



Gastroenterología y Hepatología

Publicación oficial de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, Asociación Española de Gastroenterología y Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

Volumen 44, Especial Congreso 2, Junio 2021

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021



Incluida en: Science Citation Index Expanded, MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Médico Español (IME) y SCOPUS.

www.elsevier.es/gastroenterologia

ISSN: 0210-5705

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

JUNTA DIRECTIVA DE LA AEEH

<i>Presidente:</i>	Dr. Raúl Andrade Bellido
<i>Vicepresidente:</i>	Dr. José Luis Calleja
<i>Secretario científico:</i>	Dr. Juan Turnes Vázquez
<i>Vicesecretaria:</i>	Dra. Sabela Lens
<i>Tesorera:</i>	Dra. Inmaculada Fernández
<i>Vocales:</i>	Dr. Jesús Bañales
	Dra. Virginia Hernández Gea
	Dra. Beatriz Mínguez
	Dr. José María Moreno
	Dra. Ángela Puente

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH

Dr. Javier Ampuero
Dra. Isabel Campos
Dr. Álvaro Díaz
Dra. Elena Gómez
Dra. Mercedes Iñarrairaegui
Dra. María Londoño
Dra. Zoe Mariño
Dra. María Jesus Perugorria
Dra. María Reig
Dra. Mar Riveiro
Dr. Miguel Angel Rodríguez
Dr. Pau Sancho
Dra. Macarena Simón-Talero
Dr. Luis Téllez
Dra. María Trapero
Dra. Meritxell Ventura

GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

SUMARIO

Volumen 44, Especial Congreso 2, Junio 2021

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

Comunicaciones orales

Sesión General N.º 1
1

Sesión General N.º 2
6

Sesión General N.º 3
11

Sesión General N.º 4
16

Sesión General N.º 5
21

Sesión General N.º 6
26

Pósteres

Cáncer de hígado "Básica"
32

Cáncer de hígado "Clínica"
36

Complicaciones de la cirrosis "Básica"
43

Complicaciones de la cirrosis "Clínica"
46

Complicaciones de la cirrosis "Clínica"
48

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología
y DILI "Básica"
52

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología
y DILI "Clínica"
53

Hepatitis virales "Básica"
57

Hepatitis virales "Clínica"

63

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Básica"

88

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Clínica"

91

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Clínica"

94

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Clínica"

100

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Clínica"

108

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Básica"

109

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Básica"

110

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Clínica"

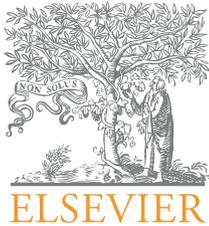
110

Trasplante hepático "Clínica"

113

Índice de autores

119



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

Sesión General 1

Moderadores:

Luis Téllez (Madrid)

Jordi Gracia (Barcelona)

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

DEGENERACIÓN ESPUMOSA ALCOHÓLICA: UNA ENTIDAD CLÍNICA SINGULAR QUE IMITA LA HEPATITIS ALCOHÓLICA. VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE TRIGLICÉRIDOS

J. Gratacós-Ginès¹, E. Avitabile², M. Pérez^{1,2}, A. Díaz^{2,3,4}, M. Cervera^{1,2}, M. Carol², Ana-B. Rubio², N. Fabrellas^{2,4}, O. Bassegoda¹, L. Napoleone^{1,2}, A. Ma², A. Juanola^{1,2}, I. Graupera^{1,2,4}, E. Pose^{1,2,4} y P. Ginès^{1,2,4}

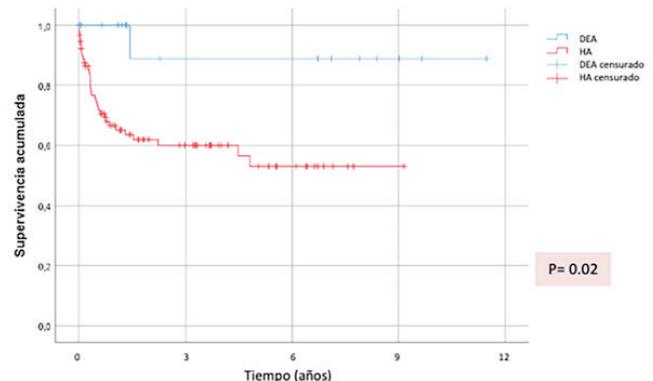
¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España.

²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, España. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La degeneración espumosa alcohólica (DEA) tiene una presentación similar a la hepatitis alcohólica (HA) pero un patrón histológico específico y un pronóstico muy diferente. Desde su descripción solo se han reportado casos aislados o series cortas. El objetivo del estudio fue evaluar su prevalencia, historia natural, pronóstico y diferencias con la HA.

Métodos: Estudio retrospectivo que revisó todos los casos con sospecha de HA desde 2010 en el Hospital Clínic de Barcelona. En las biopsias hepáticas se buscaron criterios de HA o DEA. Los pacientes se caracterizaron a nivel clínico, histológico y pronóstico. Los pacientes con DEA se compararon con un grupo de 90 pacientes con HA.

Resultados: De los 271 casos con sospecha de HA, en 201 (74%) se realizó biopsia. De estos, 164 (82%) cumplieron criterios histológicos de HA, 20 (10%) tenían DEA y 15 (8%) otros hallazgos. Trece pacientes con DEA tenían hipertensión portal, 5 ascitis y el MELD medio al diagnóstico fue de 17 (11-20). La proporción de pacientes que cumplieron los criterios del NIAAA para HA fue similar en ambos grupos (59 vs 63%, $p = ns$). Los pacientes con DEA presentaron niveles más altos de transaminasas, colesterol y triglicéridos. El valor medio de triglicéridos fue de 162 mg/dL y presentaron una AUROC de 0,88 (0,80-0,96) para diferenciar DEA y HA. Todos los pacientes con DEA presentaron mejoría rápida y espontánea, con un MELD medio de 9 (8-11) al alta. A largo plazo, 1 (5%) paciente con DEA murió, comparado con 34 (38%) con HA ($p = 0,02$).



Conclusiones: La DEA suele ser diagnosticada erróneamente como HA si no se realiza biopsia. En nuestro estudio, uno de cada 10 casos de sospecha de HA resultó ser DEA. Los criterios del NIAAA para el diagnóstico de HA no son útiles para diferenciar la DEA de la HA. El diagnóstico diferencial es relevante porque el pronóstico de la DEA es mucho mejor. Niveles elevados de triglicéridos deben hacer sospechar una DEA y realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico.

Cáncer de hígado “Clínica”

PRONÓSTICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON OTROS TUMORES PRIMARIOS ASOCIADOS

M. Celada-Sendino¹, A. Castaño-García¹, P. Flórez-Díez¹, Á. Gejo¹, L. Carballo-Folgozo¹, C. Álvarez-Navascués¹, V. Cadahía¹, M.L. González-Diéguez¹, M. Rodríguez^{1,2} y M. Varela^{1,2}

¹Unidad de Hepatología, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.
²Universidad de Oviedo, España.

Introducción: Las características clínicas de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) y otras neoplasias primarias (NP) siguen siendo poco conocidas. Se ha descrito que el diagnóstico de otra NP distinta al CHC no afecta a la supervivencia de este tipo de pacientes (Bian et al. *Dig Dis Sci.* 2020;65(7):2140-7). El objetivo es el análisis de las características clínicas y pronóstico de los pacientes con CHC y otra NP.

Métodos: Estudio unicéntrico de cohortes descriptivo con todos los CHC registrados consecutivamente entre 1/jun/2015 y 28/feb/2021 en nuestro centro. Analizamos las características basales y los eventos evolutivos. La supervivencia fue censurada a 15 marzo de 2021 o fecha de trasplante, y clasificamos a los pacientes en 3 grupos: grupo A, NP en respuesta completa previa al diagnóstico del CHC; grupo B, NP activa o diagnóstico a la vez que el CHC; grupo C, NP diagnosticada durante el seguimiento del CHC.

Resultados: Se registraron 717 pacientes, el 86% fueron varones, edad mediana 67 años, etiología más frecuente alcohol (40,6%) seguida de VHC (26,4%). Según el estadio BCLC al debut, la distribución de pacientes fue BCLC-0 6,7%, BCLC-A 44,6%, BCLC-B 19,4%, BCLC-C 21,5% y BCLC-D 6,7%. El 22% presentó invasión vascular y el 8% enfermedad extrahepática. Del total de 717 pacientes con CHC, 111 presentaban 1 NP y 18 tenían ≥ 2 NP. El 55% de los pacientes pertenecían al grupo A, el 39% al grupo B y el 6% al grupo C. La NP más frecuente fue de origen pulmonar 18%, seguido de CCR 16% y vejiga 15%. La prevalencia de NP fue similar en ambos sexos ($p = 0,296$). La presencia de NP se asoció con consumo de alcohol [84,5% vs 15,5% ($p = 0,005$)], antecedentes de hábito tabáquico [74,7% vs 25,3% ($p = 0,017$)], CHC sin cirrosis subyacente [15,5% vs 5,8% ($p = 0,001$)]. En cambio la etiología viral se asoció con un menor riesgo de NP [18,6% vs 81,4% ($p = 0,001$)]. La presencia de NP no se asoció a una tasa diferente de diagnóstico en el programa de vigilancia para la detección precoz de CHC ($p = 0,914$) ni en la distribución inicial por estadios BCLC ($p = 0,082$). Tampoco hubo diferencias de supervivencia entre los pacientes con CHC con/sin NP ($p = 0,865$); ni dentro de los pacientes con NP entre los tres grupos considerados, con una mediana de supervivencia de 24 meses en el grupo A, 17 meses en el grupo B y 13 meses en el grupo C ($p = 0,914$).

Conclusiones: El 18% de los pacientes con carcinoma hepatocelular en nuestro medio presentan otra neoplasia primaria extrahepática. Los pacientes con CHC sin cirrosis y aquellos con cirrosis de etiología alcohol tienen mayor riesgo de presentar otra neoplasia primaria asociada, siendo el consumo de alcohol y el hábito tabáquico los factores de riesgo asociados. Sin embargo, el hecho de tener otra NP asociada no contribuyó de manera significativa a una peor supervivencia en los pacientes con CHC.

Hepatitis virales “Básica”

DEPLECIÓN SELECTIVA DE LAS CÉLULAS ESPECÍFICAS CONTRA EL HBSAG EN UNA COHORTE PEDIÁTRICA CON INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS B

S. Lens^{1,2}, I. Heiberg³, T. Nordmann Winter³, A. Jeffery-Smith², N. Novikov⁴, S. Fletcher⁴, B. Høgh³, A.R. Burton² y M. Maini²

¹Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd. ²Universidad de Barcelona, España. ³Division of Infection and Immunity, UCL, London, Reino Unido. ⁴Department of Paediatrics, Hvidovre Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. ⁴Gilead Sciences, España.

Introducción y objetivos: La exposición al virus de la hepatitis B (VHB) al nacimiento o en la infancia se asocia con una alta tasa de cronicidad, no obstante, la información acerca de los mecanismos inmunológicos asociados es escasa. Recientemente se ha constatado la contribución de las células B en el control del VHB. De hecho, en adultos VHB, las células B específicas contra el HBSAg presentan alteraciones fenotípicas y funcionales. Nuestro objetivo es caracterizar la respuesta humoral global y específica contra el VHB así como la contribución de las células *T helper foliculares* (Tfh) circulantes en niños con VHB crónica.

Métodos: Mediante citometría de flujo se caracterizó la composición y el fenotipo de las células B específicas contra los antígenos de superficie (HBsAg) y core (HbcAg) circulantes mediante *bait*s (cebos) marcados con fluorocromos, de las células B globales y de Tfh en una cohorte de niños VHB+ ($n = 25$; rango edad 5-17 años), en comparación con niños no infectados VHB- ($n = 24$) y adultos VHB+ emparejados por fase de la enfermedad ($n = 35$).

Resultados: En comparación con adultos VHB+, los niños presentaban menor frecuencia de células B específicas contra el HBsAg. Por el contrario, las células B específicas contra el HbcAg fueron detectables a frecuencias más altas y comparables en niños y adultos. Estos datos sugieren una depleción selectiva de las células B específicas contra el HBsAg en niños con VHB, independientemente de la fase de la enfermedad, los niveles de ADN-VHB o del HBeAg. Además, las células B específicas contra el HBsAg en niños VHB+ presentaban una mayor proporción del subtipo celular con fenotipo de memoria atípico (atMBC: CD21-CD27-) el cual se ha asociado a la disfunción de estas células en adultos VHB+. A nivel global, las células B de los niños VHB+ también estaban enriquecidas con el fenotipo atMBC comparado con adultos VHB+ o con niños VHB-. En comparación con las células de memoria clásicas, las atMBC presentaban mayor expresión de los marcadores de inhibición (CD22, PD-1) así como menor expresión de moléculas de migración y activación (CXCR5, CD80, CD40). Además de estos defectos, postulamos que las células B específicas contra el HBsAg recibían una ayuda inadecuada de las células T. De hecho, a pesar de detectar frecuencias de Tfh similares entre los grupos, los Tfh de niños VHB+ presentaban menor expresión de CD40L, una molécula clave para establecer interacciones entre células B y T.

Conclusiones: Los niños VHB presentan una disminución profunda y selectiva de las células B específicas contra el HBsAg en comparación con los adultos. Además, estas células tienen un fenotipo disfuncional y presentan interacciones celulares T-B defectuosas. Estos hallazgos son consistentes con la baja tasa de seroconversión anti-HBs en niños y apuntan al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

DÉFICIT DE ACIL-COA OXIDASA 2 (ACOX2) COMO POTENCIAL CAUSA DE HIPERTRANSAMINASEMIA NO FILIADA

M.J. Monte^{1,2}, M. Alonso-Peña^{1,3}, R. Espinosa-Escudero¹, E. Herráez^{1,2}, Ó. Briz^{1,2}, M.L. Cagigal³, A. Ortega-Alonso⁴, C. Fernández Rodríguez⁵, L. Bujanda^{2,6}, M. Calvo Sánchez⁷, D. D'Avola⁸, J.M. González-Santiago^{1,9}, R.J. Andrade^{2,4}, F. Lammert¹⁰, J. Crespo^{2,3}, Á. Díaz-González³, J. Juampérez¹¹, J. Prieto^{2,8} y J.J.G. Marín^{1,2}

¹Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, Salamanca, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red para el estudio de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España. ³Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁴Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ⁵Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. ⁶Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), España. ⁷Hospital General de Segovia, Segovia, España. ⁸Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁹Hospital Clínico Universitario de Salamanca, España. ¹⁰Saarland University Medical Center, Homburg, Alemania. ¹¹Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La enzima peroxisomal Acil-CoA oxidasa 2 (ACOX2) participa en el acortamiento de la cadena lateral de los ácidos biliares (AB). Recientemente, en un paciente con hipertransaminasemia (HT) persistente no filiada, hemos descrito una mutación en ACOX2 (c.673C> T, p.R225W) que en homocigosis causa acumulación de ácido trihidroxicolestanoico (THCA) y otros AB inmaduros (AB-C27), y disminución de AB normales (AB-C24).

Objetivos: Dilucidar si el caso descrito de HT asociada a déficit de ACOX2 (HADA) es un hallazgo puntual o si esta alteración metabólica puede estar implicada en otros casos de HT idiopática, caracterizar los mecanismos fisiopatológicos e identificar otras variantes de ACOX2 que puedan ser responsables de HADA.

Métodos: El perfil sérico de AB se determinó por HPLC-MS/MS. El análisis genético de ACOX2 se realizó mediante secuenciación de exones. En células hepáticas HuH7 expuestas a THCA, se determinó la viabilidad por MTT, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) por citometría de flujo y el estrés de retículo endoplásmico (RE) midiendo los niveles de GRP78 y CHOP (RT-qPCR y Western Blot) y la relación XBP1-S/XBP1-U (RT-qPCR). Utilizando la base de datos 1000-Genomas y los algoritmos SIFT y Polyphen se seleccionaron 15 variantes de ACOX2 en base a su frecuencia poblacional y potencial repercusión funcional. Estas fueron generadas por mutagénesis dirigida y expresadas en células HuH7 para determinar por HPLC-MS/MS su capacidad para metabolizar THCA.

Resultados: El análisis del plasma de 35 individuos con sospecha de HADA (27 pacientes de 9 hospitales y 8 familiares) ha permitido identificar 5 individuos con déficit de AB-C24 (1/3 de los AB totales) y acumulación de AB-C27 (2/3). En individuos con un fenotipo confirmado de HADA, el análisis genético reveló la presencia de la mutación p.R225W en homocigosis en 1 paciente y 2 familiares en primer grado; mientras que otros 2 pacientes, sin relación familiar, eran portadores, en heterocigosis y en alelos diferentes, de dos mutaciones: p.R225W y c.del456-459. El análisis inmunohistoquímico mostró un déficit de la proteína ACOX2 en el hígado de los 3 pacientes. En ellos el tratamiento con ácido ursodesoxicólico normalizó la transaminasemia. El cultivo de células HuH7 con THCA causó una disminución de su viabilidad y un incremento en la producción de ROS y de los marcadores de estrés de RE. El efecto tó-

xico del THCA fue mayor que el de AB-C24 hidrofóbicos (quenodesoxicólico y desoxicólico). El análisis funcional *in vitro* de 15 variantes de ACOX2 reveló la potencialidad de 6 de ellas para causar HADA.

Conclusiones: El déficit de ACOX2 puede ser un trastorno relativamente frecuente del metabolismo de los AB y estar implicado en la etiología de algunos casos de HT no filiada, así como favorecer una situación de fragilidad hepática aumentada que agrave la lesión hepatocelular provocada por otras noxas, debido al estrés oxidativo y de RE inducidos por la acumulación de AB-C27.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

EL PERFIL TRANSCRIPTÓMICO DEL ENDOTELIO SINUSOIDAL HEPÁTICO DESCRIBE UNA FIRMA SECRETORA ESPECÍFICA DE CADA ETAPA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

A. Fernández-Iglesias¹, N. Manicardi¹, L. Abad-Jordà¹, F. Royo², M. Ortega-Ribera¹, A.M. Alcocer-Cid¹, F. Elortza², A. Hessheimer³, C. Fondevila³, J.J. Lozano⁴, J.C. García-Pagán³, J. Bosch¹, F.J. Cubero⁵, A. Albillos⁶, J. Vaquero⁷, J.M. Falcón² y J. Gracia-Sancho¹

¹Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. ²CICbioGUNE, CIBEREHD, Derio, España. ³Hospital Clínic de Barcelona, CIBEREHD, Barcelona, España. ⁴CIBEREHD, España. ⁵Universidad Complutense de Madrid, CIBEREHD, Madrid, España. ⁶Hospital Ramón y Cajal, CIBEREHD, Madrid, España. ⁷Hospital Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid, España.

Introducción: El mal pronóstico de la enfermedad hepática crónica (CLD) crea la necesidad de investigar los mecanismos que explican la progresión de la enfermedad, revelando así dianas terapéuticas antes del desarrollo de complicaciones asociadas como la hipertensión portal. Considerando el papel clave del endotelio sinusoidal hepático en la CLD avanzada o cirrosis, el objetivo del presente estudio se centró en caracterizar la progresión de esta enfermedad desde una perspectiva holística endotelial.

Métodos: La secuenciación de ARN (RNAseq) se utilizó para definir el transcriptoma de células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSECs) aisladas de: a) tres modelos preclínicos de CLD avanzada (inhalación de CCl₄, administración de tioacetamida [TAA], o ligadura del conducto biliar común [cBDL]), b) durante la progresión de la CLD (daño agudo, fibrosis moderada y cirrosis), y c) de tejido hepático humano cirrótico (etiología etoh). Los resultados fueron comparados a sus correspondientes LSECs sanas. Además, en cada etapa de la enfermedad se analizaron los efectos del secretoma de las LSECs en células vecinas del sinusoides hepático, y se caracterizó el proteoma de las vesículas extracelulares (EVs) derivadas de las LSECs.

