CON ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

E. Reverter, A. Carpio, P. Olivas, A. Juanola, G. Jung, G. Mezzano, J. Santillán, K. Botana, M. Hernández-Tejero, F. Aziz, À. Escorsell y J. Fernández

UCI Hepática y Digestiva, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: El fracaso hepático agudo-sobre-crónico (ACLF) tiene una alta mortalidad a corto plazo. El índice pronóstico más preciso en esta población es el CLIF-C ACLF score, que incluye los leucocitos en sangre, edad y los fracasos de órgano según el CLIF-SOFA (escala semicuantitativa 1-3 puntos). El score otorga el mismo peso cada fracaso de órgano pese a que algunos tienen diferente peso pronóstico. Nuestro estudio evalúa, en una cohorte contemporánea de pacientes con ACLF, si la capacidad pronóstica del CLIF-C ACLF score mejora al ajustar cada órgano según su peso pronóstico e incorporar otras variables.

Métodos: Inclusión retrospectiva (2008-16) de 344 pacientes ingresados en UCI con ACLF. Se recalibraron los coeficientes del CLIF-C ACLF score a día 3 mediante análisis de supervivencia a 28 y 90 días (trasplante como evento competitivo). Se estudiaron otras variables pronósticas no incluidas en el modelo original. Se compararon las predicciones del modelo original (mortalidad libre de trasplante) con las predicciones tras recalibración: discriminación (curvas ROC, Delong test para comparación) y calibración (Hosmer-Lemeshow test).

Resultados: 25% de los pacientes tenían un ACLF grado 1, 41% grado 2 y 34% grado 3. El alcohol fue la etiología predominante de la cirrosis (66%) y la sepsis (35%) y hemorragia (21%) fueron los principales precipitantes del ACLF. La recalibración del CLIF-C ACLF mostró un diferente peso de los coeficientes para cada fracaso de órgano: hígado 0,529, coagulación 0,515, circulación 0,490, respiración 0,417, riñón 0,296 y cerebro 0,295. El análisis univariado identificó las variables incluidas en el CLIF-C ACLF, sodio sérico, ALT y la presencia de TIPS como factores pronósticos. En el análisis multivariado, el TIPS (HR 0,260, $p = 0,001$) permaneció en el modelo junto con las variables del CLIF-C ACLF. Los valores medios del nuevo modelo fueron superiores a los del original (60 ± 14 vs 49 ± 12). La discriminación del CLIF-C ACLF original fue correcta a 28-90 días: AUROC 0,831 y 0,804, respectivamente. El modelo recalibrado fue superior con AUROC de 0,858 y 0,845 a 28 y 90 días ($p < 0,05$ vs modelo original). La calibración del modelo original y recalibrado a 28-90 días fue correcta (test H-L no significativos). Un CLIF-C ACLF score ≥ 70 (propuesto como regla de futilidad) se observó en 21 pacientes, de los cuales 20 murieron a 28 y 90 días. En el modelo recalibrado, valores > 76 (49 pacientes) y > 74 puntos (61 pacientes) se asociaron a un 100% de mortalidad a 28 y 90 días, respectivamente.

Conclusiones: El tipo de fracaso de órganos tiene un peso pronóstico diferencial en el ACLF. La recalibración del CLIF-C ACLF score ponderando por tipo de fracaso de órganos y por TIPS mejora su capacidad predictiva y los límites para definir futilidad.

RECURRENCIA DEL HEPATOCARCINOMA POSTRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIVIRALES DIRECTOS PARA LA HEPATITIS C CRÓNICA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

C. Vinaixa¹, A. Gorgen^{2,3}, Z. Galvin^{2,4}, A.C. Huang⁵, J. O'Rourke⁶, C. Francoz⁷, B.E. Hansen^{8,9}, F. Durand⁷, A.M. Elsharkawy⁵, T. Shah⁵, M. Berenguer^{1,10,11}, Á. Rubín¹, D. Calatayud¹², N. Mehta⁵, N.A. Terrault⁵, L.B. Lilly^{2,4}, N. Selzner^{2,4} y G. Sapisochin^{2,3}