Resultados: La cirrosis se asoció con modificaciones profundas en el transcriptoma de las LSECs, con 801 genes comúnmente desregulados en las LSEC cirróticas de los tres modelos experimentales. Un análisis de enriquecimiento de vías de señalización demostró que entre los genes comúnmente desregulados predominaban aquellos relacionados con procesos de comunicación celular y biogénesis de EVs. Estos resultados se validaron en LSECs cirróticas humanas, así como en las diferentes etapas durante la progresión de la cirrosis. Experimentos *in vitro* de comunicación paracrina entre LSECs aisladas durante la progresión de la enfermedad y otros tipos celulares hepáticos sanos desvelaron que las EVs endoteliales tenían un potente efecto paracrino durante la cirrosis. Finalmente, el análisis proteómico de las EVs endoteliales

les definió una firma específica para cada etapa de la enfermedad, revelando la sobreexpresión de tropomiosina-1 como un importante factor angiocrino. Experimentos prueba de concepto in vitro usando células estrelladas cirróticas primarias demostraron que tropomiosina-1 recombinante ejercía efectos desactivadores.

Conclusiones: La caracterización completa del transcriptoma y secretoma de las LSECs durante la progresión de la cirrosis definió los procesos moleculares involucrados en la maquinaria secretora celular como los principales descriptores del endotelio hepático disfuncional. Los datos de este estudio proporcionan la base para el descubrimiento de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas para pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada.

Trasplante hepático “Clínica”

COMPLICACIONES POSQUIRÚRGICAS Y SUPERVIVENCIA A CORTO PLAZO EN PACIENTES OBESOS RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

S. Fernández Prada¹, J. Tejedor-Tejada¹, L.J. Casamayor¹, V. Mauriz Barreiro², A. Helal³, C. Alonso-Martin¹, C. Almohalla-Álvarez¹ y F. García-Pajares¹

¹Unidad de Trasplante hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España. ³Hepatology and Gastroenterology Department, National Liver Institute, Menoufia University, Egipto.

Introducción y objetivos: La obesidad representa un problema creciente de salud pública. Esta es considerada un factor de riesgo mayor para el desarrollo de complicaciones quirúrgicas. Sin embargo, su impacto en el trasplante hepático (TOH) no está claro. El objetivo de nuestro estudio consiste en evaluar el impacto de la obesidad en la morbimortalidad precoz y a corto plazo post-TOH.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo que analiza los resultados a corto plazo en pacientes sometidos a TOH entre 2001 y 2019 según su índice de masa corporal (IMC). Los receptores fueron estratificados en 2 categorías: obesidad (> 30 kg/m²) y grupo control (< 30 kg/m²). Se recogieron variables demográficas, clínicas y quirúrgicas. Se analizaron la tasa de complicaciones post-quirúrgicas, la función del injerto y mortalidad precoz (30 días) y a corto plazo (1 año). Se comparó la supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron 1.073 pacientes TOH (301 excluidos) con una mediana de edad de 55 años (RIC 48,2-61,3). La mediana de índice de comorbilidad de Charlson fue 2 (RIC 2-3) y tiempo en lista de espera para TOH fue 76 días (RIC 31-160). La media de ingreso en UCI y estancia hospitalaria fue 8,1 (15,2) y 29,9 (29,8) días, respectivamente. Un total de 321 (29,9%) pacientes presentaban obesidad pre-TOH frente a 752 (70,1%). La tasa de complicaciones post-TOH estratificado por IMC se resume en la tabla. Los receptores obesos presentaron un mayor tasa de complicaciones postrasplante vasculares (RR 1,55, IC95% 1,10-2,18. p = 0,012) y biliares (RR 1,65, IC95% 1,24-2,20. p = 0,001). En el análisis de supervivencia a 30 días (p = 0,901) y 1 año post-TOH (p = 0,279) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Complicación post-TOH	Total 1073	Grupo control IMC <30 kg/m ² N= 752	Grupo obesidad pre-TOH IMC >30 kg/m ² N= 321	RR, Intervalo de confianza 95%, Valor P
Complicaciones vasculares, N (%)	171 (15,9%)	106 (14,1%)	65 (20,2%)	RR 1,55, IC 95% 1,10 - 2,18. P= 0,012
Complicaciones biliares, N (%)	279 (25,8%)	173 (23%)	106 (33%)	RR 1,65, IC 95% 1,24 - 2,20. P= 0,001
Complicaciones infecciosas, N (%)	270 (25,2%)	178 (23,7%)	92 (28,7%)	RR 1,28, IC 95% 0,96 - 1,74. P= 0,085
Hemorragias, N (%)	117 (10,9%)	79 (10,5%)	38 (11,8%)	RR 1,15, IC 95% 0,76 - 1,73. P= 0,349
Daño isquémico post-reperfusion, N (%)	152 (14,2%)	119 (11,7%)	47 (14,6%)	RR 1,19, IC 95% 0,89 - 1,59. P= 0,355
Distinción primaria del injerto, N (%)	71 (6,6%)	50 (6,5%)	21 (6,5%)	RR 1,01, IC 95% 0,69 - 1,46. P= 0,986
Rechazo agudo, N (%)	121 (11,3%)	85 (11,2%)	36 (11,3%)	RR 1,01, IC 95% 0,75 - 1,34. P= 0,982
Re-TOH, N (%)	58 (5,4%)	44 (5,9%)	14 (4,4%)	RR 0,74, IC 95% 0,39 - 1,36. P= 0,192

IMC, índice de masa corporal; TOH, trasplante hepático; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza.

Tabla 1. Tasa de complicaciones post-TOH estratificado por el índice de masa corporal.

Conclusiones: Los obesidad pre-TOH supone un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones vasculares y biliares inmediatas post-TOH sin repercusión sobre la supervivencia a corto plazo.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

ASOCIACIÓN DE LAS ESCALAS DE DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EGHNA) CON LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

D. Martínez-Urbistondo¹, R. San-Cristóbal², P. Villares¹, M.Á. Martínez-González^{3,4,5}, J. Salas-Salvadó^{3,6,7}, D. Corella^{3,8}, O. Castañer^{3,9}, J.A. Martínez^{2,3,10}, A.M. Alonso-Gómez^{3,11}, J. Wärnberg^{3,12}, J. Vioque^{3,114}, D. Romaguera^{3,15}, J. López-Miranda^{3,16}, R. Estruch^{3,17}, F.J. Tinahones^{3,18}, J. Lapetra^{3,19}, Ll. Serra-Majem^{3,20}, A. Bueno-Cavanillas^{13,21}, J.A. Tur^{2,21,35}, V. Martín Sánchez^{21,33}, X. Pintó^{3,24}, J.J. Gaforio^{13,25}, P. Matia-Martin²⁶, J. Vidal^{27,28}, C. Vázquez^{3,29}, E. Ros^{2,38}, J.M. Ordovás^{30,31} y L. Daimiel³⁰

¹Internal Medicine Department, Hospital HM Sanchinarro, HM Hospitales, España. ²Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA - Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM+CSIC, Spanish National Research Council, Madrid, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España. ⁴University of Navarra, Department of Preventive Medicine and Public Health, IdiSNA, Pamplona, España. ⁵Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, EEUU. ⁶Universitat Rovira i Virgili, Department of Biochemistry and Biotechnology, Human Nutrition Unit, Reus, España. ⁷Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus, España. ⁸Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, España. ⁹Cardiovascular Risk and Nutrition Research Group (CARIN), Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, España. ¹⁰Department of Nutrition, Food Sciences and Physiology, University of Navarra, Pamplona, España. ¹¹Bioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba University Hospital, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, España. ¹²Department of Nursing, School of Health Sciences, University of Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España. ¹³Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ¹⁴Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-UMH), Alicante, España. ¹⁵Research Group on Nutritional Epidemiology & Cardiovascular

Physiopathology (NUTRECOR), Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), University Hospital Son Espases (HUSE), Palma de Mallorca, España. ¹⁶Lipids and Atherosclerosis Unit, Department of Internal Medicine, Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Reina Sofia University Hospital, University of Cordoba, Córdoba, España. ¹⁷Department of Internal Medicine, IDIBAPS, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, España. ¹⁸Department of Endocrinology, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Virgen de la Victoria Hospital, University of Málaga, Málaga, España. ¹⁹Department of Family Medicine, Research Unit, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, España. ²⁰Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), University of Las Palmas de Gran Canaria, Preventive Medicine Service, Centro Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Canarian Health Service, Las Palmas, España. ²¹Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, España. ²²Research Group on Community Nutrition & Oxidative Stress, University of Balearic Islands, Palma de Mallorca, España. ²³Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León, León, España. ²⁴Lipids and Vascular Risk Unit, Internal Medicine, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ²⁵Departamento de Ciencias de la Salud, Centro de Estudios Avanzados en Olivar y Aceites de Oliva, Universidad de Jaén, Jaén, España. ²⁶Department of Endocrinology and Nutrition, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España. ²⁷Biomedical Research Centre for Diabetes and Metabolic Diseases Network (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España. ²⁸Endocrinology and Nutrition Service, IDIBAPS, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, España. ²⁹Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. ³⁰Nutritional Genomics and Epigenomics Group, Precision Nutrition and Obesity Program. IMDEA Food, CEI UAM + CSIC, Madrid, España. ³¹Nutrition and Genomics Laboratory, JM_USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, Massachusetts, EEUU.

Objetivos: Determinar la asociación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EGHNA) y la calidad de vida (QoL) de pacientes con síndrome metabólico y caracterizar la influencia de la interacción entre estilo de vida y marcadores validados de estado hepático para EGHNA en la predicción de QoL.

Métodos: Esta investigación se centró en datos de la cohorte Predimed-Plus, que es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, realizado en hombres (55-75 años) y mujeres (60-75 años), con un índice de masa corporal ≥ 27 y < 40 kg/m² y síndrome metabólico, utilizando los datos basales demográficos y antropométricos, de actividad física (METS) y adherencia a la dieta mediterránea (p17) y los valores del Fatty Liver Index (FLI) y Hepatic Steatosis Index (HSI). El índice ajustado de calidad de vida física en la poblacional española (PCS) se computó a partir del cuestionario de QoL SF-36. Las distintas escalas hepáticas ajustados por edad, sexo, IMC y cantidad de ingesta calórica y se analizaron a través de los cuartiles de calidad de vida según PCS. Posteriormente, se dividieron por la mediana de PCS para evaluar la influencia de la variable compuesta por la adherencia al patrón de dieta mediterráneo y el nivel de ejercicio categorizada en 4 subgrupos según su adherencia a la dieta mediterránea (alta/baja) y la actividad física (alta/baja).

Resultados: Un total de 5.021 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en PREDIMED-Plus y fueron seleccionados para análisis con una edad media de 65,1 años, con un 48% de mujeres, un IMC medio de 32,5 kg/m² y una cantidad total de ingesta diaria de 2.352 Kcal. La media de HSI para cada cuartil de calidad de vida así: Q1 44,42 (5,37), Q2 43,90 (5,72), Q3 42,63 (4,77) y Q4 42,18 (6,86) cuya comparación entre grupos ajustada por edad, sexo, nodo de reclutamiento, energía total consumida e IMC fue significativa ($p < 0,001$). La media de FLI para cada cuartil de calidad de vida se distribuyó: Q1 79,31 (17,09), Q2 78,89 (17,11), Q3 76,22 (16,75) y Q4 75,05 (16,83) en el modelo ajustado ($p < 0,001$). La evaluación de las diferencias en el FLI y HSI entre los grupos de adherencia a un estilo de vida saludable, evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el FLI, la adherencia al patrón mediterráneo y la actividad física tanto en pacientes por encima como por debajo de la mediana de calidad de vida ($p < 0,01$), mientras que el HSI mostró diferencias significativas en adherencia a dieta y ejercicio en pacientes por debajo de la mediana de QoL y solo para la dieta en aquellos por encima de la mediana ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los índices de esteatosis hepática FLI y HSI están asociados a la calidad de vida física y a la adherencia a patrones saludables de ejercicio y dieta por lo que ambas escalas podrían ser herramientas interesantes para la monitorización e intervención sobre el estilo de vida de los pacientes con EGHNA.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

Sesión General 2

Moderadoras:

Zoe Mariño (Barcelona)

Maite García (Pamplona)

Hepatitis virales “Clínica”

EL TRATAMIENTO CON TENOFOVIR REDUCE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD COVID-19 EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B

B. Mateos Muñoz¹, M. Buti², I. Fernández Vázquez³, M. Hernández Conde⁴, V. Bernal Monterde⁵, F. Díaz Fontenla⁶, R.M. Morillas Cunill⁷, M.L. García Buey⁸, E. Badía⁹, M. Miquel Planas¹⁰, A. Amador Navarrete¹¹, S. Rodríguez Tajés¹², L. Ramos Merino¹³, A. Madejón¹⁴, M. García Retortillo¹⁵, J.I. Arenas Ruiz Tapiador¹⁶, J. Cabezas¹⁷, J. González Santiago¹⁸, C. Fernández Rodríguez¹⁹, P. Cordero²⁰, M. Diago²¹, A. Mancebo Martínez²², A. Pardo Balteiro²³, M. Rodríguez²⁴, E. Hoyas Pablos²⁵, J. Moreno Palomares²⁶, J. Turnes Vázquez²⁷, M.Á. Simón Marco²⁸, C. Marcos², J.L. Calleja⁴, R. Bañares⁶, S. Lens¹², J. Crespo¹⁷, M. Romero Gómez²⁹, E. Rodríguez de Santiago¹, S. Moreno¹ y A. Albillos Martínez¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ²Departamento de Hepatología, Hospital Universitario Vall d’Hebron, CIBERehd, Barcelona, España. ³Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ⁵Servicio de Gastroenterología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. ⁶Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁷Unidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, IGTP, CIBERehd, Badalona, España. ⁸Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario La Princesa Hospital, Madrid, España. ⁹Servicio de Gastroenterología, Hospital de Burgos, Burgos, España. ¹⁰Servicio de Gastroenterología, Hospital Parc Taulí, CIBERehd, Sabadell, España. ¹¹Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de

Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, España. ¹²Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Ciberehd, Barcelona, España. ¹³Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital La Coruña, La Coruña, España. ¹⁴Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ¹⁵Servicio de Gastroenterología, Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁶Servicio de Gastroenterología, Hospital de Donostia, Donostia, España. ¹⁷Servicio de Gastroenterología, IDIVAL-Instituto de Investigación Valdecilla, Santander, España. Hospital Universitario de Valdecilla Hospital, Santander, España. ¹⁸Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España. ¹⁹Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón, España. ²⁰Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ²¹Servicio de Gastroenterología, Hospital General de Valencia, Valencia, España. ²²Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España. ²³Servicio de Gastroenterología, Hospital Joan XXIII, Tarragona, España. ²⁴Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²⁵Servicio de Gastroenterología, Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España. ²⁶Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, España. ²⁷Servicio de Gastroenterología, Hospital de Pontevedra, Pontevedra, España. ²⁸Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico de Zaragoza, Zaragoza, España. ²⁹Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: Los análogos de nucleótidos como el tenofovir (TDF) han demostrado *in vitro* actividad frente a la polimerasa del SARS CoV2. Un estudio previo español objetivó que los pacientes VIH positivos tratados con regímenes que incluyeran TDF presentaban menor riesgo y gravedad de la COVID-19. Desconocemos si el tratamiento con TDF o entecavir (ETV) modifica el riesgo y la gravedad de la COVID-19 en pacientes con hepatitis B crónica (HBC).

Métodos: Se recogieron los casos de COVID-19, definida por una reacción en cadena de la polimerasa positiva, diagnosticados entre el 1 de febrero y el 30 de noviembre de 2020 en pacientes adultos con HBC en tratamiento con TDF o ETV de 28 hospitales españoles. Se realizó un análisis bivariado de la mortalidad, la necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y de soporte ventilatorio (intubación orotraqueal o ventilación mecánica no invasiva). Se definió COVID-19 grave por la presencia de neumonía bila-

teral, síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis o shock séptico, según los criterios de la OMS. Se estimó el efecto del tratamiento antiviral en el riesgo de padecer COVID-19 grave mediante un estudio de probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW).

Resultados: Se identificaron 117 casos de COVID-19 entre 4.736 pacientes con HBC en tratamiento activo (2,5%, IC95% 2,1-2,9%), 67 en TDF y 50 ETV. De estos 117 pacientes, 41 (35%) fueron hospitalizados, 5 (4,3%) requirieron ingreso en UCI y 6 (5,1%) murieron. Los pacientes en tratamiento con TDF presentaban significativamente ($p < 0,05$) mayores tasas de obesidad (22 vs 9%), diabetes (32 vs 12%), cardiopatía isquémica (14 vs 3%) e hipertensión arterial (44 vs 18%) que los tratados con ETV. La presencia de fibrosis hepática avanzada (F3-F4) fue más frecuente en el grupo de ETV (35 vs 18%, $p = 0,06$). No se encontraron diferencias en la incidencia de COVID-19 en pacientes tratados con TDF o ETV (0,023 vs 0,026, $p = 0,44$). En comparación con TDF, los pacientes con ETV presentaron mayor frecuencia de COVID-19 grave (36% vs 6%, $p < 0,01$) y mayores necesidades de ingreso en UCI (10% vs 0, $p = 0,01$), soporte ventilatorio (20% vs 3%, $p < 0,01$), estancia hospitalaria ($10,8 \pm 19$ vs $3,1 \pm 7$, $p < 0,01$) y muerte (10% vs 1,5%, $p = 0,08$). En el estudio de regresión logística ajustado a edad, sexo, obesidad, comorbilidades y fibrosis hepática, el tratamiento con TDF redujo en 6 veces el riesgo de padecer COVID-19 grave (IPTW ajustado-OR 0,17, IC95% 0,04-0,67, $p = 0,01$).

Conclusiones: Los pacientes con HBC en tratamiento con TDF presentan un menor riesgo de COVID-19 grave que los tratados con ETV. TDF podría tener un papel protector a padecer COVID-19 grave en pacientes con HBC.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

MICROBIOTA ASOCIADA A UNA HIPERACTIVIDAD MITOCONDRIAL REVIERTE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA

M. Juárez-Fernández¹, N. Goikoetxea-Usandizaga², D. Porras¹, M.V. García-Mediavilla^{1,3}, H. Rodríguez⁴, E. Nistal^{1,3}, S. Martínez-Flórez¹, M. Rincón⁵, M. Varela-Rey², J. González-Gallego^{1,3}, L. Abecia^{4,6}, J. Anguita^{4,7}, M. Martínez-Chantar^{2,3} y S. Sánchez-Campos^{1,3}

¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Liver Disease Laboratory, CIC bioGUNE, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, España. ⁴Inflammation and Macrophage Plasticity laboratory, CIC bioGUNE, España. ⁵University of Vermont, Department of Medicine and Immunobiology, College of Medicine, Burlington, EEUU. ⁶Departamento de Microbiología e Inmunología, Universidad del País Vasco, España. ⁷Ikerbasque, España.

Introducción: La disfunción mitocondrial es una de las múltiples causas que participan en el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). La delección de la proteína MCJ, un regulador negativo del complejo mitocondrial I, potencia la actividad mitocondrial y disminuye el daño hepático y la acumulación lipídica inducida por dieta o por fármacos.

Objetivos: Determinar la contribución de la microbiota intestinal en el efecto protector frente al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) asociado a la deficiencia de MCJ y su capacidad para determinar la susceptibilidad a la enfermedad en ratones libres de gérmenes (GFm).

Métodos: Ratones C57BL/6 *wild-type* (WT) y MCJ *knock-out* (MCJ-KO) fueron alimentados con dieta control o dieta rica en gra-

sa y deficiente en colina (CDAHFD) durante 6 semanas. Se seleccionaron ratones donantes de cada grupo en base a parámetros asociados al desarrollo de NASH. Los GFm fueron colonizados con la microbiota cecal de los donantes y se sometieron a la misma intervención dietética durante 3 semanas. En ambos modelos, se analizó el desarrollo de enfermedad hepática, la composición de la microbiota intestinal y el metaboloma fecal.