¹Sección de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Multi-Organ Transplant Program, Division of General Surgery, University Health Network, Toronto General Hospital, Toronto, Canadá. ³General Surgery Department, University Health Network, Toronto General Hospital, Toronto, Canadá. ⁴Department of Medicine, University Health Network, Toronto General Hospital, Toronto, Canadá. ⁵Department of Medicine, Division of Gastroenterology/Hepatology, University of California San Francisco, San Francisco, EE. UU. ⁶Liver Unit, Queen Elizabeth University Hospital Birmingham, Edgbaston, Birmingham, Reino Unido. ⁷Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, Francia. ⁸Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canadá. ⁹Toronto Centre for Liver Disease, Toronto General Hospital, Toronto, Canadá. ¹⁰Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. ¹¹CIBERehd. ¹²Unidad de Cirugía Hepatobiliopacréica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Introducción: Existe controversia acerca de la recurrencia del hepatocarcinoma (CHC) tras el tratamiento con agentes antivirales directos (AAD) en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC). Nuestro objetivo fue evaluar el impacto de la exposición a tratamientos con AAD tras el diagnóstico de CHC en la recurrencia de CHC postrasplante hepático (TH), en comparación con pacientes tratados con terapias basadas en interferón (IFN), así como con pacientes no tratados.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico en 5 centros de TH de gran volumen, incluyendo a todos los pacientes trasplantados entre 2005 y 2015. Los pacientes se dividieron en tres grupos, en función del tipo de tratamiento antiviral recibido (AAD, IFN, o ningún tratamiento), ya fuera antes o después del momento del TH. Se realizó una regresión de Cox multivariante para identificar factores de riesgo para la recurrencia de CHC.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 1.012 pacientes fueron incluidos en lista de espera (LE) de TH y 899 fueron trasplantados. Un 43% del total de los pacientes fueron tratados con AAD (pre o post-TH). 103 pacientes (11%) presentaron recurrencia de CHC post-TH. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia cruda de recurrencia de CHC en pacientes tratados con AAD (5,2/100 personas/año) y aquellos no tratados (2,2/100 personas/año). Sin embargo la incidencia cruda de recurrencia de CHC en pacientes tratados con IFN (6,3/100 personas/año) fue significativamente superior a aquella de los pacientes tratados con AAD y aquellos no tratados. No hubo diferencias significativas en el patrón de recurrencia (hepático vs extrahepático) en los diferentes grupos de tratamiento. En el estudio multivariante, los factores de riesgo asociados con recurrencia de CHC post-TH fueron: tamaño del tumor [HR 1,22 (IC95% 1,10-1,35)], número de nódulos [HR 1,03 (IC95% 1,02-1,04)], pobre diferenciación tumoral [HR 3,1 (IC95% 1,06-9,08)], e invasión macro [HR 2,0 (IC95% 1,06-3,78)] y microvascular [HR 3,31 (IC95% 2,10-5,21)]. El uso de AAD no se relacionó con mayor recurrencia de CHC [HR 1,03 (IC95% 0,51-2,09)], ni tampoco el uso de IFN [HR 1,68 (0,82-3,44)], en comparación con pacientes no tratados. Los pacientes que obtuvieron respuesta viral sostenida (RVS) tras AAD y tras IFN presentaron tasas de recurrencia de CHC similares, en comparación a los pacientes no tratados. Sin embargo, los pacientes no respondedores a tratamiento presentaron una tasa de recurrencia significativamente superior a la de los pacientes no tratados.

Conclusiones: En este estudio multicéntrico de gran volumen, el tratamiento con AAD no se asoció a mayor recurrencia de CHC post-TH, tras ajustar con factores conocidos de recurrencia tumoral. Entre los pacientes que obtuvieron RVS, el riesgo de recurrencia de CHC fue similar ya recibieron tratamiento con AAD o con IFN, y sin diferencias estadísticas respecto a aquellos pacientes no tratados.

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS EPIGENÉTICAS EN LA FIBROSIS HEPÁTICA

M. Bárcena-Varela¹, H. Paish², L. Álvarez¹, J. Oyarzábal³, F. Prosper⁴, K. Rombouts⁵, F. Oakley², J. Mann², C. Berasain¹, M.A. Ávila¹ y M.G. Fernández-Barrena¹

¹Programa de Hepatología, CIMA y CIBERehd, Universidad de Navarra, Pamplona. ²Newcastle Fibrosis Research Group (NFRG), Newcastle University, Newcastle, Reino Unido. ³Programa de Terapias Moleculares; ⁴Programa de Oncohematología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona. ⁵Institute for Liver and Digestive Health, University College London (UCL), Londres, Reino Unido.