Resultados: Tras 6 semanas de dieta CDAHFD, los ratones MCJ-KO mostraron una menor expresión de marcadores inflamatorios y menor grado de daño fibrótico por depósito de colágeno en el tejido hepático. Los GFm colonizados con la microbiota de donantes con genotipo MCJ-KO y alimentados con dieta CDAHFD mostraron una menor expresión de marcadores de fibrosis y citoquinas proinflamatorias en comparación con los colonizados con microbiota WT. El análisis metagenómico y metabolómico en ratones convencionales mostró la presencia de disbiosis intestinal asociada a la dieta CDAHFD, con un perfil microbiano y metabolómico fuertemente relacionado con el desarrollo de la enfermedad. Además, se observaron cambios específicos asociados al genotipo MCJ-KO, incluyendo un incremento de la abundancia de los géneros *Dorea* y *Oscillospira* y una disminución de *Ruminococcus* y *AF-12*. El análisis metagenómico en GFm reveló cambios en estos géneros con una tendencia similar a la observada en ratones convencionales, destacando un incremento de la abundancia del género *Dorea* en todos los grupos colonizados con microbiota de ratones MCJ-KO, independientemente de la dieta. Tras el análisis de una cohorte pública de pacientes con diferentes grados de NAFLD, se identificó una menor abundancia de *Dorea* en pacientes no obesos con NASH, señalando este género como posible biomarcador de dicha enfermedad y posible mediador del efecto protector del genotipo MCJ-KO en nuestro estudio.

Conclusiones: La deficiencia de la proteína MCJ confiere protección frente a la progresión de NAFLD, limitando los procesos inflamatorios y fibróticos en el hígado, mediante un mecanismo que involucra la modulación de la microbiota intestinal.

Financiado por BFU2017-87960-R, GRS1888/A/18. CIBERehd está financiado por ISCIII.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

HIPERTENSIÓN PORTAL EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN AUSENCIA DE CIRROSIS: PREVALENCIA, MECANISMOS IMPLICADOS E IMPACTO CLÍNICO

I. García Carrera¹, Á. Puente², L. Téllez³, S. Alonso⁴, I. Graupera⁵, E. Llop⁶, D. Burgos³, L. Ibáñez⁴, V. Hernández-Gea⁵, J.L. Calleja⁶, M.T. Arias-Loste², A. Guerrero³, C. Caravaca⁴, J.C. García-Pagán⁵, P. Iruzubietta², J. García⁴, A. Cuadrado², J. Crespo² y J.I. Fortea²

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. ³Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁴Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁵Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁶Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta del Hierro Majadahonda, Madrid, España.

Introducción: Existe una escasa evidencia que apoya que los pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) pue-

den desarrollar hipertensión portal (HTP) en ausencia de cirrosis establecida. Su relevancia clínica y los mecanismos implicados en su desarrollo no han sido aún esclarecidos. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de HTP en pacientes con EHGNA sin cirrosis establecida, identificar los factores implicados en su desarrollo, y valorar su impacto clínico.

Métodos: Estudio de cohortes multicéntrico y retrospectivo en el que se incluyeron 72 pacientes con EHGNA con un grado de fibrosis ≤ 3 en la biopsia y con una hemodinámica hepática realizada en un intervalo ≤ 12 meses. Las variables relacionadas con el desarrollo de HTP se evaluaron mediante regresión logística y se valoró el riesgo de desarrollo de descompensación, hepatocarcinoma y fallecimiento durante el seguimiento.

Resultados: la mediana de edad fue de 57 años (rango: 26-79 años) con una predominancia de varones (66,7%). De los 72 pacientes incluidos, 21 (29%) tenían HTP (mediana 7,3 mmHg; rango 6-12 mmHg). En comparación con el grupo sin HTP, los pacientes con HTP tuvieron una menor cifra de plaquetas ($\times 10^9/L$) (227 vs 174; $p = 0,004$), una mayor probabilidad de resultado compatible con fibrosis significativa/avanzada en los métodos no invasivos evaluados (escala NAFLD: 25% vs 55%, $p = 0,038$; FIB-4: 10% vs 24%, $p = 0,044$; Fibroscan: 11,5 kPa vs 17,4 kPa; $p = 0,094$), y un mayor grado de esteatosis (moderada-grave: 53% vs 86%; $p = 0,015$) en la biopsia hepática. No hubo otras diferencias respecto a edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, resto de parámetros analíticos e histológicos o a los hallazgos radiológicos de hepatopatía crónica y/o HTP. En aquellos con gastroscopia disponible ($N = 50$, 12 con HTP), en ninguno se describieron varices esofágicas grandes. En el análisis multivariante, el único predictor independiente de HTP fue el grado esteatosis (Odds ratio (intervalo de confianza 95%) = 4,83 (1,04-22,35); $p = 0,044$). Durante una mediana de seguimiento de 13,4 meses (rango intercuartílico: 10-26 meses), 2 pacientes (10%) del grupo de HTP tuvieron un evento de descompensación (hemorragia por varices y ascitis) por uno (2%) del grupo sin HTP (ascitis) ($p = 0,194$). El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (8% sin HTP vs 4% con HTP; $p = 1$) y de fallecimiento (4% sin HTP vs 10% con HTP; $p = 0,572$) fue similar en ambos grupos, sin presentar ningún paciente trombotosis portal durante el seguimiento.

Conclusiones: La enfermedad hepática grasa no alcohólica puede inducir el desarrollo de HTP en ausencia de fibrosis avanzada/cirrosis y parece estar relacionada con la gravedad de la esteatosis hepática. Nuestros datos no apoyan un impacto clínico significativo a corto-medio plazo.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Clínica”

EL RETRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA ES UNA OPCIÓN FACTIBLE TRAS UNA HEPATITIS INMUNOMEDIADA GRAVE

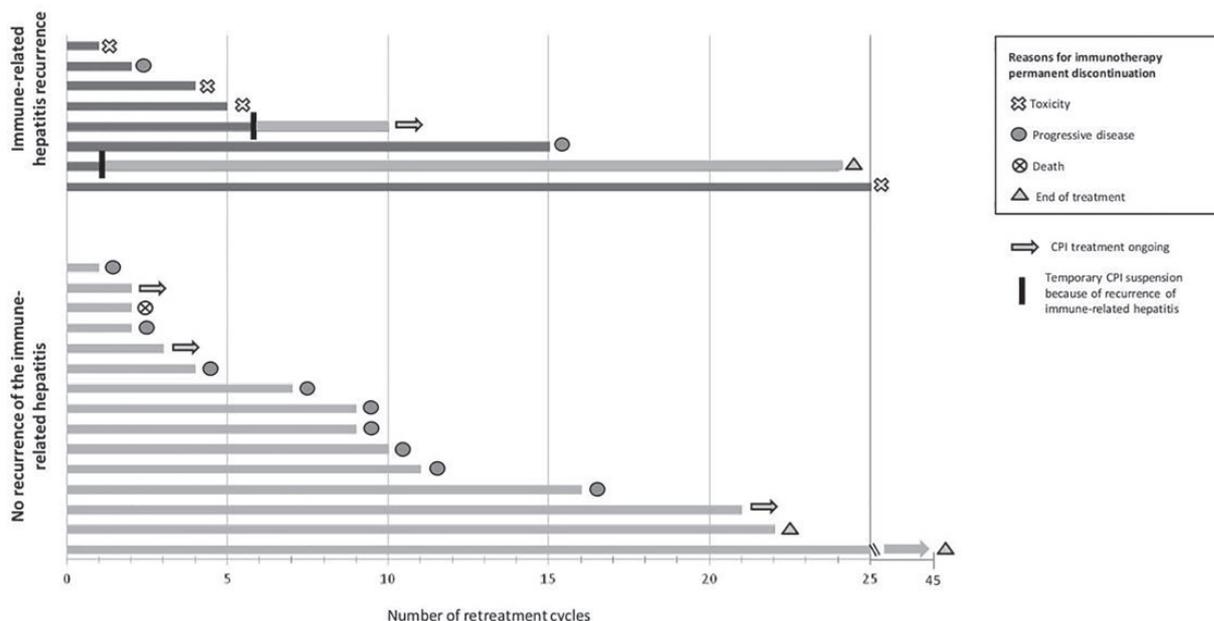
M. Riveiro-Barciela^{1,2}, A. Barreira-Díaz^{1,3}, A. Callejo-Pérez⁴, E. Muñoz-Couselo⁴, N. Díaz-Mejía⁴, Á. Díaz-González⁵, M.C. Londoño⁶, M.T. Salcedo-Allende⁷ y M. Buti^{1,2}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

³Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Servicio de Oncología, Instituto de Oncología Vall d’Hebron, VHIO, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, Santander, España. ⁶Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁷Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La hepatitis inmunomediada grave es un evento adverso que requiere la suspensión permanente de la inmunoterapia según las guías. Nuestro objetivo fue valorar los resultados de eficacia y seguridad del retratamiento con inmunoterapia tras resolución de una hepatitis inmunomediada grave.

Figure 1. Individual follow-up of patients with prior severe immune-related hepatitis during retreatment with checkpoint inhibitors (CPIs)



Métodos: Estudio observacional, prospectivo multicéntrico que incluyó todos los pacientes con cáncer que tras una hepatitis inmunomediada grado 3 o 4 fueron retratados con inhibidores de *checkpoint* (CPIs).

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes: 52% varones, edad 63 años (IQR 49-70), 20 recibieron monoterapia (18 anti-PD1 o anti-PD-L1, 1 anti-CTLA-4, 1 agonista CD-40) y 3 combo de anti-PD1 + anti-CTLA-4. Neoplasias más frecuentes: pulmón y genitourinario (7 y 6 casos). Los pacientes desarrollaron hepatitis inmunomediada grave a las 8 (3-11) semanas del inicio de la inmunoterapia, siendo 4 de ellos grado-4 y 19 grado-3. La inmunoterapia se suspendió en todos los casos, y además 83% recibieron corticoterapia. Los pacientes fueron retratados principalmente con el mismo CPI (87%), después de una mediana de 10 semanas (7-12) desde la hepatitis inmunomediada grave. Ocho (35%) pacientes presentaron recurrencia de la hepatitis inmunomediada, tras una mediana de 5 ciclos (1-13) y 16 (3-40) semanas de retratamiento. Ninguno de los casos con hepatitis grado-4 previa recurrió. La severidad fue grado-3 en 5 sujetos y grado-4 en 3. Seis de los 8 pacientes con recurrencia presentaban antecedente de enfermedad autoinmune y/o ANAs $\geq 1/80$ (75% vs 27%, $p = 0,037$). En global, 19 (83%) requirieron suspensión permanente de la inmunoterapia, siendo la principal causa la progresión tumoral (58%).

Conclusiones: El retratamiento con inmunoterapia es una opción factible tras una hepatitis inmunomediada grave, incluso con el mismo CPI, con un riesgo de recurrencia del 35%. El antecedente de enfermedad autoinmune o ANAs $\geq 1/80$ podría aumentar la tasa de recurrencia de la toxicidad hepática.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

EL CARVEDILOL MEJORA EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN Y LA SUPERVIVENCIA EN LA CIRROSIS COMPENSADA. UN METANÁLISIS DE RIESGO COMPETITIVO DE DATOS DE PACIENTES INDIVIDUALES

C. Villanueva^{1,2}, F. Torres³, H. Alishah⁴, D. Tripathi⁵, S. Kumar Sarin⁶, A. Brujats¹, S. Gomes Rodrigues⁷, Z. Azam⁸, P. Hayes⁹, A. Bhardwaj¹⁰, S. Abid⁴, A. Jindal⁶, E. Alvarado^{1,2}, J. Bosch^{2,7} y Carvedilol-IPD-MA-group

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona; Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Section of Gastroenterology, Aga Khan University, Karachi, Pakistán. ⁵Liver Unit, NIHR Birmingham Biomedical Research Centre, Institute of Immunology and Immunotherapy, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust and University of Birmingham, Birmingham, UK. ⁶Hepatic Hemodynamic Laboratory, Departments of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, Delhi, India. ⁷Department of Biomedical Research, University of Bern, and University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern University, Suiza. ⁸National Institute of Liver & GI Diseases, Dow University of Health Sciences, Karachi, Pakistán. ⁹Department of Hepatology, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido. ¹⁰Clinical Research, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, Delhi, India.

Los betabloqueantes no selectivos pueden prevenir la descompensación de la cirrosis. Sin embargo, no han demostrado un beneficio en la supervivencia. El carvedilol podría estar indicado en es-

tadios tempranos de la cirrosis compensada, ya que posee una actividad intrínseca vasodilatadora y puede mejorar la resistencia vascular hepática, un mecanismo relevante de la hipertensión portal (HP) en la cirrosis temprana. El carvedilol tiene mayor efecto en la disminución del gradiente de presión venosa hepática (HVP) que los beta-bloqueantes tradicionales. Nuestro objetivo fue evaluar si el carvedilol puede prevenir la descompensación y puede mejorar la supervivencia en la cirrosis compensada con HP clínicamente significativa (CSPH). Mediante una revisión sistemática se identificaron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparaban carvedilol versus tratamiento control (no tratamiento, placebo o LEV) en la prevención primaria o en la preprimaria de la hemorragia digestiva en la cirrosis y en la CSPH. Se realizó un metanálisis de riesgo competitivo de tiempo hasta el evento utilizando datos de pacientes individuales (DPI) obtenidos de los investigadores de los diferentes ECA. Únicamente se incluyeron pacientes con cirrosis hepática compensada. Los resultados principales fueron la prevención de la descompensación (eventos competitivos: THO y muerte) y la muerte (THO fue evento competitivo). Los modelos ajustados para la evaluación de los riesgos se construyeron utilizando la puntuación de propensión para las covariables de la línea de base usando el enfoque de probabilidad inversa de los pesos del tratamiento (PIPT). Entre los 125 estudios de texto completo evaluados, 5 ECA fueron elegibles para el metanálisis y finalmente se incluyeron 4 (de 1 no se proporcionaron datos). Se incluyeron un total de 352 pacientes con cirrosis compensada, 181 tratados con carvedilol y 171 controles (79 recibieron LEV y 92 placebo). No hubo diferencias en las características basales entre los grupos y las diferencias estandarizadas fueron $< 10\%$ por PIPT. El riesgo de descompensación fue menor en los pacientes tratados con carvedilol que en los controles (SHR = 0,506, IC95% = 0,289-0,887, $p = 0,017$; $I^2 = 0,0\%$), con una reducción significativa del riesgo de ascitis (SHR = 0,491, IC95% = 0,247-0,974, $p = 0,042$; $I^2 = 0,0\%$). El riesgo de muerte también fue menor con carvedilol que en los controles (SHR = 0,417, IC95% = 0,194-0,896, $p = 0,025$; $I^2 = 0,0\%$). El beneficio de la terapia con carvedilol fue consistente en los subgrupos preespecificados, destacando la etiología, la disfunción hepática, la presencia de varices, la edad y la terapia control. En pacientes con cirrosis compensada y CSPH, la terapia a largo plazo con carvedilol no solo previene la descompensación de la cirrosis sino que mejora la supervivencia. El estudio sugiere un efecto clínico beneficioso de la detección de CSPH en pacientes con cirrosis compensada para iniciar la terapia con carvedilol.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Clínica”

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA REVASCULARIZACIÓN PORTAL EN LA TROMBOSIS PORTAL CON CAVERNOMATOSIS

M.V. Catalina Rodríguez^{1,2}, A. Álvarez Luque³, M. González Leyte³, M. Echenagusia Boyra³, J.Á. López Baena⁴, L. Ibáñez Samaniego^{1,2}, A. Díaz Gómez¹, H. Martínez Lozano¹ y R. Bañares Cañizares^{1,2,5}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²CIBERehd, España. ³Unidad de Radiología Vasculat Intervencionista, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁴Servicio de Cirugía Digestiva y de Trasplante hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁵Universidad Complutense, Madrid, España.

Introducción: La cavernomatosis portal (CVPo) se ha considerado clásicamente como una contraindicación para la colocación de TIPS y el trasplante hepático. En los últimos años se han desarrolla-

do nuevos abordajes vasculares que han permitido ofrecer la posibilidad de revascularización portal (RVPo) y TIPS en estos pacientes.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la RVPo y TIPS en pacientes con CVPo y complicaciones clínicas asociadas a la hipertensión portal (HTP).

Métodos: Se evaluaron los pacientes presentados en el Comité de Enfermedades Vasculares Hepáticas entre enero de 2018 y diciembre de 2020 con cavernomatosis portal y descompensación clínica refractaria a tratamiento convencional. Se incluyeron 15 pacientes, edad mediana 55 años [32-64]. 7 pacientes con cirrosis alcohólica, 7 con HTP pre-hepática sin cirrosis y 1 trasplantado hepático. Indicación clínica: 8 (53%) profilaxis secundaria de hemorragia variceal, 3 (20%) descompensación edematoascítica, 2 (13%) anemia con transfusiones múltiples asociada a enteropatía hipertensiva, 1 (6,7%) progresión de trombosis asociada a cavernomatosis, 1 (6,7%) dolor abdominal. Ocho pacientes (53%) estaban anticoagulados (5 HBPM y 3 acenocumarol). Solo un paciente presentaba trastorno protrombótico (portador heterocigoto mutación C677T del gen MTHFR). Todos los procedimientos se hicieron con profilaxis antibiótica, anestesia general y con control ecográfico transabdominal y Cone-beam CT para optimización del abordaje vascular. Se emplearon prótesis cubiertas tipo VIATORR® dilatadas a 8 o 10 mm.

Resultados: La RVPo y TIPS se pudo realizar con éxito en 13 de los 15 pacientes (87%) con una mediana de procedimientos de 1 [1-3]. El abordaje vascular fue transyugular en 6 pacientes (40%), transesplénico-transyugular en 5 (33%), transesplénico-transhepático-transyugular en 2 (13%) y transhepático-transyugular en 2 (13%). Ocho pacientes (53%) precisaron angioplastia del tronco portal y 6 (40%) presentaban además un shunt espleno-renal de gran calibre que se embolizó en 5 al ser competitivo. Tres pacientes (20%) tuvieron complicaciones peri-procedimiento (2 hemoperitoneo y 1 disección de la arteria hepática) con buena evolución posterior. Solo un paciente tuvo trombosis del TIPS al mes de seguimiento resuelta con trombolisis farmacomecánica y colocación de otra prótesis. Cuatro pacientes (31%) desarrollaron encefalopatía hepática tras TIPS en el primer mes, siendo persistente en dos de ellos. De los 13 pacientes en los que se realizó la RVPo y TIPS en 12 (92%) se consiguió controlar la descompensación clínica. Todos los pacientes continúan vivos tras un seguimiento de 835 días [238-1218].

Conclusiones: La RVPo y TIPS en pacientes con CVPo es un procedimiento eficaz y seguro que consigue controlar las manifestaciones de la HTP en la mayoría de los pacientes seleccionados. Es fundamental que estos procedimientos se evalúen y sean realizados en grupos multidisciplinares con amplia experiencia en TIPS.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL DESENLACE DEL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS MEDIANTE UN ANÁLISIS PROPENSITY SCORE WEIGHTING

H. Niu¹, I. Álvarez-Álvarez^{1,2}, I. Medina-Cáliz¹, E. Bonilla¹, Z. Pérez-Valdés¹, M. Robles-Díaz^{2,3}, M. García-Cortés^{2,3}, J. Sanabria-Cabrera^{1,4}, M.I. Lucena^{1,3,4} y R.J. Andrade^{2,3}

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-

IBIMA, Universidad de Málaga, Málaga, España. ²UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Universidad de Málaga, Málaga, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Plataforma de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos IBIMA, Plataforma ISCiii de Investigación Clínica, Madrid, España.

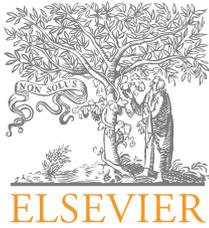
Introducción: Actualmente no existe una terapia específica aprobada para el tratamiento de la lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés). Los corticosteroides se usan empíricamente en pacientes con DILI, aunque su balance beneficio-riesgo no ha sido completamente definido. El objetivo de este estudio es evaluar los efectos de los corticosteroides en pacientes con DILI utilizando datos no experimentales a través de la ponderación de índices de propensión (*propensity score weighting*, PSW), con el fin de equilibrar la distribución de factores de confusión y reducir su influencia en la comparación entre pacientes tratados con corticosteroides y pacientes que no recibieron tratamiento.

Métodos: Se incluyeron todos los casos de DILI idiosincrásico del registro español de hepatotoxicidad desde 1994 hasta noviembre de 2020 (N = 979). El desenlace fue el desarrollo de fallo hepático fulminante (FHF), definido como fallecimiento o trasplante hepático. Se compararon los pacientes tratados con corticosteroides frente a aquellos que no recibieron ningún tratamiento. Se utilizó la ponderación de probabilidad inversa (*inverse probability weighting*, IPW) de tratamiento con índices de propensión para reducir los potenciales factores de confusión (edad, sexo, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, tipo de lesión hepática y la puntuación del índice *Model for End-stage Liver Disease*). Se calcularon las odds ratio (OR) crudas y ajustadas junto con su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados: Se analizaron datos de 548 pacientes, 78 tratados con corticosteroides (2 de ellos con tratamiento concomitante con ácido ursodesoxicólico y 1 con ácido ursodesoxicólico y MARS), con una edad media 54 ± 18 años, y predominantemente mujeres (58%), y 470 que no recibieron ningún tratamiento (54 ± 18 años; 48% mujeres). La lesión hepatocelular fue la más frecuente en ambos grupos (63% y 66%, respectivamente). Entre los pacientes que recibieron corticosteroides, el 6,4% desarrolló FHF, en comparación con el 1,9% que no recibió ningún tratamiento ($p = 0,036$), y el riesgo de FHF fue significativamente más alto en los pacientes que recibieron corticosteroides (OR cruda = 3,50; IC95% 1,14-10,76, $p = 0,028$). Después de aplicar PSW, se incluyeron 363 pacientes en dos grupos con características balanceadas. El uso de corticosteroides no se asoció con un mayor riesgo de desarrollar FHF (OR ajustada = 2,28; IC95%: 0,66-7,88; $p = 0,194$). Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los casos de hepatitis autoinmune inducida por fármacos (N = 29), encontrando resultados consistentes (OR ajustada = 3,66; IC95%: 0,85-15,82, $p = 0,083$).

Conclusiones: La administración de corticosteroides en pacientes con DILI no se asoció con un mayor riesgo de progresión a FHF en pacientes con DILI. Es necesario el desarrollo de estudios colaborativos para validar estos hallazgos.

Financiación: ISCiii-FEDER FIS 18/01804, contrato ISCiii Sara Borell CD20/00083.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

Sesión General 3

Moderadores:

Miguel Ángel Rodríguez-Gandía (Madrid)

Elisa Lozano (Salamanca)

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

ÉXITO DE LA RETIRADA LA INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI) TIPO 1 EN REMISIÓN MANTENIDA: ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO

L.P. Llovet¹, L. Sastre¹, M. García-Retortillo², M. Riveiro-Barciela³, M. Roget⁴, T. Leonel¹, E. Ruiz⁵, O. Viñas⁵, A. Parés⁶, A. Sánchez-Fueyo⁷ y M.C. Londoño⁶

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España. ²Sección de Hepatología, Departamento de Gastroenterología, Hospital del Mar, Barcelona, España. ³Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Unidad de Hepatología, Servicio de Gastroenterología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España. ⁵Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁶Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ⁷Liver Unit, King's College Hospital, London, Reino Unido.

Introducción y objetivos: La tasa de éxito de la retirada la inmunosupresión (IS) en pacientes con HAI es desconocida ya que los estudios publicados son retrospectivos y carecen de criterios de inclusión y exclusión bien definidos, y de un seguimiento estricto. Para determinar la tasa de éxito de la retirada de la IS en pacientes con HAI tipo 1 realizamos un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico (NCT03711669).

Métodos: Criterios de inclusión: edad > 18 años, remisión bioquímica durante el menos 3 años, biopsia con un índice de activi-

dad modificado (mHAI) < 3. Criterios de exclusión: necesidad de prednisona > 7,5 mg/d para mantener la remisión, cirrosis, enfermedad hepática concomitante. La IS se redujo cada mes (50% de la dosis previa) hasta la retirada completa. El desenlace principal fue la remisión de la enfermedad 1 año tras la retirada completa de la IS.

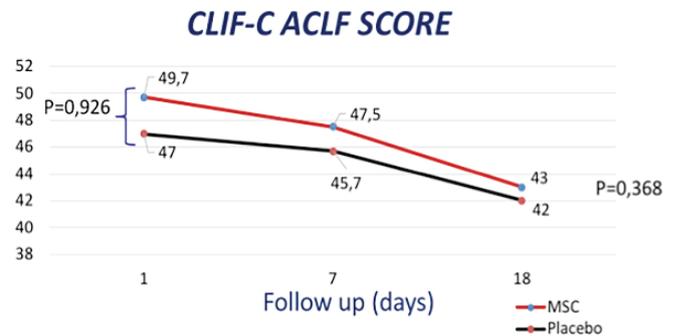
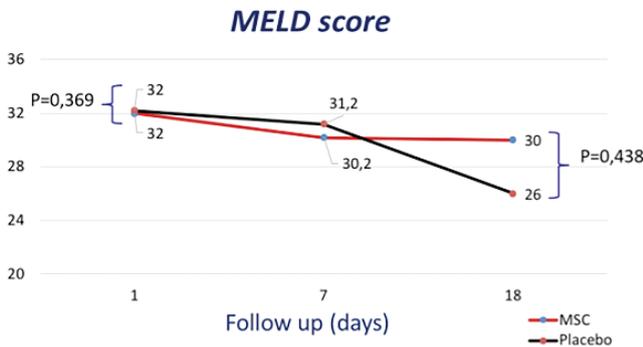
Resultados: 53 (11%) de 501 pacientes con HAI cumplieron los criterios de inclusión, 12 declinaron su participación, 2 tenían cirrosis en la biopsia basal, y 2 presentaron elevación de ALT en la visita basal. Finalmente, 37 pacientes iniciaron la reducción de la IS: 21 (57%) mantuvieron la remisión y 16 (43%) presentaron un brote. En 6 (37%) pacientes el brote ocurrió durante la retirada de la IS y en 10 (63%) una mediana de 9 meses (3-24) tras la retirada completa. Todos los brotes fueron leves (ALT máxima de 96 U/L [51-704]) y se resolvieron con la reintroducción de la IS previa (solo 4 pacientes necesitaron corticoides). Los pacientes que presentaron un brote tenían unos niveles basales de ALT más elevados pero la diferencia no fue significativa (tabla).

Tabla: Características de los pacientes al inicio de la retirada de la IS

Variable	Todos (n=37)	Brote (n=16)	Remisión (n=21)	p
Edad (años)	60 (22-80)	53 (42-75)	65 (22-80)	0,165
Sexo femenino (n,%)	19 (51%)	8 (50%)	11 (52%)	0,886
ALT (U/L)	16 (5-40)	20 (10-34)	14 (6-23)	0,053
IgG (g/L)	10 (6-14)	10 (8-14)	10 (6-14)	0,403
Tiempo en remisión (años)	4 (3-11)	4 (3-10)	3,5 (3-11)	0,728
mHAI	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,423
Elastografía (kPa)	4,8 (3,6-9,1)	4,9 (3,6-8,5)	4,6 (3,9-9,1)	0,773
Inmunosupresión (n,%)				0,430
AZA	27 (74%)	12 (75%)	15 (72%)	
Corticoides	5 (13%)	1 (6%)	4 (19%)	
AZA + Corticoides	5 (13%)	3 (19%)	2 (9%)	

Mediana (rango)

Conclusiones: La utilización de estrictos criterios de selección permite la retirada de la IS en 57% de los pacientes con HAI, pero tiene una baja aplicabilidad. No se encontraron características clínicas, analíticas o histológicas para predecir el desarrollo de brotes de la enfermedad. La biopsia hepática podría no ser necesaria antes de retirar la IS.



Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

ADMINISTRACIÓN DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN PACIENTES CON CIRROSIS Y ACLF: ESTUDIO PRUEBA DE CONCEPTO ALEATORIZADO DOBLE-CIEGO CONTROLADO CON PLACEBO

E. Reverter^{1,2}, A. Juanola^{1,2,3}, V. Prado¹, J. Gratacós-Ginès¹, P. Marín⁴, E.J. Andreu⁵, F. Aziz¹, D. Blaya^{2,3}, M. Cervera^{2,3}, O. Bassegoda^{1,2,3}, I. Graupera^{1,2,3}, E. Pose^{1,2,3}, J. Fernández^{1,2,3}, P. Ginès^{1,2,3,6} y M. Pérez-Guasch^{1,3}

¹Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

²Centro de Investigaciones Biomédicas en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, España. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

⁴Hematology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁵Cell Therapy Area and Hematology Department, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

⁶Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) presenta una alta mortalidad y no tiene tratamiento específico más allá del trasplante. La administración de células madre mesenquimales (MSC), con propiedades inmunomoduladoras y regenerativas, podría producir efectos beneficiosos. Este estudio evalúa la eficacia y seguridad de la administración de MSC en pacientes con ACLF.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (1:1) que evalúa los efectos de la administración de MSC en pacientes con ACLF. Se administraron 2×10^6 MSC/kg de peso por vía ev los días 1, 4, 11 y 18. Se evaluaron cambios en la función hepática, insuficiencia orgánica según CLIF-OF, CLIF-C ACLF y MELD, y la seguridad de la infusión de MSC. Los pacientes fueron seguidos durante 1 año.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes (78% hombres, edad promedio 54 años) con alcohol como etiología predominante (69%). Once (48%) pacientes tenían ACLF grado I, 8 (35%) grado II y 4 (17%) grado III, con predominio de fallo hepático (96%), coagulación (35%) y renal (26%). Las puntuaciones CLIF-OF y MELD basales fueron 10 (10-12) y 32 (29-35). Catorce (61%) pacientes recibieron MSC y 9 (39%) placebo. No se observaron diferencias en los cambios de CLIF-OF, CLIF-C ACLF o MELD en los días 7, 14, 18 o 28. No se observaron diferencias en el recuento de leucocitos o PCR entre ambos grupos en los días 7, 14, 18 y 28. Hubo 5 infecciones en 3 pacientes (33%) del grupo control y 8 en 6 pacientes (43%) del grupo MSC. La supervivencia fue similar entre grupos a 28 días (MSC 50% frente a placebo 56%), 90 días (21% frente a 44%) y 365 días (21% frente a 33%). Los eventos adversos fueron parecidos entre grupos y principalmente atribuibles a la cirrosis.

Conclusiones: El tratamiento con MSC en pacientes con ACLF, a las dosis administradas en este estudio, no asoció una mejoría en

los parámetros de disfunción hepática o gravedad de ACLF en comparación con placebo. La infusión de MSC fue segura y bien tolerada.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

EL GEN TRANSFORMANTE TUMORAL DE PITUITARIA 1 PROMUEVE EL REMODELADO DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN LA FIBROSIS HEPÁTICA

M. Perramón^{1,2}, S. Carvajal^{1,2}, V. Reichenbach^{1,2}, G. Fernández-Varo^{1,2}, L. Boix^{2,3,4}, L. Macías^{1,2}, P. Melgar-Lesmes^{1,2,5}, J. Bruix^{2,4,6}, S. Melmed⁷, S. Lamas⁸ y W. Jiménez^{1,2,9}

¹Servicio de Bioquímica y genética molecular, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. ³Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Barcelona-Clinic Liver Cancer Group, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, España. ⁵Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Estados Unidos. ⁶Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ⁷Department of Medicine, Cedars-Sinai Research Institute, University of California School of Medicine, Los Angeles, CA, EEUU. ⁸Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), Madrid, España. ⁹Departamento de Biomedicina de la Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: El gen transformante tumoral de pituitaria 1 (*PTTG1*) codifica para la proteína securina. *PTTG1* se sobreexpresa durante la embriogénesis hepática, así como en diferentes tumores. Sin embargo, prácticamente no se expresa en el hígado sano adulto. Asimismo, algunos de los mediadores que se elevan en respuesta a daño hepático crónico inducen la expresión *PTTG1*; p. ej. *Insulina*, *FGF* o *HGF*. Aun así, se conoce poco sobre la implicación de *PTTG1* en el desarrollo de cirrosis hepática. El presente estudio tiene como objetivos determinar el mecanismo molecular mediante el cual *PTTG1* participa en la patogénesis de la fibrosis hepática y evaluar el potencial efecto terapéutico de la inhibición de *PTTG1*.

Métodos y resultados: La transcripción de *Pttg1* aumentó selectivamente en el hígado y de manera paralela a la progresión de la fibrosis inducida en ratas mediante la inhalación de tetracloruro de carbono (CCl_4); siendo máxima en cirrosis. Las fuentes hepáticas de *Pttg1* principales eran en primer lugar las células estrelladas y después los hepatocitos. Además, el análisis de biopsias de hígado humano demostró un incremento significativo en la expresión de

PTTG1 en las muestras cirróticas en comparación con no cirróticas. A continuación, para determinar el papel de *Pttg1* en la progresión de la fibrosis hepática, se trataron con CCl4 ratones de tipo salvaje y ratones deficientes en el gen *Pttg1*. Los ratones deficientes mostraron una reducción significativa en la deposición de colágeno hepático. Además, el análisis de la signatura molecular fibrótica de estos animales reveló una significativa menor expresión de genes relacionados con el remodelado de la matriz extracelular, incluyendo las metaloproteasas (*Mmp*) 8 y 9 y el inhibidor tisular de la metaloproteasa (*Timp*) 4; y un aumento en la transcripción de *eotaxina* y *Mmp13* en comparación con los ratones salvajes. Finalmente, para evaluar el posible efecto terapéutico del silenciamiento de *Pttg1*, se trataron ratas fibróticas con ARN de interferencia (ARNi) contra *Pttg1* o no codificante (cuatro dosis de 0,25 mg ARNi/kg de rata cada diez días). El silenciamiento de *Pttg1* resultó en la disminución del área fibrótica del hígado y de la presión portal, así como en la reducción de la presencia de la proteína alfa actina 2. Además, se observó un descenso en la transcripción del receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral alfa, *Mmp2*, *Timp1* y *Timp2* en el hígado de las ratas tratadas con *Pttg1* ARNi en comparación con la administración de ARNi no codificante.

Conclusiones: La transcripción de *Pttg1* aumenta selectivamente en el hígado cirrótico participando en el remodelado extracelular durante el proceso profibrogénico. Estos resultados indican que el silenciamiento de *Pttg1* podría ser una terapia prometedora para detener o revertir los procesos fibroproliferativos en la enfermedad hepática crónica.

Cáncer de hígado “Clínica”

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LOES DE NUEVA APARICIÓN EN PACIENTES CIRRÓTICOS: PAPEL DE LA AFP

S. Pascual^{1,2,3}, E. Álvarez¹, C. Miralles¹, I. Herrera^{1,2}, J. Irurzun⁴, J. Matías Bernabé⁶, M. Rodríguez^{1,3}, P. Bellot^{1,2} y P. Zapater^{2,3,7}

¹Unidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, España. ²CIBERehd, España. ³ISABIAL, España. ⁴Unidad de Radiología vascular e intervencionismo, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario de Alicante, España. ⁶Unidad de Abdomen, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario de Alicante, España. ⁷Servicio de Farmacología clínica, Hospital General Universitario de Alicante, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) presenta unas características radiológicas que permiten hacer un diagnóstico por imagen en un alto porcentaje de los pacientes con cirrosis hepática y LOE de nueva aparición, evitando así la realización de una biopsia hepática (PBH) de confirmación. Se precisa de una unidad de radiología especializada, preferiblemente integrada en un comité multidisciplinar de CHC, para optimizar adecuadamente este recurso, por lo que disponer de otras herramientas, como el valor de la AFP (actualmente fuera de los criterios de diagnóstico de CHC en la mayoría de las guías de práctica clínica), para evitar la realización de PBH, sería de gran utilidad.

Objetivos: Describir las características de las LOES sobre cirrosis hepática (CH) presentadas en el comité multidisciplinar para el diagnóstico, estadiaje y tratamiento del CHC y la eventual relación con el valor de la AFP.

Métodos: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con CH, valorados en el comité de CHC de nuestro centro, con LOE hepática de nueva aparición, entre enero de 2016 y diciembre de 2020 (n = 334). Se analizaron las variables demográficas, clínicas y radiológicas,

así como los resultados de la histología. Las variables continuas se expresan como media o mediana según corresponda y las categóricas como porcentajes. Se determinó el valor de AFP que presentó un valor predictivo para el diagnóstico de CHC y se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para dicho nivel.

Resultados: Edad media 65 años (42-95), 78% varones, PS 0-1 67%, mediana AFP 5 ng/mL (1-21.000), BCLC A 55%, B 18%, C 11%, D 16%, etiología: 42% alcohol, 23% VHC, 5% VHB, 18% mixta, 6% EHNA. El 80,5% (n = 269) presentaban criterios de diagnóstico por imagen (CDI) de CHC (método diagnóstico: 46,5% TAC, 33% RM, 20,5% ambos. En 20 pacientes con CDI de CHC se realizó PBH en otro centro, 100% CHC. En todas las LOEs sin CDI se realizó PBH (19,5%, n = 65). El patrón de captación fue: 62% hipocaptantes arterial y 38% hipercaptantes arterial sin lavado portal. Histología: 76,9% CHC, 16,9% colangiocarcinoma intrahepático (CCI), 6,2% otros. Todos los pacientes sin CDI con AFP mayor de 100 ng/mL (n = 9) presentaron CHC en la PBH y ningún paciente con CCI presentó AFP superior a 40 mg/mL. El valor de AFP > 100 ng/mL para el diagnóstico de CHC en el global de la serie (n = 334) tuvo una especificidad del 100% y VPP del 100%, con una sensibilidad del 16,6% y VPN 5,3%. Al analizar solo a los pacientes sin CDI de CHC (n = 65) la especificidad y VPP de AFP > 100 ng/mL para el diagnóstico de CHC fueron ambas del 100%, con una sensibilidad del 18% y VPN del 27%.

Conclusiones: La mayoría de los tumores hepáticos de nueva aparición en pacientes con cirrosis hepática son CHC (95,5%) y más del 80% pueden ser diagnosticados por técnicas de imagen. Considerar como criterio diagnóstico un valor AFP > 100 mg/mL permitiendo reducir el número de biopsias de confirmación.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

EL SOLAPAMIENTO CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA EMPEORA EL PRONÓSTICO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

M. Hernández Pérez¹, B. Pillado Pérez¹, C. Siljestrom Berenguer¹, L.E. Pariente Zorrilla¹, E.M. Pena Burgos², P. Puente López², M.C. Méndez Díaz², P. Castillo Grau¹, M. Romero Portales¹, F.J. García-Samaniego Rey¹, A. García Sánchez¹, J.C. Erdozain Sosa¹, P. Mora Sanz¹ y A. Oliveira Martín¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital La Paz, Madrid, España.

Introducción: Existe un renovado interés en la colangitis biliar primaria (CBP). Su solapamiento con otras enfermedades hepáticas, tales como hepatitis autoinmune o colangitis esclerosante, está bien descrito. No obstante, pese a la prevalencia de la esteatosis hepática metabólica (EHmet), no existen descripciones de esta asociación ni de su influencia en el curso de la CBP.

Métodos: Estudio retrospectivo. Revisión de todas las biopsias hepáticas entre enero/1990-diciembre/2019 con diagnóstico histológico de CBP. Identificación de EH y esteatohepatitis según NAFLD Activity Score (NAS) y NASH CRN fibrosis score. Se recogieron variables clínicas y analíticas basales (\pm 6 meses alrededor de biopsia), al año de tratamiento (criterios París II) con ácido ursodesoxicólico (AUDC), índice pronóstico UK PBC Risk Score y supervivencia. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos, consumo elevado de alcohol o dosis inadecuadas/mala adherencia a AUDC. Análisis descriptivo de las distintas variables recogidas (χ^2 de Pearson para categóricas y t de Student para cuantitativas; Stata 16).

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes. 26 presentaban esteatosis > 5% (grado 1: 16 [61,5%]; grado 2: 5 [19,2%]; grado 3: 5 [19,2%]. 6 con esteatohepatitis). Los pacientes con EHmet presen-

taban peores características basales (tabla), peor respuesta tras un año con AUDC (criterios París II: 17 [65,4%] frente a 25 [33,8%]; $p = 0,017$), peor índice pronóstico UK PBC Risk Score (5 años: 3,1 frente a 1,4; 10 años: 9,3 frente a 4,3; 15 años: 15,6 frente a 7,5; $p = 0,000$) y mayor mortalidad (esteatosis 7 [26,9%] frente a no esteatosis 7 [9,5%]; $p = 0,021$). Selectivamente, los pacientes con esteatohepatitis presentan mayor probabilidad de desarrollar fibrosis ($p = 0,020$).