La fibrosis hepática representa un componente patológico esencial en la enfermedad hepática crónica y el desarrollo del carcinoma hepatocelular. La cirrosis, su estadio más avanzado, se está convirtiendo en un creciente problema de salud mundial cuya tasa de mortalidad es muy elevada. Actualmente no existen terapias antifibróticas efectivas. Se han identificado varios mecanismos moleculares implicados en la activación de las células productoras de matriz extracelular (ECM) en el hígado. Recientemente se ha caracterizado la participación de mecanismos epigenéticos que controlan la activación de estas células y que implican cambios en la metilación del ADN e histonas. Las enzimas responsables de estos eventos epigenéticos, ADN e histona-metiltransferasas, constituirían atractivas dianas terapéuticas. Recientemente hemos demostrado que la histona metil-transferasa (HMT) G9a y la DNA metil-transferasa DNMT1, que forman un complejo regulador de la expresión génica, juegan un papel clave en el contexto de la hepatocarcinogénesis. Hemos desarrollado nuevos inhibidores duales de estas enzimas con potencial terapéutico, observando efectos antitumorales significativos. El presente estudio evalúa a la HMT G9a como posible diana terapéutica en la fibrosis hepática y examina el potencial antifibrótico del inhibidor dual de G9a/DNMT1 denominado CM-272. Hemos demostrado que G9a se encuentra sobre-expresada en el hígado fibrótico y que la enzima se induce en el proceso de activación de las células estelares hepáticas (HSCs). Hemos observado que G9a desempeña un papel muy relevante en la respuesta de estas células al TGFβ, principal citoquina pro-fibrogénica. El tratamiento con CM-272 modificó significativamente el perfil de expresión génica inducido por el TGFβ en las células LX2, células hepáticas productoras de ECM de origen humano. El CM-272 impidió la respuesta profibrogénica y la adaptación metabólica de estas células al TGFβ y a la hipoxia, respectivamente. Hemos observado un potente efecto antifibrótico de CM-272 en un modelo ex vivo de cortes de tejido hepático de rata y de pacientes sometidos a estímulos profibrogénicos. Por último, el efecto antifibrótico de CM-272 se ha corroborado en modelos de fibrosis hepática en ratón, como la administración de CCl4 y ligadura del conducto biliar, donde se apreció un efecto antifibrótico muy significativo sin indicios de toxicidad derivada del tratamiento con CM-272. En este trabajo hemos demostrado que G9a juega un papel importante en la activación de HSCs y por tanto en la fibrosis hepática. Hemos demostrado el potencial antifibrótico de una molécula inhibidora dual de G9a/DNMT1 que ha sido ensayada en modelos ex vivo e in vivo sin efectos tóxicos aparentes. Nuestros datos sugieren una nueva estrategia para el desarrollo de terapias efectivas contra la fibrosis.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

44.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

Sesión oral n.º 6

Moderadoras: Judith Gómez y María Poca

EL ÁREA TOTAL DE LAS COLATERALES PORTOSISTÉMICAS SE ASOCIA CON SUPERVIVENCIA LIBRE DE TRASPLANTE: ESTUDIO INTERNACIONAL DE COHORTES

J. Vidal-González¹, M. Simón-Talero^{1,2}, M. Praktijn³, J. Martínez^{2,4}, A. Baiges⁵, E. Llop^{2,6}, R. García-Martínez^{2,7}, C. Picón⁸, A. Darnell⁹, S. Quiroga¹⁰, A. Krag¹¹, R. Bañares^{2,7}, W. Laleman¹², V. La Mura¹³, C. Ripoll¹⁴, A. Berzigotti¹⁵, J.L. Calleja^{2,6}, P. Tandon¹⁶, V. Hernández-Gea^{2,5}, T. Reiberger¹⁷, A. Albillos^{2,4}, E.A. Tsochatzis¹⁸, J. Trebicka³ y J. Genesca^{1,2}, en representación del Baveno VI-SPSS Group

¹Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ³Hospital Universitario de Bonn, Alemania. ⁴Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRICYS, Universidad de Alcalá, Madrid. ⁵Laboratorio de Hemodinámica Hepática, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. ⁶Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Universidad de Alcalá, Madrid. ⁷Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. ⁸Departamento de Radiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRICYS, Universidad de Alcalá, Madrid. ⁹Departamento de Radiología, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. ¹⁰Servicio de Radiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona. ¹¹Hospital Universitario de Odense, Dinamarca. ¹²Hospital Universitario de Gasthuisberg, Lovaina, Bélgica. ¹³IRCCS Policlinico San Donato, Milán, Italia. ¹⁴Hospital Universitario Martin Luther, Halle-Wittenberg, Alemania. ¹⁵Inselspital, Berna, Suiza. ¹⁶Hospital Universitario de Alberta, Edmonton, Canadá. ¹⁷Hospital Universitario de Viena, Austria. ¹⁸Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido.

Introducción: La prevalencia de colaterales portosistémicas (CPs) espontáneas en la cirrosis hepática (CH) es muy elevada. Su

formación se atribuye a la presencia de hipertensión portal y se considera un mecanismo insuficiente de compensación. En un estudio previo demostramos que en pacientes con buena función hepática, la presencia de una CPs se relacionaba con más complicaciones (encefalopatía, hemorragia y ascitis) y menor supervivencia libre de trasplante. Sin embargo, el diámetro de la colateral principal no parecía un factor pronóstico significativo en la supervivencia.

Objetivos: Estudiar el valor pronóstico del área total de las CPs en el desarrollo de complicaciones y en la supervivencia.

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico e internacional. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes cirróticos en los que se identificaba una CP de al menos 6 mm de diámetro (considerado el diámetro mínimo necesario para asegurar una estimación del área reproducible con la resolución habitual de los equipos utilizados) en la TC abdominal con contraste, realizado por cualquier motivo entre los años 2010 y 2015. Se excluyeron pacientes con hepatocarcinoma avanzado o trasplante previo. Un radiólogo experto revisó el TC y determinó el área de las CPs. Si existía más de una CP, se calculó el área total (suma de áreas). Se estableció un área de 50 mm² como punto de corte entre CPs pequeñas o grandes, de acuerdo a nuestro estudio previo. La influencia de las CPs en supervivencia libre de trasplante se calculó mediante la regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 423 pacientes con CPs. La mediana de MELD fue de 13 puntos (rango 6-29). La proporción de pacientes con un Child-Pugh A fue del 33%, 44% B y 21% C. Un 49% presentaba CPs de gran tamaño, siendo más frecuente la presencia de más de una CP en este grupo (29% vs 8%, $p < 0,05$). Los pacientes con CP de gran tamaño presentaron peor función hepática (MELD 14 vs 12, $p < 0,05$) y más episodios de encefalopatía hepática (EH) previa (39% vs 19%, $p < 0,05$), basal (29% vs 16%, $p < 0,05$) y en el seguimiento (47% vs 30%, $p < 0,05$). En el análisis de supervivencia, la función hepática y la presencia de una CP de gran tamaño constituyeron factores predictores independientes, frente a la presencia de CP de pequeño tamaño (MELD: Hazard Ratio (HR) 1,105 (1,061-1,150; $p < 0,001$); C P de gran tamaño: HR 2,6 (1,721-3,883; $p < 0,001$).

Conclusiones: Las CPs de gran tamaño (≥ 50 mm² de área total) se asocian a más descompensaciones en forma de EH y a una peor función hepática. Los pacientes con CP de gran tamaño presentaron, independientemente de la función hepática, una peor supervivencia libre de trasplante.

RIESGO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA Y FIBROSIS ESTADIO 3 TRAS RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

M. Sánchez-Azofra¹, I. Fernández², M.L. García-Buey³, L. Domínguez⁴, C. Fernández⁵, L. Bonet⁶, M.L. Montes⁷, P. Ryan⁸, F. Gea⁹, A. Díaz¹⁰, M. García-Mayor¹¹, M.L. Manzano², L. González², O. Bisbal⁴, M.L. Gutiérrez⁵, I. García-Amengual⁶, L. Martín-Carbonero⁷, J. Troya⁸, A. Guerrero⁹, M. Rivero¹⁰, M.E. Portales¹¹, P. Castillo¹ y A. Olveira¹

¹Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid. ²Aparato Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid. ³Aparato Digestivo, Hospital de la Princesa, Madrid. ⁴Medicina Interna (Unidad VIH), Hospital 12 de Octubre, Madrid. ⁵Aparato Digestivo, Hospital Fundación de Alcorcón, Madrid. ⁶Aparato Digestivo, Hospital Son Espases, Islas Baleares. ⁷Medicina Interna (Unidad VIH), Hospital La Paz, Madrid. ⁸Medicina Interna (Unidad VIH), Hospital Infanta Leonor, Madrid. ⁹Aparato Digestivo, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ¹⁰Aparato Digestivo, Hospital del Sureste, Madrid. ¹¹Aparato Digestivo, Hospital Gómez Ulla, Madrid.

Introducción: Las guías en vigor recomiendan vigilancia ecográfica semestral en pacientes con fibrosis 3 (F3) y hepatitis C crónica tras respuesta virológica sostenida (RVS). Esta recomendación se basa en estudios retrospectivos con interferón y supone una carga para el sistema sanitario. Se desconoce la incidencia real de carcinoma hepatocelular (CHC) en esta población.

Objetivos: Determinar la incidencia de CHC en pacientes F3 tras RVS con antivirales de acción directa (AAD).

Métodos: Estudio multicéntrico, observacional, de cohorte ambispectiva. Inclusión: hepatitis crónica C, F3 basal (elastografía de transición [ET] 9,5-14,5 kPa o biopsia hepática), RVS con AAD (enero-diciembre 2015). Exclusión: otra enfermedad hepática, datos de cirrosis o hipertensión portal, CHC diagnosticado antes de RVS. Seguimiento mediante ecografía semestral. El CHC se diagnosticó según guías EASL y AASLD.

Resultados: Se identificaron 801 pacientes. Tras aplicar criterios de inclusión/exclusión, 459 fueron incluidos: mediana de edad 56,8 años, 60,6% hombres, 8,3% genotipo 3, 34% HTA, 18% dislipemia, 41,8% sobrepeso, 17,7% diabetes, 13,6% alcohol, 34,4% tabaco, 20% VIH+, 15,5% hipertransaminasemia post-RVS, mediana ET basal 11,2 kPa (P25 10,2; P75 12,6). Mediana de seguimiento 23,7 meses (P75

16; P75 28,4). Se diagnosticaron dos tumores hepáticos primarios (0,4%): un CHC y un colangiocarcinoma intrahepático. Ninguno presentaba síndrome metabólico, genotipo 3 ni VIH; ET basal 11,8 kPa y 12 kPa, respectivamente. Tasa de incidencia de tumores hepáticos: 0,24 (IC95%: 0,03-0,87) por 100 personas-año. Probabilidad acumulada a 36 meses: 0,65% (IC95%: 0-2,06) (fig.). Dada la baja incidencia, no se ha podido realizar análisis de factores asociados.

Conclusiones: Los pacientes con hepatitis C y estadio 3 de fibrosis que alcanzan RVS con AAD presentan un riesgo de CHC muy bajo e inferior a lo que se considera coste-beneficioso para el cribado (1,5/100/año).