Tabla 1: características basales de los pacientes.

	Total	EHmet	Sin EHmet	<i>p</i>
N	100	26	74	
Mujeres (%)	89	24 (92,3)	65 (87,8)	0,72
Edad (años; media)	54	58	52	1,14
Bilirrubina (LSN 1,3 mg/dl; media)	0,86	0,91	0,84	0,078
FAlc (LSN 116 U/L; media)	240,31	258,00	234,09	0,002
GGT basal (LSN 38 U/L; media)	276,46	297,19	269,18	0,0198
Albumina (LUN 2,9 g/dl; media)	4,09	4,04	4,11	0,059
APRI	0,72	0,79	0,53	0,008
Fibrosis (%)				0,444
F0-F2	82	23 (88,5)	59 (79,7)	
F3-F4	18	3 (11,5)	15 (20,3)	

EHmet: esteatosis hepática metabólica. LSN: límite superior normalidad. LUN: límite inferior normalidad.

Conclusiones: Los pacientes con CBP y EHmet presentan peor pronóstico de la enfermedad según características basales, respuesta a AUDC (criterios París II y UK PBC Risk Score) y mortalidad. Son necesarias nuevas formas de tratamiento.

Hepatitis virales “Clínica”

UTILIDAD DE UN MODELO CON BIOMARCADORES NO INVASIVOS PARA IDENTIFICAR PORTADORES INACTIVOS DEL VHB EN UNA ÚNICA EVALUACIÓN, INDEPENDIEMENTE DEL GENOTIPO

L. Roade^{1,2}, M. Riveiro-Barciela^{1,2}, A. Palom¹, M. Bes^{2,3}, D. Taberbero^{2,4}, E. Vargas-Accarino¹, R. Casillas⁴, S. Sauleda^{2,3}, F. Rodríguez-Frías^{2,4}, R. Esteban^{1,2} y M. Buti^{1,2}

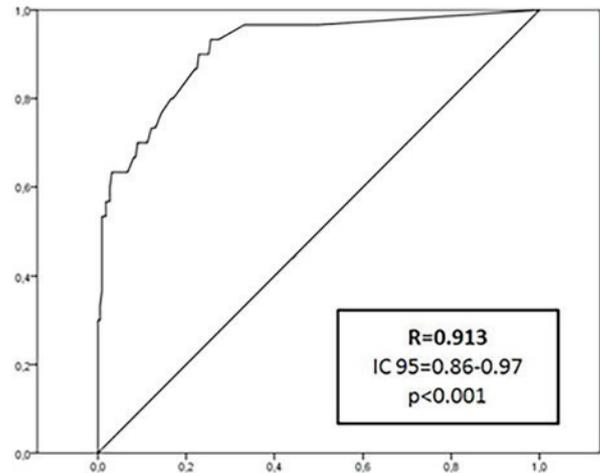
¹Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas, España. ³Laboratorio de Seguridad Transfusional, Banc de Sang i Teixit (BST), Barcelona, España. ⁴Laboratorio de Bioquímica y Microbiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La clasificación de sujetos HBeAg negativo supone un reto debido al carácter dinámico de la hepatitis B. La determinación de biomarcadores como HBcrAg y HBsAg podría ser útil pero su valor difiere según el genotipo. Nuestro objetivo fue valorar la utilidad de los marcadores no invasivos para la identificación en una única evaluación de los sujetos en fase de infección crónica (portadores inactivos-ICs).

Métodos: Estudio retrospectivo-prospectivo de sujetos consecutivos HBeAg negativos con seguimiento ≥ 6 meses en un hospital universitario. Se recogieron basal y semestralmente datos clínicos, virológicos (genotipo, qHBsAg, HBcrAg, ADN-VHB) y marcadores no invasivos (FIB-4, APRI y elastografía). Se realizó biopsia si fluctuaciones de ALT y/o ADN-VHB persistentemente > 2.000 UI/ml. Finalmente según datos clínicos, analíticos e histológicos se clasificaron los sujetos según las recomendaciones de la EASL.

Resultados: Se incluyeron 336 sujetos: 59% varones, 64% caucásicos, 44 ± 14 años. Genotipo (244 casos): D 40%, A 27,5%, E 16,5%,

H o F 10%. La evolución analítica permitió la clasificación de 247, requiriendo 89 (26,5%) biopsia. Diez (11%) de éstos presentaron fibrosis significativa ($\geq F3$). Tras 38 ± 23 meses de seguimiento 291 se clasificaron como ICs, 36 hepatitis crónica y 9 zona gris (fibrosis leve, ALT normal pero ADN-VHB > 20.000 UI/mL). Basalmente, los valores de elastografía ($p < 0,001$), ADN-VHB ($p < 0,001$) y HBcrAg ($p = 0,004$) se asociaron con la clasificación final como ICs, independientemente del genotipo. El modelo de regresión con estas variables mostró un área bajo la curva de 0,913 ($p < 0,001$) para la identificación de ICs en la evaluación inicial (fig.).



Conclusiones: Valores basales bajos de ADN-VHB, HBcrAg y elastografía se relacionan de manera independiente con el estado de portador inactivo. Un score con estas variables podría identificar a los ICs en una única evaluación, independientemente del genotipo. Estudio financiado por el ISC III (PI17/02233).

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

LA REDUCCIÓN DE PESO MEDIANTE GASTROPLASTIA ENDOSCÓPICA BARIÁTRICA SE ASOCIA A MEJORÍA HISTOLÓGICA EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS. ANÁLISIS INTERMEDIO DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO DOBLE CIEGO CON BIOPSIAS PAREADAS

J. Abad¹, M. Arias-Loste², D. Burgos³, J. Ampuero⁴, J.L. Martínez¹, P. Iruzubieta², J. Graus³, A. Rincón⁴, B. Ruiz-Antorán¹, A. Santos², R. Martín-Mateos³, E. Llop¹, M. Romero⁴, A. Albillos³, J. Crespo² y J.L. Calleja¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es un problema creciente de salud pública. Los pacientes con esteatohepatitis presentan riesgo de desarrollar cirrosis y sus complicaciones. La pérdida de $> 10\%$ de la masa corporal mejora e incluso resuelve la inflamación y fibrosis hepática. Sin embargo, $< 25\%$ de los pacientes alcanzan este objetivo solo con dieta y ejercicio. En los últimos años la gastroplastia endoscópica bariátrica (GEB) ha demostrado ser una opción terapéutica para reducir peso en pacien-

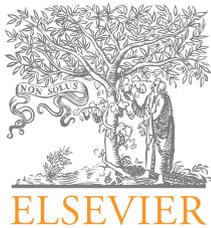
tes con obesidad. Presentamos los resultados preliminares de un estudio multicéntrico, controlado y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de la gastroplastia endoscópica bariátrica en pacientes con esteatohepatitis.

Métodos: Se incluyen 40 pacientes aleatorizados 1:1 en dos grupos: un brazo de gastroplastia endoscópica bariátrica (GEB) con *OverStitch® system* (Apollo Endosurgery, Austin, TX, EEUU) vs un brazo de GEB simulada (GEBS) junto modificación de hábitos de vida en ambos grupos. Los criterios de inclusión requerían obesidad (IMC > 30) junto con diagnóstico histológico de esteatohepatitis (NAS score > 3) y fibrosis F1-F3. Evaluamos cambios en IMC, rigidez hepática (Fibroscan) e histológicos basalmente y en semana 72 de los 21 pacientes incluidos que habían finalizado el seguimiento.

Resultados: Ambos grupos presentaban características basales similares. El IMC se redujo en 9 de 11 pacientes (> 80%) del grupo GEB frente a 4 de 10 (40%) del grupo GEBS (media de pérdida de peso 9,7% vs 4%, $p < 0,05$). Solo pacientes del grupo GEB consiguie-

ron perder y mantener una pérdida de más del 20%. Se observó mejoría significativa en valores de ALT, AST y ferritina en el grupo GEB ($p < 0,017$; $p < 0,045$; $p < 0,032$). La rigidez hepática se redujo en el grupo GEB ($-5,8 \pm 8,3$ kPa) pero aumentó en el grupo GEBS ($+2,01 \pm 7,3$ kPa) ($p < 0,05$). Los pacientes con reducción significativa del IMC mostraron mejoría en el NAS score ($p < 0,001$), 70% de los cuales fueron del grupo GEB. La mejoría histológica fue significativamente mayor en aquellos que consiguieron reducir en más del 10% su más corporal ($p < 0,001$). Se observaron efectos adversos leves en un 5% de los pacientes del grupo GEB y 1% del GEBS.

Conclusiones: La gastroplastia endoscópica bariátrica es más eficaz para reducir peso que la modificación aislada de los hábitos de vida en pacientes con obesidad y esteatohepatitis. Esta reducción de peso se asocia a mejoría analítica, elastográfica e histológica significativa. La gastroplastia endoscópica bariátrica puede ser una opción en los pacientes que no consigan reducir peso a través de dieta y ejercicio.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

Sesión General 4

Moderadores:

Paula Iruzubieta (Santander)

Rubén Francés (Alicante)

Cáncer de hígado “Clínica”

EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON SORAFENIB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. ESTUDIO CARDIO-SOR

L. Carballo-Folgozo¹, M. Celada-Sendino¹, A. Castaño-García¹, Á. Suárez-Noya¹, Á. Gejo-Benéitez¹, A. Nieto-Jara¹, C. del Caño Cerdán¹, R. Álvarez-Velasco², R. Lorca^{2,3}, C. Álvarez-Navascués¹, M.L. González-Diéguez¹, V. Cadahía¹, M. Rodríguez^{1,3,4} y M. Varela^{1,3,4,5}

¹Servicio de Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ³ISPA, Oviedo, España. ⁴Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, España. ⁵IUOPA, Oviedo, España.

Introducción: La eficacia del tratamiento sistémico en el carcinoma hepatocelular (CHC) depende de la adecuada selección de pacientes, del manejo correcto de complicaciones de la cirrosis y de la experiencia para tratar efectos adversos del tratamiento. El objetivo del estudio es evaluar la presencia de eventos cardiovasculares (CV) en una cohorte de pacientes con CHC tratados con sorafenib (SOR).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con CHC tratados con SOR de 2007-2019 en nuestro centro, a excepción de los tratados en ensayos clínicos o por recurrencia tras trasplante. Para clasificar el riesgo CV previo al inicio de SOR, diseñamos la escala CARDIOSOR que incluye: edad basal, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaco, enfermedad renal crónica e historia CV previa, dando un punto a cada ítem. Se realizó un seguimiento protocolizado que incluyó presión arterial y ECG basal, así como registro periódico de cambios ECG, presión arterial, eventos clínicos, efectos adversos, dosis y supervivencia.

Resultados: Se incluyeron 299 pacientes, con mediana de 66 años, 85% Child A, 73% BCLC-C, 67% ECOG-PS 0, 90% cirrosis (43% por alcohol), 53% fumadores, 28% obesos, 42% hipertensos, 32% diabetes, 25% dislipemia. La mediana de supervivencia fue 11,1 meses (IQR 5,6-20,5), 16 meses en ECOG PS 0 vs 5,3 meses en ECOG PS 1-2; $p < 0,001$. La mediana de duración del tratamiento fue 7,4 meses (IQR 3,3-14,7). Durante los 13,6 meses de mediana de seguimiento, 33 pacientes (11% del total) tuvieron al menos un evento CV mayor: insuficiencia cardíaca ($n = 11$), síndrome coronario agudo ($n = 11$), accidente cerebrovascular ($n = 12$) y enfermedad vascular periférica ($n = 8$), con mediana de tiempo entre inicio de SOR y evento de 12,7 meses (IQR 4,5-28). Un 33% del total (99 pacientes), sufrieron al menos un evento CV menor: diagnóstico o empeoramiento de hipertensión arterial ($n = 81$), QT largo ($n = 20$) y debut de fibrilación auricular ($n = 11$). La edad fue la única variable asociada de forma independiente con evento CV (HR 1,07; IC95% 1,03-1,12; $p = 0,002$). La escala CARDIOSOR permitió identificar a los pacientes (> 4 puntos) de mayor riesgo CV comparándolo con el grupo de 0-4 puntos (sHR 3,5; IC95% 1,5-8; $p = 0,003$). En 19 pacientes, la aparición de eventos CV fue la razón para la suspensión definitiva de SOR. Dos pacientes fallecieron por evento CV: uno por síndrome coronario y otro por accidente cerebrovascular.

Conclusiones: La incidencia de eventos CV en pacientes con CHC tratados con SOR en la práctica clínica es elevada, aparece de forma tardía y se asocia de forma independiente con la edad. Sin embargo, con un adecuado manejo multidisciplinar la mayoría de eventos CV no implican una suspensión definitiva de SOR. La escala CARDIOSOR es una herramienta clínica que podría ser útil para detectar los pacientes de mayor riesgo CV y, con ello, trazar un itinerario terapéutico secuencial y personalizado de acuerdo con el perfil de toxicidad farmacológica.

Cáncer de hígado “Clínica”

LA INTERVENCIÓN TELEMÁTICA DE ENFERMERÍA OPTIMIZA LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN TRATAMIENTO ORAL SISTÉMICO

G. Iserte Fort^{1,2,3}, N. Llarch Alfonso^{1,2,3}, N. Granel Domingo^{1,3,4}, V. Sapena Masip^{3,5,6}, M. Campos Gómez^{2,3,5},

M. Sanduzzi-Zamparelli^{3,4,5,6}, S. Muñoz Martínez^{3,4,5},
A. Forner Gonzalez^{2,3,6,7}, J. Bruix Tudó^{2,3,6,7} y M. Reig Monzó^{2,3,6,7}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unitat d'Oncologia Hepàtica, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM), Hospital Clínic Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ⁴Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica (FCRB), Barcelona, España. ⁵Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unitat d'Oncologia Hepàtica, Hospital Clínic Barcelona, España. ⁶Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España. ⁷Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Liver Unit, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM), Hospital Clínic Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La visita telefónica forma parte de los programas educativos de enfermería desde hace años y es una herramienta de seguimiento para pacientes con cáncer hepático. Esta herramienta permite una comunicación fluida entre el paciente y el equipo sanitario y permite identificar e intervenir precozmente ante los efectos adversos en contexto de los tratamientos, optimizando así el manejo de los pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la intervención enfermera de práctica avanzada (EPA) mediante la consulta telefónica a demanda en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado en tratamiento oral en segunda y/o tercera línea.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo que evalúa pacientes que iniciaron tratamiento convencional en segunda y/o tercera línea en la Unidad de Oncología Hepática (BCLC) del Hospital Clínic de Barcelona entre enero de 2017 y enero de 2020, y las llamadas que realizaron entre enero de 2017 y julio de 2020 o hasta suspensión del tratamiento.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 41 pacientes con CHC avanzado iniciaron tratamiento en segunda o tercera línea sin participación en un ensayo clínico. 20 de ellos recibieron tratamiento con regorafenib y 23 con cabozantinib (2 pacientes recibieron regorafenib en segunda línea y posteriormente cabozantinib en tercera línea). Se registraron 408 llamadas, el 25% de ellas pertenecían al periodo de confinamiento por la COVID-19 (14 de marzo-21 de junio de 2020). En nuestra cohorte, las EPA resolvieron el 100% de las llamadas administrativas de planificación y valoración de demoras, y el 43% (36% en regorafenib y 49% en cabozantinib) de las llamadas relacionadas con problemas de salud, incluyendo potenciales toxicidades relacionadas con el fármaco o descompensación de la cirrosis. En 9 ocasiones la respuesta a la llamada recibida fue derivar al paciente a urgencias. En pacientes con cabozantinib en segunda línea las EPA resolvieron hasta el 73,5% de las llamadas relacionadas con una potencial toxicidad del fármaco.

Conclusiones: El número de pacientes derivados a urgencias ha sido bajo y la mayor parte de los problemas se resolvieron por vía telefónica o añadiendo una visita presencial, evitando así la necesidad de acudir a urgencias. La consulta telefónica, gestionada por las EPA, impacta positivamente en el manejo ambulatorio de los pacientes con CHC en tratamiento sistémico, y ha sido clave para poder mantener estos tratamientos activos durante el periodo de confinamiento por la pandemia COVID-19.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Básica”

GENETIC AND PHARMACOLOGICAL INHIBITION OF XBP1 PROTECT AGAINST APAP HEPATOTOXICITY THROUGH THE ACTIVATION OF AUTOPHAGY

H. Ye^{1,2,3}, C. Chen^{1,2,4}, K. Zheng^{1,2,3}, B. Martín Agrados^{1,2}, L.J. Nelson⁵, M. Gómez del Moral⁶, I. Asensio^{7,8,9}, J. Vaquero^{7,8,9}, R. Bañares^{7,8,9}, M.A. Ávila^{9,10,11}, R.J. Andrade^{9,12}, M.I. Lucena^{1,12}, M. Luz Martínez-Chantar^{9,13}, H.L. Reeves^{11,45}, S. Masson^{14,15}, R.S. Blumberg¹⁶, Y.A. Nevzorova^{1,2,17}, E. Martínez Naves^{1,2} y F.J. Cubero^{1,2}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ²12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, Spain. ³Department of Anesthesia, ZhongDa hospital Southeast University, Nanjing, China. ⁴Department of General Surgery, Wuxi Xishan People's hospital, Wuxi, China. ⁵Institute for Bioengineering (IBioE), Human Tissue Engineering, Faraday Building, The University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, United Kingdom. ⁶Department of Cell Biology, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁸Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain. ⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. ¹⁰Hepatology Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain. ¹¹Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, Spain. ¹²Unidad de Gestión Clínica de Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, Spain. ¹³Liver Disease Laboratory and Liver Metabolism Laboratory, CIC bioGUNE, CIBEREhd, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Bizkaia, Spain. ¹⁴The Liver Unit, Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom. ¹⁵Newcastle University Translational and Clinical Research Institute, The Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom. ¹⁶Division of Gastroenterology, Hepatology, and Endoscopy, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, and Harvard Digestive Diseases Center, Boston, MA, USA. ¹⁷Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany.

Introduction and objectives: Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity induces endoplasmic reticulum (ER) stress which triggers the unfolded protein response (UPR) in hepatocytes. However, the mechanisms underlying ER stress remain poorly understood, thus reducing the options for exploring new pharmacological therapies for patients with drug-induced liver injury (DILI).

Methods: HepaRG cells were treated with APAP (0-20 mM) for 24h. Eight-to-twelve-week-old C57BL/6 wildtype (WT), *Xbp1*-floxed (*Xbp1^{fl/fl}*) and hepatocyte-specific knockout *Xbp1* mice (*Xbp1^{Δhepa}*) were challenged with either APAP (0-300 mg/kg) or vehicle from 0-48h. Histopathological examination of livers, immunofluorescence and immunohistochemistry, Western blot, real time (RT)-qPCR studies and transmission electron microscopy (TEM) were performed. Pharmacological inhibition of XBP1 using STF-083010 (75 mg/kg) was also undertaken *in vivo*.

Results: Cytoplasmic expression of XBP1 coincided with severity of human and murine DILI. Transcriptional and translational activation of the UPR and sustained activation of JNK1/2 were major events in APAP hepatotoxicity, both in a human hepatocytic cell line and in a preclinical model of DILI. *Xbp1^{Δhepa}* livers showed decreased UPR and JNK1/2 activation but enhanced autophagy in response to APAP overdose. Finally, blockade of XBP1 splicing by STF-083010 mitigated APAP-induced liver injury.

Conclusions: Genetic and pharmacological inhibition of *Xbp1* specifically in hepatocytes ameliorated APAP-induced liver injury via activation of autophagy. These findings provide the basis for the therapeutic restoration of ER stress in DILI.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

PATOLOGÍA DUAL: INFLUENCIA DE LA COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN LA EVOLUCIÓN Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA RELACIONADA CON EL ALCOHOL

P. Solís-Muñoz¹, M. de la Flor-Robledo², A. Yubero Fernández², E. Ochoa-Mangado⁴, N. Shah⁵ y M. Heneghan⁵

¹Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, España. ²Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España. ³Psicología, Universidad Severo Ochoa, Leganés, España. ⁴Fundación C.E.S.-Proyecto Hombre, España. ⁵Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁵Hospital King's College, Londres, Reino Unido.