LA LDL OXIDADA ES UN BIOMARCADOR DISTINTIVO DE LA PRESENCIA DE ESTEATOHEPATITIS FRENTE A FIBROSIS HEPÁTICA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA

R. Gallego-Durán^{1,2}, J. Ampuero^{1,2}, H. Pastor-Ramírez^{1,2}, J.A. del Campo³, J. Bañales⁴, J. Crespo⁵, C. García-Monzón⁶, R. Montero-Vallejo^{1,2}, Á. Santos⁴, M.T. Arias-Loste⁵, Á. González-Rodríguez⁶, R. Millán^{1,2}, M.C. Rico^{1,2}, Á. Rojas^{1,2}, A. Gil-Gómez^{1,2}, R. Muñoz^{1,2}, S. Gato^{1,2}, D. Maya-Miles^{1,2} y M. Romero-Gómez^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), SeLiver Group, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ²UGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ³UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ⁴UCM de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. ⁵Servicio de Gastroenterología y Hepatología, IDIVAL, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁶UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid.

Objetivos: Determinar el valor diagnóstico de la LDL oxidada (oxLDL) en la enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG) y su implicación en la fisiopatología de la enfermedad.

Métodos: Estudio multicéntrico nacional en el que se incluyeron 178 pacientes con biopsia hepática, 164 compatible con EHMG y 14 controles sanos. Se analizaron variables epidemiológicas, bioquímicas y antropométricas. A nivel histológico, se analizó la presencia de esteatohepatitis (NASH) y fibrosis hepática. Se evaluaron los niveles de oxLDL como marcador de estrés oxidativo.

Resultados: El 53,4% (86/164) de los pacientes presentaba NASH, mientras que la distribución por fibrosis hepática fue: F0 27,4% (45/164), F1 37,2% (61/164), F2 25,6% (42/164), F3 6,7% (11/164) y F4 3% (5/164). El nivel de oxLDL en controles sanos fue 42,1±10,3 U/L. En pacientes con EHMG, la oxLDL se asoció a la presencia de NASH (55±15,8 vs 45,1±13,7 U/L; p < 0,0001), pero no con la fibrosis (F0 50,7±14,8 vs F1 52,7±16,5 vs F2 48,6±13,8 vs F3 54±20,5 vs F4 39,4±8,5 U/L; p = 0,299). La asociación entre oxLDL y NASH se mantuvo independiente de obesidad [(IMC > 30 54,5±15,1 vs 45,6±12,9 U/L; p = 0,0001) (IMC < 30 65,6±27,2 vs 43,8±14,3 U/L; p = 0,022)] y diabetes mellitus [(DM 55,8±15 vs 43±12,1 U/L; p = 0,001) (no DM 54,6±16,3 vs 46,2±13,8 U/L; p = 0,003)]. Tanto en fibrosis leve (F0-F1) como en fibrosis significativa (F2-F4), los valores oxLDL fueron significativamente más altos al mostrar NASH (fig.). El IMC, la GGT, la albúmina y el colesterol se asociaron también a la presencia de NASH. En el análisis multivariante, oxLDL [OR 1,05 (IC95% 1,02-1,08); p = 0,001] e IMC [OR 1,08 (IC95% 1,03-1,13); p = 0,001] se asociaron a NASH.

Conclusiones: Los niveles de LDL oxidada se asociaron a la presencia de NASH pero no al estadio de fibrosis hepática. Estos datos

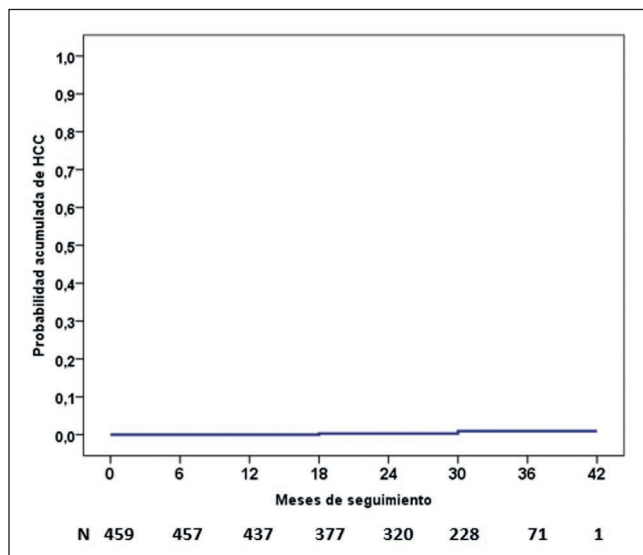
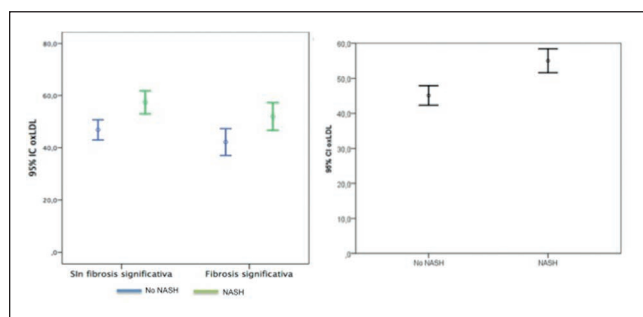


Figura. Incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular.



refuerzan el papel del estrés oxidativo en el desarrollo de NASH, independientemente de la obesidad y la diabetes, pudiendo tener un rol relevante en el riesgo cardiovascular.

EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE MTOR ES UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE HEPATITIS E CRÓNICA EN PACIENTES TRASPLANTADOS CON NIVELES ELEVADOS DE TRANSAMINASAS

M. Riveiro-Barciela^{1,2}, J. Vidal-González¹, L. Roade¹, J. Martínez Camprecios¹, B. Rodríguez³, M. Perelló⁴, G. Ortí⁵, V. Robles⁶, C. Berastegui⁷, J. Navarro⁸, F. Martínez-Valle⁹, I. Bilbao^{2,10}, L. Castells^{1,2}, L. Nieto¹¹, F. Rodríguez-Frías¹¹, M. Buti^{1,2} y R. Esteban^{1,2}

¹Servicio de Medicina Interna-Hepatología; ²Servicio de Reumatología; ³Servicio de Nefrología; ⁴Servicio de Hematología; ⁵Unidad de Investigación en Aparato Digestivo; ⁶Servicio de Neumología; ⁷Servicio de Enfermedades Infecciosas; ⁸Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna; ⁹Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ¹⁰Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ¹¹Laboratorio de Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: La hepatitis crónica E (HCE) se describió inicialmente en receptores de trasplante de órganos sólidos. Sin embargo, hay pocos análisis prospectivos en sujetos inmunosuprimidos por otras enfermedades. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de HCE y factores asociados en una cohorte de sujetos inmunosuprimidos con niveles elevados de transaminasas.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó sujetos inmunosuprimidos (trasplante de órgano sólido, hematopoyético (TPH), cirrosis hepática, VIH o tratamiento inmunosupresor por patología dermatológica, digestiva o reumática) con niveles elevados de ALT durante ≥ 6 meses previos a la inclusión. El diagnóstico de HCE se realizó por medio de la determinación de ARN VHE (PCR Light Cycler 480, Roche).

Resultados: Se incluyeron 207 sujetos: 53% hombres, edad media 55 ± 16 años, 90% caucásicos. Factor de riesgo: 32% trasplante (35% TPH, 30% hepáticos, 27% riñón, 8% pulmón), 31% tratamiento inmunosupresor, 27% cirrosis hepática, 10% VIH. 22% de los sujetos recibían al menos 2 fármacos inmunosupresores diferentes, incluyendo 18% con anticuerpos monoclonal y 32% corticoides. Un 36% era antiVHC positivo y 4% HBsAg. La mediana de ALT a la inclusión fue 67 UI/mL (IQR 55-101). La seroprevalencia de Ig G VHE fue 26%. El único factor asociado a una mayor seroprevalencia fue la edad (> 50 años 32% vs 16%, $p = 0,013$). La seroprevalencia fue similar en sujetos en trasplantados que en tratamiento inmunosupresor por otras enfermedades (21% vs 27%, $p = 0,29$), y también similar según el tipo de inmunosupresión o trasplante. Cuatro (2%) sujetos presentaron HCE con ARN VHE positivo de forma mantenida. Todos

eran trasplantados. La prevalencia de HCE entre los sujetos trasplantados fue del 6%: 33% para pulmonares, 17% renales, 0% hepáticos o TPH. El único factor independiente asociado con HCE en el análisis multivariado fue el tratamiento con inhibidores de mTOR (OR 32, $p = 0,003$).

Conclusiones: La hepatitis crónica E en sujetos inmunosuprimidos con elevación persistente de transaminasas no es infrecuente, especialmente en aquellos sujetos trasplantados tratados con inhibidores de mTOR.

INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS ANTI-HBC POSITIVO CON NIVELES BAJOS DE ANTI-HBS: RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO HEPBARE

J. Vidal-González¹, M. Riveiro-Barciela^{1,2}, X. Martínez³, B. Rodríguez⁴, V. Robles⁵, G. Aparicio⁶, L. Castells^{1,2}, M. Perelló⁷, C. Berastegui⁸, I. Bilbao^{2,9}, R. Esteban^{1,2}, M. Campins³ y M. Buti^{1,2}

¹Servicio de Medicina Interna-Hepatología; ²Servicio de Medicina Preventiva; ³Servicio de Reumatología; ⁴Unidad de Investigación en Aparato Digestivo; ⁵Servicio de Dermatología; ⁶Servicio de Nefrología; ⁷Servicio de Neumología; ⁸Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción y objetivos: Los pacientes con infección resuelta por el VHB están en riesgo de presentar reactivación cuando reciben inmunosupresión. Algunos estudios han mostrado que títulos de anti-HBs < 100 mUI/mL se asocian a una mayor tasa de reactivación. El objetivo del estudio es valorar la inmunogenicidad de la vacuna contra el VHB en pacientes inmunosuprimidos con infección resuelta por VHB y anti-HBs < 100 mUI/mL.