Introducción: Se denomina patología dual (PD) a la coexistencia en un mismo individuo de, al menos, un trastorno por uso de sustancias y un trastorno psiquiátrico. Se trata de una entidad con una gravedad y complejidad mayor que la simple suma de un trastorno adictivo y uno psiquiátrico por separado. Existen muy pocos datos sobre la relación de la patología dual con la enfermedad hepática por alcohol (EHA).

Métodos: Se incluyeron de forma prospectiva pacientes con EHA y PD. Por cada paciente con enfermedad dual, se incluyó como control a al menos un paciente con EHA y trastorno por uso de alcohol (TUA) sin enfermedad psiquiátrica adicional. Se siguió la evolución de los pacientes semestralmente durante 5 años.

Resultados: El reclutamiento de pacientes con EHA comenzó en 2017 e incluye un total de 83 pacientes con PD y a 86 pacientes con TUA sin patología psiquiátrica comórbida. Catorce pacientes en el primer grupo y 12 en el segundo no completaron el seguimiento (NS). La edad media fue de 41 años el grupo PD y 44 años en el grupo TUA (NS). El porcentaje de hombres fue 69,6% en el grupo PD y 72,9% en el grupo TUA (NS). Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en pacientes con EHA fueron los trastornos del ánimo y los trastornos por ansiedad. Numerosas variables sugieren una peor evolución en los pacientes con EHA y PD que en los que solo tenían TUA. Entre ellas, la cantidad de gramos de alcohol ingeridas (34,1 vs 22,7 g/día, $p < 0,001$), la fibrosis al inicio del estudio (8 vs 5,7 kPas, $p < 0,05$), la velocidad de progresión de la fibrosis (20,3% vs 8,1% avanzaron dos grados de fibrosis durante el estudio, $p < 0,05$), el número de ingresos psiquiátricos, de ingresos por hepatitis alcohólica o por descompensación de una cirrosis, así como la mortalidad fueron significativamente mayores. El tiempo en remisión inicial y continuada fue menor y el número de recaídas mayor. El número de pacientes con indicación de trasplante que se trasplantaron fue menor en los que tenían PD que en los pacientes con TUA únicamente. Dentro de los pacientes con PD, los que evolucionaban peor eran los que tenían trastorno del estado de ánimo, especialmente los pacientes con trastorno bipolar.

Conclusiones: La patología dual debe ser considerada como un factor de mala evolución en los pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol. Esta patología es frecuente en los pacientes con EHA y supone mayor gravedad, mayor rapidez en la evolución de la hepatopatía, así como mayores dificultades para lograr la remisión mantenida y para la realización del trasplante hepático.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

PAPEL DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA AGUDA POR VARICES

A. Villagrasa¹, V. Hernández-Gea^{2,3}, M. Ventura-Cots^{1,3}, R. Bataller⁴, Á. Giraldez⁵, B. Procopet⁶, L. Amitrano⁷, C. Villanueva^{3,8}, D. Thabut⁹, L. Ibáñez-Samaniego^{3,10}, G. Silva-Junior², A. Albillos^{3,11}, C. Bureau¹², J. Trebicka^{3,14,11,56}, E. Llop^{3,17}, W. Laleman¹⁸, J.M. Palazón¹⁹, J. Castellote²⁰, S. Rodríguez²¹, L.L. Glud²², C. Noronha Ferreira²³, 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-Gómez³⁴, A. Zipprich³⁵, M. Casas³⁶, H. Masnou³⁷, M. Primignani³⁸, A. Krag¹⁶, M. Tantau⁶, M.A. Guardascione⁷, E. Alvarado^{3,8}, M. Rudler⁹, R. Bañares^{3,10}, J. Martínez¹¹, M. Angèle Robic¹², C. Jansen¹⁵, J.L. Calleja^{3,17}, F. Nevens¹⁸, J. Bosch^{2,3,39}, J.C. García-Pagan^{2,3} y J. Genesca^{3,40}

¹Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, IMDIM, University of Barcelona, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EEUU. ⁵Clinical Management Unit of Digestive Diseases, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁶Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology “Octavian Fodor”, Hepatology Department and “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Romania. ⁷Gastroenterology Unit, Ospedale A Cardarelli, Naples, Italia. ⁸Department of Gastroenterology, Hospital of Santa Creu and Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Hospital Sant Pau Biomedical Research Institute (IB Sant Pau) Barcelona, España. ⁹Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, Francia. ¹⁰Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERehd, Madrid, España. ¹¹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), University of Alcalá, Madrid, España. ¹²Department of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, INSERM 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, España. ¹⁵Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona, España. ¹⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca. ¹⁷Liver Unit, España. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. ¹⁸Department of Gastroenterology and Hepatology of University of Leuven, Leuven, Bélgica. ¹⁹Hospital General Universitario Alicante, España. ²⁰Gastroenterology Department, Hepatology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, España. ²¹Gastroenterology and Hepatology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. ²²Gastrounit, Medical Division, University Hospital of Hvidovre, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca. ²³Serviço de Gastrenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar, Lisboa Norte, Portugal. ²⁴Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, IMIM

(Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, España.

²⁵Department of Gastroenterology, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España. ²⁶Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ²⁷Department of Gastroenterology, University Hospital San Cecilio, Granada, España. ²⁸Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. ²⁹Gastroenterology Department, University Hospital of the Canary Islands, La Laguna, Tenerife, España.

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), CEGIIR, University of Alberta, Edmonton, Canadá. ³⁴Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Valme, CIBERhd, Sevilla, España. ³⁵First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Alemania. ³⁶Liver Unit, Gastroenterology Department, Parc Tauli University Hospital, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I³PT, Autonomous University of Barcelona, Sabadell, España. ³⁷Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España. ³⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, IRCCS Ca' Granda Maggiore Hospital Foundation, University of Milan, Italia. ³⁹Department of Biomedical Research, Inselspital, Bern University, Suiza. ⁴⁰Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La hepatitis alcohólica (HA) es una entidad caracterizada por la aparición de ictericia en contexto de consumo excesivo de alcohol que puede asociarse a complicaciones, como la hemorragia aguda por varices (HAV). El objetivo fue evaluar la prevalencia de HA en pacientes con HAV y comparar los eventos clínicos y la supervivencia entre distintos grupos: HA, cirrosis hepática relacionada con alcohol (CHA) con consumo activo (c-CHA) o abstinentes (a-CHA) y cirrosis viral.

Métodos: Subestudio de la cohorte TIPS precoz (p-TIPS), observacional-multicéntrico que incluye 2.138 cirróticos con una HAV recogidos entre 2011-2015. Se seleccionaron 916 pacientes, independientemente de si recibieron p-TIPS, divididos en: pacientes con criterios de HA (según la NIAAA), c-CHA (n = 285), a-CHA (n = 227) y cirrosis viral (n = 305). El motivo principal de exclusión fue la cirrosis de otras etiologías o mixtas. La supervivencia se evaluó mediante Kaplan-Meier y el test log-rank, realizándose un subanálisis estratificando los pacientes según el CLIF-C AD.

Resultados: Los pacientes con HA representaron el 10,8% de los 916 pacientes. Los pacientes con HA, tenían peor puntuación en las escalas pronósticas, mayor frecuencia de infecciones y hemorragia activa al ingreso. Los pacientes con HA y a-CHA presentaron las tasas de supervivencia más bajas a los 42 y 90 días (fig.). Los pacientes con a-CHA mostraron la peor supervivencia a 1 año (65,5%). Entre los pacientes con CLIF-C AD > 55, la peor supervivencia durante el seguimiento se observó en el grupo a-CHA, mientras que los pacientes del grupo c-CHA presentaron la mejor supervivencia. En cuanto a los pacientes con CLIF-C AD ≤ 55, aquellos con HA presentaron la peor supervivencia.

Conclusiones: La etiología de la cirrosis y el fenotipo de la enfermedad por alcohol influyen la supervivencia después de una HAV. Los pacientes con HA presentan peor resultado a corto plazo, y aquellos con a-CHA peor supervivencia a largo plazo.

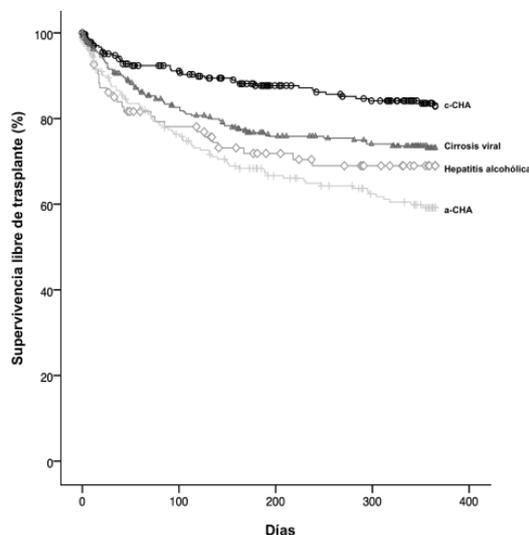


Figura. La supervivencia libre de trasplante a los 42 días fue del 83,8%, 93,3%, 86,3% y 90,4% para los grupos de HA, c-CHA, a-CHA y cirrosis viral. A los 90 días la supervivencia libre de trasplante fue del 79,8%, 93%, 79,6% y 84,8% respectivamente con diferencia estadística significativa tan sólo entre los grupos HA y c-CHA. A los 365 días la supervivencia libre de trasplante fue 72,7%, 86%, 65,5% y 76,6%. Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el grupo c-CHA y el resto de grupos en todo momento.

Cirrosis hepática relacionada con alcohol, CHA; cirrosis hepática relacionada con alcohol con consumo activo, c-CHA; cirrosis hepática relacionada con alcohol en abstinencia, a-CHA.

Trasplante hepático “Básica”

CARACTERIZACIÓN PROTEÓMICA DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS A PARTIR DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS: NUEVAS HERRAMIENTAS PARA ENTENDER EL DESARROLLO DEL HÍGADO Y LA FIBROSIS

R.A. Martínez García de la Torre¹, J. Vallverdú¹, M. Azkargorta², F. Elortza², J.J. Lozano^{1,3} y P. Sancho-Bru^{1,3}

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, España.

²Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), CIBERhd, ProteoRed-ISCII, Derio, Bizkaia, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd), Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Las células estrelladas hepáticas (HSC) son el principal tipo celular fibrogénico en las enfermedades crónicas del hígado. Entender el desarrollo embrionario de las HSCs y su activación es clave para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Mediante la adición secuencial de factores, hemos generado HSC humanas funcionales a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC-HSC). En este trabajo hemos realizado un análisis proteómico para comprender cómo la diferenciación de las iPSC-HSC imita el desarrollo embrionario de las HSC y para descubrir las vías implicadas en la activación y la fibrosis hepática.

Métodos: Las iPSC-HSC humanas se obtuvieron siguiendo el protocolo de diferenciación descrito en Coll et al. 2018 y Vallverdú et al. 2021. Las muestras se recogieron y procesaron cada dos días para el análisis proteómico. Se analizaron cuatro diferenciaciones independientes y se utilizaron HSC primarias humanas como control. Se utilizó qPCR y citometría de flujo para la validación.

Resultados: El perfil proteómico secuencial de la diferenciación mostró una reducción de los marcadores pluripotentes (RIF1, POU5F1, DPPA4) y un aumento de los marcadores HSC (LUM, DCN, PTN, COL1A1 y MMP2) a lo largo de la diferenciación. Un análisis de correlación de Pearson indicó que la diferenciación se produce en tres etapas: fase indiferenciada (del día 0 al 4), etapa fetal inter-

media (del día 6 al 8) y etapa de maduración final (del día 10 al 12). Los marcadores de desarrollo de las HSC fetales, como VIM, ALCAM, FBLN1 y DCN, se expresaron secuencialmente en la fase fetal y se mantuvieron durante la fase de maduración, lo que indica la recapitulación del desarrollo embrionario in vitro. La comparación de las iPSC-HSC con las HSC primarias reveló que las vías de señalización implicadas en la activación de las HSC, como la de TGF β , PDGFR, la señalización del VEGF o la autofagia, se expresaban tempranamente en la fase fetal, mientras que la mayoría de las vías implicadas en la fibrosis hepática no se expresaban. Además, identificamos un grupo de proteínas que no cambiaban a lo largo de la diferenciación pero que se expresaban en gran medida en las HSC primarias. Mediante la herramienta bioinformática de DAVID predijimos que RORA podría estar regulando la expresión de dichas proteínas, regulando asimismo la diferenciación de HSC. Los experimentos in vitro con un agonista (SR1078) confirmaron que la señalización de RORA regula tanto la diferenciación de las HSC como el fenotipo quiescente.

Conclusiones: La caracterización proteómica de la diferenciación de las iPSCs permitió la recapitulación del desarrollo embrionario de las HSC y las vías implicadas en la activación celular in vitro. Este estudio indica que la diferenciación iPSC-HSC es un buen modelo para estudiar la biología de las HSC y explorar los mecanismos de la fibrosis hepática.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA: PREVALENCIA Y RELEVANCIA PRONÓSTICA

P. Solís-Muñoz^{1,2}, M. de la Flor-Robledo³, N. Shah⁴, L. Alonso del Castillo-Herrera¹, I. García-Ruiz⁵, J. Argemí⁶, C. García-Monzón⁷, R. Bataller⁶ y M. Heneghan⁴

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España. ²Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España. ³Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. ⁴Institute of Liver Studies, Hospital King's College, Londres, Reino Unido. ⁵Laboratorio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ⁶Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Medicine, Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, EEUU. ⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Santa Cristina, España.

Introducción: La enfermedad hepática por alcohol se caracteriza por disfunción mitocondrial y posterior producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. La hepatitis alcohólica (HA) es la forma más grave de esta enfermedad y es necesario desarrollar nuevas terapias basadas en mecanismos patogénicos. Nuestro objetivo fue evaluar el estado de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) en la HA y valorar si esto tenía valor pronóstico.

Métodos: Se incluyó a 98 pacientes: 17 de ellos con HA no grave, 81 con HA grave y 12 controles sanos. A todos ellos se les realizó una biopsia hepática. Parte del tejido se congeló para la determinación de la actividad de la CRM. La actividad de la CRM y de la enzima citrato-sintetasa se midió usando un espectrofotómetro DU-650. La expresión de genes clave de la CRM se realizó por RN-Seq del tejido hepático.

Resultados: La actividad de la CRM se encontró disminuida tanto en los pacientes con HA no grave (entre el 31,5% y el 44,3%) como en los que tenían HA grave (entre el 6,1% y el 35,8%) con respecto a los controles sanos. El complejo I (C-I) es el que mejor se correlacionó con el pronóstico de estos pacientes. Se encontró una estrecha correlación negativa entre la actividad del C-I y el índice de Maddrey (-0,86) y buena para el índice de MELD (-0,79). En los pacientes con hepatopatía alcohólica, al igual que en los pacientes con NAFLD, la expresión de los genes nucleares de la CRM está disminuida mientras que la de los genes mitocondriales está aumentada con respecto a otras hepatopatías. Sin embargo, no hubo diferencias entre los distintos fenotipos de enfermedad hepática por alcohol. De todos los factores clínicos y analíticos evaluados, los que se asociaron significativamente con la actividad del C-I fueron el INR, la creatinina, la respuesta a corticoides, la bilirrubina, el índice de MELD y el de Maddrey. Una actividad disminuida del C-I se correlacionó con una ausencia de respuesta a corticoides y una mayor mortalidad a los 28 días y a los dos meses en los pacientes con HA grave. El AUROC de la actividad del C-I fue de 0,85 para valorar la mortalidad antes de 2 meses. El punto de corte ideal de la actividad del C-I para detectar a los pacientes con peor pronóstico fue el 16,3%. Una actividad por debajo del 16,3% fue capaz de detectar el 83,9% de los pacientes fallecidos. La mortalidad global fue de 35,7%, mientras que la de los pacientes con actividad del complejo I < 16,3% fue del 66,7%. Los pacientes con actividad del complejo I menor de 16,3% tratados con corticoides y NAC fue menor que en aquéllos tratados con corticoides únicamente, aunque este subanálisis se basó en un número bajo de pacientes.

Conclusiones: La disfunción de la CRM es frecuente en pacientes con HA. Una menor actividad del complejo I se relaciona con ausencia de respuesta a corticoides y con mayor mortalidad en los pacientes con HA grave. La NAC asociada a corticoides podría ser útil en los pacientes con mayor disfunción mitocondrial.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

Sesión General 5

Moderadores:

Mercedes Iñarrairaegui (Pamplona)

Pau Sancho (Barcelona)

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

CARVEDILOL ASOCIADO A SIMVASTATINA MODULAN LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN LA CIRROSIS CON HIPERTENSIÓN PORTAL Y NO RESPUESTA A β -BLOQUEANTES: ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE-CIEGOE. Alvarado-Tapias^{1,2,3}, R. Montañés Lecina³, A. Ardevol^{1,3}, A. Brujats^{1,3}, B. Cuyàs^{1,3}, M. Poca^{1,2}, J. Torras^{1,2}, I. Graupera^{2,4}, O. Pavel^{1,3}, S. Vidal³ y C. Villanueva^{1,2,3}¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁴Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción: En la cirrosis con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), carvedilol (Cv), un β -bloqueante y α -1-bloqueante, tiene un mayor efecto reductor de la hipertensión portal que propranolol, y tiene propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias. Las estatinas reducen la resistencia vascular intrahepática mediante un efecto pleiotrópico. Aunque algunas citosinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) han sido relacionada con riesgo de progresión de la cirrosis, no está claro el efecto de Cv en la inflamación sistémica y si la asociación de estatinas puede modular este efecto en la cirrosis HPCS.

Métodos: Se incluyeron consecutivamente pacientes con cirrosis e HPCS. Se realizó un estudio hemodinámico basal, se obtuvo gradiente de presión venosa hepática (GPVH) antes y después de i.v. propranolol. Los no respondedores agudos fueron tratados con Cv. Bajo dosis máxima de Cv, los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (Pb) o Sv (40 mg/d) doble ciego. Se realizó un segundo estudio hemodinámico al mes para evaluar la respuesta he-

modinámica crónica. Obtuvimos plasma de ambos estudios hemodinámicos, se evaluaron citosinas proinflamatorias (interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), Interleucina-1 β (IL-1 β), proteína quimioatrayente de monocitos-1(MCP-1) y marcadores de estrés oxidativo como: óxido nítrico (ON), malondialdehído (MDA) y factor de Von Willebrand (FvW).

Resultados: Se incluyeron 82 pacientes no respondedores, tratados con Cv, aleatorizados a Pb (N = 41) o Sv (N = 41). En condiciones basales, las características clínicas, hemodinámicas y los niveles de citosinas fueron similares. Las citosinas inflamatorias: IL-6, MCP-1 y MDA descendieron significativamente (P < 0,05) en ambos grupos, siendo la magnitud del descenso mayor con Cv+Sv (p < 0,01). No se observaron cambios significativos en los niveles de IL-1 β , TNF- α o ON. El GPVH disminuyó significativamente tanto con Cv+Pb (19 \pm 3 a 17 \pm 3 mmHg, p < 0,001) como Cv+Sv (19 \pm 4 mmHg a 16 \pm 4 mmHg, p < 0,001), aunque el descenso fue mayor con Cv+Sv vs Cv+Pb (-16 \pm 12%Vs- 11 \pm 8%, p = 0,05). No hay correlación entre (Δ % leucocitos Δ % IL-6)(r: -0,130, p = 0,537). En los pacientes con descenso crónico del GPVH (> 20%) la Δ % IL-6 ha sido significativamente mayor en los pacientes con (Cv+SvVsCv+Pb) (-30 \pm 6 vs -11 \pm 2, p = 0,04), siendo significativa la correlación entre IL-6 seguimiento y el GPVH seguimiento (r: 0,920, p = 0,01).