Métodos: Hepbare es un ensayo post-autorización cuyo objetivo primario es valorar la inmunogenicidad de la vacuna del VHB (anti-HBs > 100 mUI/mL) en adultos inmunosuprimidos con infección curada por VHB y títulos bajos de anti-HBs. Objetivo secundario: valorar la eficacia de la vacuna para prevenir la reactivación del VHB. Criterios de inclusión: sujetos inmunosuprimidos HBsAg- con anti-HBc+ y anti-HBs < 100 mUI/mL y ADN VHB indetectable. Criterios de exclusión: vacunación previa o criterio de profilaxis (terapia anti-CD20, quimioterapia, trasplante progenitores hematopoyéticos o injerto hepático anti-HBc+). Los pacientes se aleatorizaron a grupo control o vacunación (0-1-2 meses, más booster en caso de respuesta o revacunación a dosis dobles si anti-HBs < 100 mUI/mL). Seguimiento semestral con ALT, HBsAg y ADN VHB.

Resultados: Hasta ahora se han reclutado 65 sujetos: 65% varones, edad 62 años (IQR 50-68), 90% caucásicos, mediana tratamiento inmunosupresor 3 años (IQR 2-7). Causas de inmunosupresión: 52% trasplante órgano sólido, 19% patología reumática, 17% dermatológica y 9% enfermedad inflamatoria intestinal. Terapias inmunosupresoras: 26% tratamiento biológico, 19% anticalcineurínicos, 18% antagonistas purinas, 16% metotrexate, 14% combinación anticalcineurínicos + antagonistas purinas. Además, el 39% de los sujetos recibía corticoides. Aleatorización: 33 (51%) grupo vacuna y 32 (49%) grupo control. Basalmente el 44% presentaban anti-HBs < 10 mUI/mL. En el grupo vacuna, el 58% de los sujetos desarrollaron anti-HBs > 100 mUI/mL tras la primera pauta de vacunación, observándose en global un aumento de los niveles intrasujeto de anti-HBs (18 vs 205 mUI/mL, $p = 0,05$). La tasa de respuesta fue superior en aquellos con anti-HBs basal entre 10-100 mUI/mL vs anti-HBs < 10 mUI/mL (75% vs 20%, $p = 0,08$). De los que no respondieron, sólo el 25% desarrolló anti-HBs > 100 mUI/mL tras la segunda pauta (total respuesta 64%). El seguimiento posterior mostró disminución progresiva de los niveles de anti-HBs, persistiendo el 50% con anti-HBs > 100 mUI/mL. El grupo control no mostró cambios de anti-HBs

durante el seguimiento ($p = 0,67$). Durante el estudio, 4 sujetos fallecieron y 5 pérdidas de seguimiento. A día de hoy, ningún sujeto presentó reactivación del VHB.

Conclusiones: El análisis preliminar del estudio Hepbare muestra que el 64% de los sujetos desarrolla anti-HBs > 100 mUI/mL tras la vacunación, aunque los títulos tienden perderse durante el seguimiento. Se necesitan datos de una cohorte más amplia para conocer el impacto de la vacunación en el riesgo de reactivación del VHB.

APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS AKI (ACUTE KIDNEY INJURY) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACLF). CARACTERIZACIÓN E IMPLICACIÓN PRONÓSTICA

L. Napoleone^{1,2,3}, C. Solé^{1,2,3}, E. Pose^{1,2,3}, M. Carol^{1,2,3}, A. Juanola¹, P. Huelín^{1,2,3}, G. de Prada^{1,2,3}, M. Cervera^{1,2,3}, M. Bonacci^{1,2,3}, N. Fabrellas^{1,2,3,4}, I. Graupera^{1,2,3}, E. Solà^{1,2,3} y P. Ginès^{1,2,3}

¹Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona.

²Institut d'Investigacions Biomèdiques Agust Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ⁴Escola Universitària d'Infermeria, Universitat de Barcelona.

Introducción: La definición de ACLF valora la función renal mediante un valor fijo de creatinina, pero no utiliza los criterios de AKI que son considerados el método de elección para definir la insuficiencia renal. Por este motivo, la relación entre insuficiencia renal definida según los criterios AKI y el ACLF se desconoce.

Objetivos: Investigar las características del AKI en pacientes con y sin ACLF y la relación con el pronóstico.

Métodos: Análisis prospectivo de 639 ingresos consecutivos en 518 pacientes con cirrosis descompensada, clasificados en 4 grupos: 1) NoAKI-NoACLF (265); 2) NoAKI-ACLF (18); 3) AKI-NoACLF (142); 4) AKI-ACLF (214). Se analizaron variables clínicas, analíticas y biomarcadores renales (NGAL, IL-18 y albúmina).

Resultados: La prevalencia de AKI fue del 56% y la de ACLF del 36%. El estadio AKI-1A fue más frecuente en el grupo AKI-NoACLF respecto al grupo AKI-ACLF (53% vs 12%, $p < 0,001$), mientras que el estadio AKI-3 fue más frecuente en el grupo AKI-ACLF (16% vs 1%, $p < 0,001$). En cuanto a la causa del AKI, la necrosis tubular aguda fue más frecuente en pacientes con AKI-ACLF respecto al grupo AKI-NoACLF (13% vs 0%, $p < 0,001$). Contrariamente, el síndrome hepatorenal fue más frecuente en pacientes con AKI-NoACLF (32% vs 25%, $p < 0,001$). La resolución de la AKI se observó en el 89% de los casos en el grupo AKI-NoACLF en comparación con el 54% en el grupo AKI-ACLF ($p < 0,001$). Por otra parte, la progresión del AKI fue más frecuente en el grupo AKI-ACLF (28% vs 4%, $p < 0,001$). La mortalidad de los grupos AKI-ACLF y AKI-NoACLF fue marcadamente diferente, tanto al final de la hospitalización (38% vs 4%, $p < 0,001$) como a los 3 meses (49% vs 14%, $p < 0,001$). Los niveles de biomarcadores renales, sobre todo NGAL urinario, tuvo relación con el pronóstico. En el análisis multivariado, la existencia de ACLF y el NGAL fueron factores predictivos independientes de mortalidad a los 3 meses.

Conclusiones: Las características y el pronóstico del AKI dependen en gran medida de la presencia de ACLF. El AKI asociado al ACLF tiene mal pronóstico en relación a la recuperación de la función renal. La presencia de ACLF y los niveles de NGAL son factores predictivos independientes de mortalidad.

Este estudio está financiado por el proyecto FIS PI16/00043 y el proyecto europeo H20/20 731875 (LIVERHOPE).

INTERPLAY BETWEEN DRUG PROPERTIES AND HOST FACTORS INFLUENCE DRUG-INDUCED LIVER INJURY OUTCOME

A. González-Jiménez¹, M. Robles-Díaz¹, C. Parra-Martínez¹, L. Sanz-Villanueva¹, I. Medina-Cáliz¹, J. Sanabria-Cabrera^{1,2}, A. Cueto-Sánchez¹, J. Gasca¹, R. Sanjuán-Jiménez¹, E. Martínez-Gómez¹, M. Chen³, C. Stephens¹, M.I. Lucena^{1,2} and R.J. Andrade^{1,2}

¹UGC de Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBEREhd, Málaga. ²UICEC Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Plataforma SCReN (Spanish Clinical Research Network), Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ³Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research, US Food and Drug Administration, Jefferson, AR, USA.

Introduction: Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) can be serious and evolve to death or liver transplant (D/TX). Factors involved in causing a severe outcome in DILI are unknown, but we have previously identified a potential protective effect of dyslipidemia in acute liver failure (Robles-Díaz, Gastroenterology 2014). In this study we aimed to determine potential modulators in severe DILI by analyzing drug properties and host factors using a large Spanish DILI cohort.

Methods: A total of 902 DILI cases, including 89 with coagulopathy (INR ≥ 1.5 or PT $\leq 45\%$) as a surrogate marker for serious outcome, were analysed. The latter group was further subclassified according to outcome, D/TX or no D/TX. Drug properties and host factors were compared between the two coagulopathy groups and the non-coagulopathy group.

Results: Of the 89 coagulopathy DILI cases 29 (33%) had a D/TX outcome 1-154 days after DILI detection. The D/TX cases were predominantly females (65% vs 47%) with hepatocellular type of injury (96% vs 76%) compared to the no D/TX cases. With regards to concomitant medications, anti-infectives were more frequent in the coagulopathy group (15% vs 7.7%, $p = 0.027$), while the opposite was detected for statins (1.1% vs 6.8%, $p = 0.046$). However, no significant differences were detected between D/TX and no D/TX cases (anti-infectives: 10% vs 17%; statins: 0% vs 1.7%). Considering pre-existing conditions, dyslipidemia did not differ between cases with and without coagulopathy (2.2% vs 5.5%). However none of the D/TX patients suffered from dyslipidemia, while 3.3% of the no D/TX patients were diagnosed with this condition. In addition, the D/TX cases included a higher prevalence of patients with previous history of allergies than the no D/TX group (43% vs 13%, $p = 0.003$, OR = 5.8). In terms of drug properties, no differences were detected when comparing causative drugs, but the D/TX cases had a lower proportion of patients with potential BSEP inhibiting concomitant drugs (10% vs 38%, $p = 0.0039$, OR = 0.2) than the no D/TX cases.

Conclusions: This study strengthens the idea that concomitant statin treatments may have a beneficial effect on DILI outcome, while anti-infective co-medications appear to increase risk of severe DILI. In addition, patients with allergies seem to have increased risk of a severe outcome, whereas concomitant use of drugs with BSEP inhibitory potential seems to protect against a worse outcome.

Funding: AEMPS, FIS PI15/01440, CIBEREhd-ISCIIL.