Conclusiones: En pacientes con HPCS sin respuesta hemodinámica, carvedilol logra una reducción significativa de citosinas proinflamatorias y mediadores del estrés oxidativo (IL-6, MCP-1, MDA), así como GPVH. Estos cambios se incrementan significativamente con la adición de simvastatina. Estos resultados sugieren que la adición de Sv potencia el efecto reductor de la hipertensión portal observado con carvedilol, así como la eficacia anti-inflamatoria, podría conseguir mayor eficacia clínica.

Hepatitis virales “Básica”

RESTAURACIÓN DE LA RESPUESTA CD8 VHB-ESPECÍFICA MEDIANTE BLOQUEO PD-L1 MÁS IL-15 EN LA HEPATITIS CRÓNICA B EAG(-) CON TRATAMIENTO CORTO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓ(T)IDOS

J. Peña-Asensio^{1,2}, H. Calvo¹, J. Miquel¹, E. Sanz-de Villalobos¹, A. González-Praetorius¹, M. Torralba^{1,3} y J.R. Larrubia^{1,3}

¹Unidad de Hepatología Traslacional, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ³Departamento de Medicina y Especialidades Clínicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

Introducción y objetivos: El restablecimiento de una respuesta celular citotóxica virus hepatitis B (VHB)- específica durante el tratamiento de la hepatitis crónica B eAg(-) (HCBeAg(-)) con análogos de nucleós(t)idos (AN) podría conducir a la cura funcional. El bloqueo de la molécula PD-1 podría favorecer la restauración de las células T durante el tratamiento con AN. Sin embargo, dicho bloqueo podría ser insuficiente en los casos con un corto periodo (CP) de tratamiento, posiblemente debido al deterioro mitocondrial de las células CD8 exhaustas. La interleucina (IL)-15 podría reprogramar el metabolismo mitocondrial y favorecer la reversión del agotamiento de éstas células.

Métodos: En pacientes con HCBeAg(-) HLA-A2+ tratados con AN (N = 46), y en portadores inactivos (PI) (N = 26), comprobamos la frecuencia periférica y la capacidad de expansión de las células CD8+ específicas de HBVcore₁₈₋₂₇, según la duración del tratamiento con AN (< 78 meses: CP; ≥ 78 meses: largo periodo (LP)). Para el análisis mitocondrial se midió la expresión de PGC1a, Glut1 y CP-T1a después de expansión, en presencia de IL-2 o IL-15 en pacientes PI. En los pacientes en tratamiento, evaluamos el papel de anti-PD-L1, IL-15 y el tratamiento combinado de ambos en la reactividad de las células T después de estimulación in vitro antígeno (Ag)-específica. Visualizamos las células T CD8 específicas del VHB mediante citometría de flujo tras la tinción con complejos pentaméricos HLA-A2/péptidos.

Resultados: La frecuencia ex-vivo de células CD8 específicas contra el epítipo VHBcore₁₈₋₂₇ fue mayor en los casos tratados por un LP en comparación con los pacientes con tratamiento por CP y pacientes PI (p = 0,006). La capacidad de expansión tras la estimulación in vitro Ag-específica se conservó en todos los pacientes tratados por LP y en el 75% de los PI, pero solo en el 50% de los casos con CP de tratamiento (p = 0,006). La IL-15 aumentó la expresión de PGC1a (p = 0,008) y CPT1a (p = 0,028) y disminuyó la expresión de Glut1 (p < 0,05) en las células T CD8 HBVcore₁₈₋₂₇-específicas. El efecto sinérgico de anti-PD-L1 más IL-15 restauró la reactividad de las células T en todos los casos con CP de tratamiento con AN, mientras que este efecto no se observó al administrar los tratamientos por separado (p < 0,001).

Conclusiones: El tratamiento con AN puede restaurar la reactividad de la respuesta de las células T CD8 VHB-específica en caso de un tratamiento prolongado. En pacientes con un CP de tratamiento, los AN revierten el agotamiento de las células T solamente en el 50% de los casos. El bloqueo la molécula coestimuladora negativa PD-1 junto con la reprogramación mitocondrial mediante IL-15 es capaz de restablecer la reactividad de las células T VHB-específicas en todos los pacientes con un CP de tratamiento. Esta combinación podría considerarse como una potencial estrategia para lograr la cura funcional en los pacientes con HCBeAg(-) tratados con AN, independientemente de la duración del tratamiento.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Clínica”

TRASPLANTE HEPÁTICO EN ENFERMEDAD PORTO-SINUSOIDAL: PRONÓSTICO A MEDIO-LARGO PLAZO

M. Magaz¹, H. Giudicelli-Lett², O. Nicoară-Farcău^{1,3}, N. Rajoriya⁴, A. Goel⁴, F. Durand², L. Smets⁵, K. Raymenants⁵, S. Hillaire², G. Crespo⁶, L. Téllez⁷, L. Elkrief⁸, C. Fondevila⁹, L. Orts¹, F. Nery¹⁰, A. Shukla¹¹, H. Larrue¹², X. Verhelst¹³, H. Degroote¹³,

V. Aguilera¹⁴, E. Llop¹⁵, A. Baiges¹, F. Turón¹, J.L. Calleja¹⁵, C. Bureau¹², A. Albillos⁷, F. Nevens⁵, V. Hernández-Gea¹, D. Tripathi⁴, P.E. Rautou², J.C. García-Pagán¹ y VALDIG¹⁶

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, España.

²Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, DHU Unity, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia. ³Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology “Octavian Fodor”, Hepatology Department and “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Romania.

⁴Liver Unit, University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, Reino Unido. ⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital KU Leuven, Leuven, Bélgica. ⁶Liver Transplant Unit, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBEREhd, University of Barcelona, Barcelona, España.

⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBEREhd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁸Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Suiza. ⁹Service d'Hépatologie-Gastroentérologie, CHU de Tours. Université de Paris, Centre de recherche sur l'inflammation, Inserm, U1149, CNRS, Paris, Francia. ¹⁰Department of Surgery, Division of Hepatobiliary and General Surgery, Institut de Malalties Digestives I

Metabòliques (IMDiM), Hospital Clínic, University of Barcelona, España. ¹¹Liver Unit, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Sto Antonio, Porto, Portugal. ¹²Department of Gastroenterology, Lokmanya Tilak Municipal General Hospital and Lokmanya Tilak Municipal Medical College, Sion, Mumbai, India. ¹³Department of Hepatology, Rangueil Hospital, CHU Toulouse, University Paul Sabatier of Toulouse, Francia. ¹⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica.

¹⁵Liver Transplantation and Hepatology Unit, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, CIBEREhd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Instituto de Salud Carlos III, Valencia, España. ¹⁶Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBEREhd, Madrid, España. ¹⁶EASL Consortium, España.

Introducción y objetivos: La enfermedad vascular porto-sinusoidal (PSVD) es una enfermedad rara que generalmente presenta una función hepática conservada. Sin embargo, alguno/as pacientes pueden desarrollar complicaciones de hipertensión portal o insuficiencia hepática y requerir un trasplante hepático (TH). Los datos sobre TH en esta enfermedad son muy limitados. El objetivo fue describir las indicaciones y el resultado a largo plazo del TH en pacientes con PSVD.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico internacional de la red VALDIG incluyendo 79 pacientes con PSVD que requirieron TH entre 1996 y 2019 (29 fueron trasplantados con el diagnóstico erróneo de cirrosis).

Resultados: Las indicaciones del TH fueron: ascitis refractaria en 23 (29,1%), 16 (20,2%) encefalopatía hepática, 13 (16,4%) síndrome hepatopulmonar, 8 (10,1%) insuficiencia hepática, 4 (5%) peritonitis bacteriana espontánea, 2 (2,5%) síndrome hepatorenal, 2 (2,5%) carcinoma hepatocelular, 1 (1,3%) hemorragia relacionada con hipertensión portal recurrente y otras indicaciones 10 (12%) (necesidad de doble trasplante o trasplante preventivo en pacientes con fibrosis quística). De los 79 PSVD, 31 tenían una enfermedad asociada potencialmente grave mientras que los restantes eran idiopáticos o con trastornos asociados leves (i.e. tiroiditis autoinmune). El seguimiento medio post-TH fue de 60 ± 60 [1-265] meses.

Veintitrés pacientes murieron tras 44 ± 70 [1-235] meses de seguimiento, ocho por complicaciones hepáticas y 15 por complicaciones directas de la enfermedad asociada. La supervivencia acumulada post-TH fue del 82%, 81% y 69%, a 1, 2 y 5 años respectivamente. Seis pacientes (7,5%) precisaron un nuevo TH (trombosis de la arteria hepática n = 2, insuficiencia hepática aguda n = 2, pérdida del injerto n = 1 y complicación biliar irresoluble n = 1), siendo la supervivencia del injerto del 81%, 78% y 66%, a 1, 2 y 5 años. Diecisiete pacientes (21%) experimentaron rechazo agudo y dos pacientes desarrollaron rechazo crónico. No se describieron neoplasias de novo. Tan solo 3 pacientes presentaron complicaciones post-TH atribuibles a recurrencia de la hipertensión portal (HTP): 136, 21 y 259 meses postrasplante respectivamente, dos fueron ascitis (una en el contexto de trombosis portal extensa y en otra se practicó biopsia hepática mostrando signos histológicos sugestivos de recurrencia de la PSVD), la tercera presentó encefalopatía en la que no se pudo descartar origen úremico. En otros/as 36 pacientes se practicaron biopsias hepáticas durante el seguimiento 23 ± 34 meses postrasplante, sin objetivar en ninguna de ellas signos histológicos de recurrencia de PSVD.

Conclusiones: El TH resulta una buena estrategia terapéutica en pacientes con PSVD, especialmente cuando la condición asociada no es potencialmente grave. El riesgo de recurrencia de la enfermedad postrasplante parece muy bajo.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

LA TERAPIA EXPERIMENTAL MEJORA LA FIBROSIS Y ESTEATOHEPATITIS E IMPIDE SU PROGRESIÓN EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

J. Ampuero^{1,2,3,4}, R. Gallego^{2,3}, D. Maya-Miles^{2,3}, Á. Rojas^{2,3}, R. Muñoz^{2,3}, A. Gil^{2,3}, R. Montero^{2,3}, M.R. García Lozano^{2,5}, S. Gato² y M. Romero-Gómez^{1,2,3,4}

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

²Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ³CIBERehd, España.

⁴Universidad de Sevilla, España. ⁵Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España.

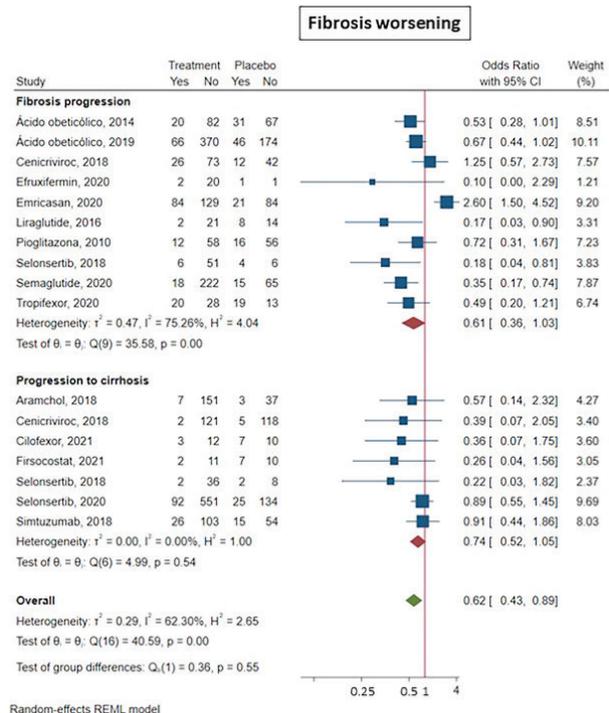
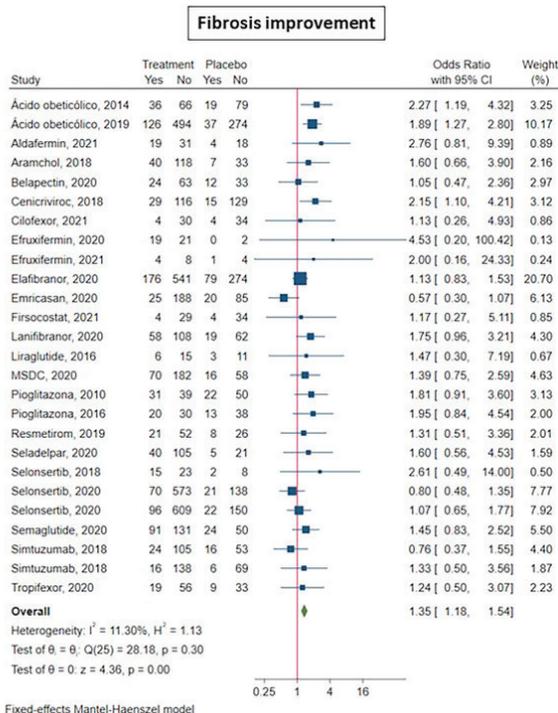
Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es una entidad creciente en cuanto a morbimortalidad pero no tiene una terapia específica. Existen múltiples fármacos en ensayo clínico (ECA) con resultados negativos o subóptimos.

Objetivos: Evaluar de forma sistemática el beneficio de terapia experimental dirigida frente a EHmet.

Métodos: Se incluyeron en el metaanálisis 27 ECA con terapia experimental vs placebo y biopsias pareadas. Se usó modelo de efecto fijo o aleatorio según heterogeneidad ($\pm I^2$ 25%). Además de criterios de respuesta FDA (resolución de NASH sin empeorar fibrosis; mejoría de fibrosis sin empeorar NASH), se evaluó la ausencia de progresión de fibrosis y NASH.

Resultados: Los sujetos recibiendo fármaco tuvieron: a) mejoría de fibrosis (ECA = 26; n = 7.108): OR 1,35 (1,18-1,54) (I^2 11%), especialmente aquellos sin cirrosis [ECA = 19 (OR 1,38 (1,20-1,60)) vs ECA = 7 (OR 1,14 (0,80-1,62))]; b) resolución de NASH (ECA = 25; n = 7196): OR 1,65 (1,25-2,19) (I^2 55%), particularmente pacientes sin cirrosis [ECA = 19 (OR 1,68 (1,25-2,25)) vs ECA = 6 (OR 1,62 (0,63-4,13))]; c) mejoría NAS > 2 puntos (ECA = 18; n = 3755): OR 1,83 (1,28-2,61) (I^2 73%), especialmente si no existía empeoramiento de fibrosis [ECA = 9 (OR 2,23 (1,40-3,55))]; d) protección frente a progresión de fibrosis (ECA = 15; n = 3.265): OR 0,62 (0,43-0,89) (I^2 62%), tanto entre estados [ECA = 10 (OR 0,61 (0,36-1,03))] como hacia cirrosis [ECA = 7 (OR 0,74 (0,52-1,05))]; e) protección frente a empeoramiento de NASH (ECA = 4; n = 695): OR 0,57 (0,39-0,84) (I^2 65%). Para fibrosis, recibir fármaco tuvo un beneficio neto de 7% (mejoría 24%; progresión 17%) vs -3% de placebo (mejoría 19%; progresión 22%).

Conclusiones: Recibir terapia experimental basada en plausibilidad biológica aumenta la probabilidad de regresión de fibrosis y resolución de NASH. Además, disminuye el riesgo de progresión de fibrosis y NASH. Ambos eventos deberían incluirse como objetivo en los ensayos clínicos para observar el beneficio global de la terapia.



Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Clínica”

UTILIDAD DEL COBRE INTERCAMBIABLE (CUEXC) Y RATIO DEL CUEXC (REC) COMO HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS Y DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON: RESULTADOS DE UNA COHORTE MULTICÉNTRICA EN VIDA REAL

Z. Mariño^{1,2,3}, C. Molera-Busoms^{4,5}, J. Moreno-García⁶, M. Larrarte-King⁷, M. Mercadal-Hally^{5,7}, J. Martín-de-Carpi^{4,5}, C. Badenas⁸, X. Fornes¹, J. Quintero-Bernabeu^{5,7} y R. Artuch-Iriberrí⁶

¹Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ²Xarxa d'Unitats de Expertesa Clínica (XUEC) en Enfermedades Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ³European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, España. Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, España. ⁵Unidad Integrada de Hepatología Compleja y Trasplante Hepático Pediátrico (Hospital Sant Joan de Deu-Hospital Vall d'Hebron), Barcelona, España. ⁶Departamento de Bioquímica Clínica, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, CIBERER, Barcelona, España. ⁷Unidad de Hepatología Pediátrica y Trasplante Hepático, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁸Unidad de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, CIBERER, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad rara de presentación clínica variable. A excepción de mutaciones reconocidas en el gen *ATP7B*, no existe ningún marcador patognomónico de EW por lo que el diagnóstico se basa en los criterios de Leipzig (Ferenci et al, 2003). El seguimiento de la EW es complejo y heterogéneo, extrapolado del de otras hepatopatías más prevalentes. El cobre intercambiable (CuEXC) y el ratio relativo de cobre intercambiable (REC) (El-Balkhi et al, 2011) son marcadores útiles para el diagnóstico de la EW (REC: S/E 100%); sin embargo, su uso no se ha generalizado y no se han validado en el seguimiento de la EW. Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de CuEXC y REC en el diagnóstico y seguimiento de una cohorte multicéntrica de pacientes con EW.

Métodos: Se incluyeron pacientes con EW de 3 centros de Barcelona; la medición de CuEXC ($\mu\text{g/L}$) y REC (%) se realizó en muestras de suero al diagnóstico ($n = 5$) o en seguimiento ($n = 37$) por medio de espectrometría de masas acoplada a fuente de plasma (ICP-MS). Se recogieron variables clínicas y analíticas de los pacientes y se incluyó un grupo control sin EW ($n = 56$). Las variables se expresaron en mediana/RIQ₂₅₋₇₅ (cuantitativas) o n (%) (categóricas); se compararon grupos mediante test de chi-cuadrado o U-Mann Whitney/Kruskal-Wallis; se calcularon correlaciones con test de Spearman.

Resultados: Inclusión de 42 pacientes con EW (33 adultos, 9 niños): 52,4% varones; edad en momento de la muestra: 28,5 años (19-42); ceruloplasmina 0,04 g/L (0,03-0,1); 88% en fase de seguimiento [tiempo desde diagnóstico: 13 años (5-23)]; 71,4% heterocigotos compuestos; 61,9% con fenotipo hepático; 50% tratados con zinc. REC y CuEXC fueron significativamente superiores en la EW, tanto al diagnóstico [REC 31,2%; CuEXC 84 $\mu\text{g/L}$ (72-539)]; como en seguimiento [33,8%; 65 $\mu\text{g/L}$ (34-104)], comparado con los controles (3,9%; 41 $\mu\text{g/L}$ (289-55)) ($p < 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas de CuEXC ni REC entre pacientes con EW según: momento de evaluación (diagnóstico vs seguimiento), genotipo, fenotipo, edad, tiempo de evolución o adherencia al tratamiento. Se observó correlación negativa entre REC/ceruloplasmina ($\rho = -0,52$, $p = 0,002$) y positiva entre CuEXC/ceruloplasmina ($\rho = 0,66$, $p < 0,001$). Los niveles de REC (pero no CuEXC) fueron superiores entre los pacientes con EW y alteraciones

de ALT, vs aquellos con ALT normal (40,3% vs 23%, $p = 0,002$) en el momento de la muestra.

Conclusiones: CuEXC y REC constituyen marcadores diagnósticos excelentes de EW, tanto en debut como en seguimiento. Los valores de CuEXC y REC persisten elevados en pacientes con EW bajo tratamiento. En esta cohorte de vida real, no permitieron discriminar a pacientes con peor control clínico, aunque REC fue superior en pacientes con alteración del perfil hepático. La utilidad de estos marcadores en la monitorización de la EW es prometedora y debe ser explorada prospectivamente en estudios longitudinales.

Hepatitis virales “Clínica”

UNA CUARTA PARTE DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA DELTA PRESENTAN DISMINUCIÓN O NEGATIVIZACIÓN ESPONTÁNEA DEL ARN-VHD DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN

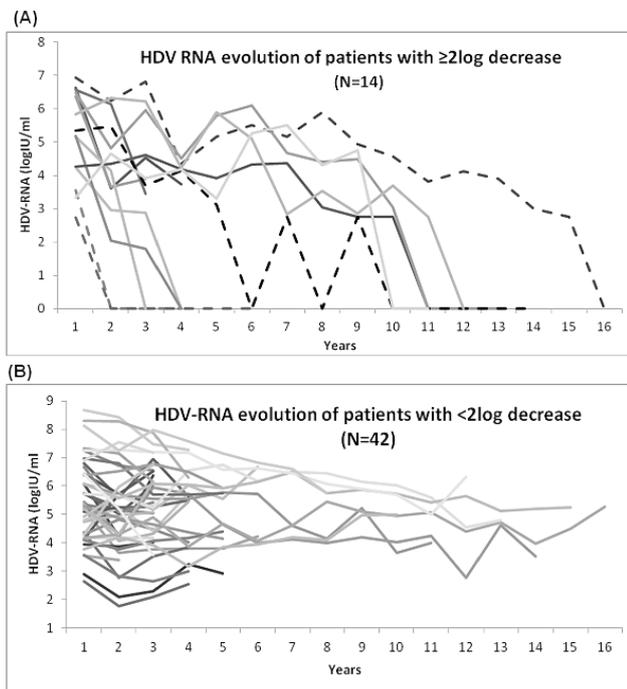
A. Palom^{1,2}, S. Sopena³, M. Riveiro-Barciela^{1,4}, Á. Carvalho-Gomes^{4,5}, A. Madejón^{4,6}, S. Rodríguez-Tajes^{4,7}, L. Roade^{1,4}, M. García-Eliz⁵, J. García-Samaniego^{4,6}, S. Lens^{4,7}, M. Berenguer^{4,5}, F. Rodríguez-Frías^{3,4}, H. Hernández-Évole⁵, A. Isabel Gil-García^{4,6}, A. Barreira^{1,2}, R. Esteban^{1,4} y M. Buti^{1,4}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, España. ³Departamento de Bioquímica y Microbiología, Laboratorio Clínico, Hospital Universitario Vall Hebron, Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto Carlos III, Madrid, España. ⁵Laboratorio de Hepatología y Trasplante Hepático, Cirugía Hepatobiliar y Unidad de Trasplante, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. ⁶Unidad de Hepatología, Universidad Universitaria La Paz, IdiPAZ, Madrid, España. ⁷Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España.

Introducción: Las fluctuaciones espontáneas del ARN-VHD han sido reportadas durante el curso de la hepatitis crónica delta (HCD). En este estudio multicéntrico se evaluarán descensos en el ARN-VHD en pacientes HCD no tratados y se correlacionaron con cambios de biomarcadores del VHB.

Métodos: Se cuantificó el ARN-VHD en 323 muestras de 56 pacientes con HCD (ARN-VHD detectable) con seguimiento ≥ 3 años. El ARN se cuantificó con una técnica PCR altamente sensible usando el estándar internacional de cuantificación de la OMS. Se determinaron los niveles de HBsAg, ADN-VHB y ARN-VHB.

Resultados: La mayoría de pacientes eran hombres, edad mediana 46 años, mayoría caucásicos. 24 (43%) cirróticos, 82% HBeAg negativos y 64% en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos. A la inclusión: niveles medianos de ARN-VHD 5,3 (4,2-6,5) \log_{10} IU/mL; HBsAg 4,0 (3,5-4,3) \log_{10} IU/mL; ADN VHB 1,6 \log_{10} IU/mL (1,0-2,6) y niveles normales de ALT en 13 (23%) sujetos. Durante un seguimiento medio de 5,6 (3-16) años, 14 pacientes (25%) mostraron una caída de $\geq 2\log_{10}$ en el ARN-VHD, incluyendo 11 (20%) en los que fue indetectable (fig.). Cuatro (7%) perdieron el HBsAg, todos con ARN-VHD indetectable. Aquellos con caída $\geq 2\log_{10}$ en ARN-VHD mostraron durante la evolución mayor descenso del HBsAg ($-0,7 \pm 1,1$ vs $-0,09 \pm 0,9$ \log IU/ml, $p = 0,039$) comparados con aquellos sin fluctuación del ARN-VHD. Los valores de ALT y ADN-VHB también disminuyeron durante el seguimiento. Diez (18%) pacientes presentaron descompensación durante el seguimiento y 5 (9%) hepatocarcinoma. No se observó asociación entre caída del ARN-VHD y desarrollo de eventos clínicos.



Conclusiones: Un cuarto de los pacientes con HCD no tratados mostraron caídas espontáneas de $\geq 2\log_{10}$ en los niveles del ARN-VHD y un 20% de ellos alcanzó niveles indetectables durante seguimiento medio de 5,6 años. Esta disminución se asoció a un descenso de los niveles de ALT y HBsAg. Este hallazgo debe valorarse al diseñar los estudios con nuevos fármacos para la HCD.

Cáncer de hígado “Básica”

DESREGULACIÓN DE LA MAQUINARIA DE SPLICING EN HEPATOCARCINOMA: PAPEL DE EIF4A3 EN LA HEPATOCARCINOGENESIS

J.L. López-Cánovas^{1,2,3,4}, N. Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, M.T. Moreno-Montilla^{1,2,3,4}, M. del Río-Moreno^{1,2,3,4}, M.E. Sánchez-Frias^{1,3}, V. Amado^{1,5,6}, R. Ciria^{1,7}, J. Briceño^{1,7}, M. de la Mata^{1,5,6}, J.P. Castaño^{1,2,3,4}, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, R.M. Luque^{1,2,3,4} y M.D. Gahete^{1,2,3,4}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC), Córdoba, España. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Córdoba, España. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁴CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn),

Córdoba, España. ⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁶CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España. ⁷Unidad de cirugía Hepatobiliar y Trasplante de hígado, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

El desarrollo y/o progresión del hepatocarcinoma (CHC) se ha relacionado con la presencia aberrante de variantes de splicing de diferentes genes, lo que podría estar relacionado con una desregulación de los componentes de la maquinaria celular que controlan el proceso de splicing (spliceosoma). El objetivo de este estudio fue explorar, por primera vez, la desregulación y el papel funcional de los componentes del spliceosoma y factores de splicing en CHC. Específicamente, se evaluó la expresión (ARNm/proteína) de componentes del spliceosoma y factores de splicing claves ($n = 72$) y las implicaciones clínicas en pacientes con CHC de dos cohortes retrospectivas ($n = 154$ y $n = 172$) y seis cohortes *in silico* [TCGA ($n = 369$), Wurmbach ($n = 45$), Roessler ($n = 43$), Roessler-2 ($n = 445$), Chen ($n = 179$) y Mas ($n = 57$)] y se llevaron a cabo análisis de enriquecimiento del conjunto de genes (GSEA) y mutaciones. Los resultados mostraron una profunda desregulación en la expresión del 41,42% de los componentes del spliceosoma y factores de splicing analizados (ARNm/proteína) en CHC frente a los tejidos de control en todas las cohortes estudiadas. Entre ellos, EIF4A3, SLM2, ESRP2, SRPK1 y HNRNPA2B1 fueron los componentes del spliceosoma más profundamente desregulados en las muestras tumorales y sus niveles de expresión se asociaron con parámetros clínicos de agresividad (supervivencia, recurrencia) y moleculares (expresión de variantes de splicing oncogénicas). En concreto, EIF4A3 fue el factor más consistentemente alterado en las diferentes cohortes y su expresión se asoció con alteraciones en vías clave relacionadas con el cáncer (ciclo celular, reparación de ADN, etc.) y con mutaciones relevantes (CTNNB1, TP53). Para evaluar la relación funcional y molecular de EIF4A3 con el CHC, se indujo su silenciamiento (siRNA específico) *in vitro* en líneas celulares de cáncer de hígado (HepG2, Hep3B y SNU-387) e *in vivo* en un modelo xenógrafo inducido por Hep3B. Este silenciamiento de EIF4A3 *in vitro* redujo la proliferación, la migración y la formación de tumores/colonias. Además, redujo significativamente el crecimiento tumoral en el modelo xenógrafo. Un análisis de RNAseq realizado en células HepG2 mostró que el silenciamiento de EIF4A3 altera la expresión y el patrón de splicing de múltiples genes involucrados en 3 grupos funcionales (splicing, iniciación de la traducción y procesos metabólicos), incluidos genes clave asociados con el CHC, como el FGFR4. De hecho, estudios *in vitro* demostraron que EIF4A3 controla el splicing alternativo de FGFR4 y modula la sensibilidad de células de CHC a los tratamientos clínicos estándar (por ejemplo, lenvatinib). En conjunto, estos resultados demuestran que la maquinaria de splicing está profundamente desregulada en CHC, donde puede representar una prometedora fuente de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y/o terapéuticos en esta enfermedad.

Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, “Investing in your future”; PI20/01301), JdA (BIO-0139) y CIBERObn.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

Sesión General 6

Moderadoras:

Meritxel Ventura (Barcelona)

Carolina Armengol (Badalona)

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA BUDESONIDA COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

Á. Díaz-González¹, M. Hernández-Guerra², E. Gómez³, I. Pérez-Medrano⁴, M. del Barrio¹, L. Escudé⁵, M. Riveiro-Barciela⁶, A. Barreira-Díaz⁶, A. Soria⁷, E. Molina⁸, C. Ferre-Aracil⁹, I. El Hajra⁹, A. Arencibia¹⁰, R. Morillas¹¹, J. Gómez¹², I. Conde¹³, B. Mateos¹⁴, D. Horta¹⁵, P. Estévez¹⁶, C. López¹⁷, C. Álvarez-Navascués¹⁸, J. Zamora¹⁹, M. García Retortillo²⁰, J. Crespo¹ y M.C. Londoño⁵

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, Santander, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España. ⁵Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁶Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España y CIBERehd, España. ⁷Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ¹¹Hepatology

Department, Hospital Germans Trias i Pujol and Germans Trias i Pujol Research Institute, IGTP, Departament of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; Centro de investigación biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, Badalona, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España. ¹³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. ¹⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Terrassa, España. ¹⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ¹⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España. ¹⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ²⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, España.

Introducción: En pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) de presentación aguda no grave o aquellos con hepatitis crónica sin cirrosis, las guías recomiendan el uso indistinto de prednisona o budesonida como primera línea de tratamiento. Sin embargo, el uso de la budesonida es poco frecuente en la práctica clínica habitual.

Objetivos: 1) Describir el uso, eficacia y seguridad de budesonida como primera línea de tratamiento en pacientes con HAI y 2) Comparar la eficacia y seguridad de budesonida y prednisona utilizados en primera línea.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo de pacientes con HAI tratados con budesonida en primera línea entre los años 2009 y 2021 en 20 centros en España. Se recogieron las características clínicas, analíticas, y radiológicas basales y durante el seguimiento. Se analizó la tasa y el tiempo hasta la remisión bioquímica (RB) definida como la normalización de transaminasas e IgG. Se registraron los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Para comparar la eficacia de budesonida y prednisona se utilizó una cohorte retrospectiva de pacientes tratados con prednisona (n = 241) en dos centros (H.U. Marqués de Valdecilla (HUMV) y H. Clínic (HCP)). El análisis de eficacia y emparejamiento de pacientes se realizó mediante “Inverse Probability Weighted (IPW) propensity score”.

Resultados: De un total de 2103 pacientes con HAI, 150 (7,1%) fueron tratados con budesonida. El 71,3% eran mujeres, con una mediana de edad de 62,8 años. El 81,2% presentaba ANA+, 50,8% anti-músculo liso+, 20,6% anti-LKM+ y 22,9% anti-SLA+. La mediana de AST fue 123,5 UI/L, ALT 175,5 UI/L, FA 114 UI/L, GGT 89 UI/L, bilirrubina 0,98 mg/dL, INR 1,04, IgG 1.694 mg/dL, y elastografía hepática 6,7 kPa. El 54,1% alcanzó la RB, con una mediana de tiempo hasta la RB de 5,2 meses (IQR 2,1-11,5). El 16,4% presentó al menos 1 efecto adverso, siendo los cutáneos los más frecuentes (22,7%), seguidos por el aumento de peso y la HTA (ambos 9,1%). Los pacientes tratados con prednisona (HUMV, HCP) presentaban unos valores significativamente más elevados de AST ($p < 0,001$), ALT ($p < 0,001$), GGT ($p = 0,03$) y FA ($p < 0,001$), y una tendencia hacia unos niveles más altos de IgG ($p = 0,06$). El 86,7% de los pacientes tratados con prednisona alcanzaron la RB en una mediana de tiempo de 5,9 meses (IQR 2,5-15,8). El análisis mediante *IPW propensity score* evidenció una menor probabilidad de alcanzar RB en pacientes tratados con budesonida (-30,94% (IC95% -41,79% a -20,11%), con un riesgo relativo de 0,69 (IC95% 0,58-0,82; $p < 0,001$) para RB.

Conclusiones: En práctica clínica real, la utilización de la budesonida como primera línea de tratamiento en pacientes con HAI es muy baja, y generalmente se administra a pacientes con una menor actividad de la enfermedad. A pesar de ajustar las características de los grupos con el *IPW propensity score*, la budesonida es inferior a la prednisona como fármaco de primera línea en pacientes con HAI en términos de eficacia.

Cáncer de hígado “Básica”

ESTUDIO DEL PERFIL PROTEÓMICO DEL HEPATOBLASTOMA: IDENTIFICACIÓN DE UN PANEL PRONÓSTICO DE 3 PROTEÍNAS PARA MEJORAR EL MANEJO CLÍNICO DEL CÁNCER HEPÁTICO PEDIÁTRICO

J. Carrillo-Reixach^{1,2}, M. Simon-Coma^{1,2}, M. Azkargorta³, L. Guerra⁴, Á. del Río¹, L. Royo¹, M. Domingo-Sabat¹, K. Kimura⁵, M. Failli⁶, R. Hernansaiz-Ballesteros⁷, M. Garrido⁸, F. Hernández⁹, G. Guillén¹⁰, C. Sábado¹¹, E. Porta-Pardo^{11,23}, I. Oi-Lin Ng¹⁴, G. Ramírez¹⁵, D. Plaza¹⁶, M. López-Santamaría⁹, B. Morland¹⁷, P. Czauderna¹⁸, M. Childs¹⁹, R. Maibach²⁰, A. Valencia¹², A. Clos²¹, H. Masnou²¹, F. Elortza³, M. Sala^{21,22}, M. Annick Buendia²³, J. Sáez-Rodríguez⁷, D. di Bernardo⁶, A. Akuchi⁵, M. Rosa Sarrias²⁴ y C. Armengol^{1,2}

¹Childhood Liver Oncology Group (c-LOG), Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Proteomics Platform, CIC bioGUNE - ProteoRed-ISCIII, Derio, España. ⁴Pathology Department, University Hospital La Paz, Madrid, España. ⁵Department of Molecular Biology and Biochemistry, Osaka University, Suita, Japón. ⁶Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Naples, Italia. ⁷Institute for Computational Biomedicine, Heidelberg University, Faculty of Medicine, Bioquant, Heidelberg, Alemania. ⁸Pathology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁹Pediatric Surgery Department, University Hospital La Paz, Madrid, España. ¹⁰Pediatric Surgery Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ¹¹Pediatric Oncology Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ¹²Barcelona Supercomputing Center (BSC), Barcelona, España. ¹³Josep Carreras Leukaemia Research Institute (JIC), Badalona,

España. ¹⁴Department of Pathology, The University of Hong Kong, Hong Kong, China. ¹⁵Pediatric Oncology Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ¹⁶Pediatric Oncology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. 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. ¹⁹Nottingham Clinical Trials Unit, Nottingham, Reino Unido. ²⁰International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Bern, Suiza. ²¹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, España. ²²Gastroenterology Department, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España. ²³INSERM, UMR 1193, Paul-Brousse Hospital, Hepatobiliary Centre, Villejuif, Francia. ²⁴Innate Immunity Group, IGTP, Badalona, España.

Introducción y objetivos: El hepatoblastoma (HB) es el principal tumor hepático infantil. Sin embargo, es un tumor raro con una incidencia anual de 1 caso por millón de niños al año, lo que ha dificultado profundizar en sus bases moleculares especialmente en los casos más agresivos.

Objetivos: Realizar el primer estudio proteómico del HB e identificar nuevos biomarcadores y vías de señalización asociadas al pronóstico.

Métodos: Se estudiaron un total de 531 muestras de 184 pacientes pediátricos con cáncer hepático (*HB training set*: edad media: 24 meses, 57% niños; 36% muertes; *HB test set*: edad media: 27 meses, 62% niños; 11% muertes; carcinoma hepatocelular [*CHC test set*: edad media: 114 meses, 65% niños; 55% muertes). El estudio proteómico de 22 muestras se realizó por 2D-DiGE-MALDI-TOF/TOF y *Label Free*. El análisis de las vías de señalización se realizó mediante RWR-FGSEA. Los biomarcadores pronóstico se validaron por Western blot (WB) e inmunohistoquímica en *training* y *test sets*, respectivamente. El impacto de los biomarcadores identificados en el pronóstico de otros tipos de cáncer se estudió utilizando los datos de expresión génica de la *TGCA database*.

Resultados: Identificamos 136 proteínas diferencialmente expresadas en HB en comparación con el hígado sano, relacionadas con ciclo celular, matriz extracelular y las vías de señalización EIF2, SLIT/ROBO y RUNX1. El análisis no supervisado de los datos proteómicos reveló dos grupos de tumores (PC-1, PC-2), asociados con las dos principales clases transcriptómicas C1/C2 ($p < 0,03$). Del total de proteínas diferencialmente expresadas en estos dos grupos de tumores, se seleccionaron 3 proteínas (CKAP4, C1QBP, CRYL1) que presentaban una expresión diferencial respecto al hígado no tumoral por WB ($p < 0,05$). La clasificación de los pacientes según la combinación de estas 3 proteínas se asoció significativamente con la histología ($p = 0,013$), el componente epitelial de los tumores ($p = 0,003$) y la supervivencia en el *training* y *test sets* ($\log \text{rank} = 0,0083$ y $1,59 \times 10^{-14}$), respectivamente. Además, el panel de 3 proteínas se identificó como un factor pronóstico independiente (HR: 12,02, IC: 4,19-34,51, $p < 0,0001$) para pacientes pediátricos con cáncer de hígado, mejorando así la estratificación de los pacientes pediátricos con cáncer hepático en combinación con la clasificación clínica actual CHIC (Meyers et al, 2017). Al obtener una correlación positiva entre la expresión génica y proteica de las 3 proteínas, se clasificaron 6.313 pacientes con 19 tipos de cáncer a partir de la expresión génica de los 3 biomarcadores y se confirmó que este panel es también un factor pronóstico independiente en pacientes con CHC, cáncer de pulmón, tiroides y riñón.

Conclusiones: A partir del estudio proteómico del HB, hemos identificado un panel de 3 proteínas de fácil aplicación en la práctica clínica que podría mejorar el manejo clínico no solo de los pacientes con HB sino también de pacientes con otros tipos de cáncer.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

IMPACT OF A LOSS-OF-FUNCTION VARIANT IN HSD17B13 ON HEPATIC DECOMPENSATION AND MORTALITY IN CIRRHOTIC PATIENTS

A. Gil-Gómez^{1,2}, R. Montero-Vallejo^{1,2}, S. Gato^{1,2},
R. Muñoz Hernández^{1,2}, D. Maya Miles^{1,2}, R. Gallego-Durán^{1,2},
Á. Rojas Álvarez-Ossorio^{1,2}, R. Francés Guarinos^{2,3},
G. Soriano Pastor^{2,4}, J. Ampuero Herrojo^{1,2,5}
and M. Romero Gómez^{1,2,5}

¹SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Spain.

³Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Dpt. Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Spain.

⁴Department of Gastroenterology Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. ⁵UGC Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

Introduction and objectives: A common splice variant in *HSD17B13* (rs72613567: TA) was recently found to be associated with a reduced risk of developing chronic liver disease (NAFLD/ALD) and its related fibrosis and cirrhosis (Abul-Husn et al., *NEJM* 2018). By contrast, recent data showed worse outcomes in patients with advanced chronic liver disease carrying the mutation (Scheiner et al., *Liver Int*, 2020). In this study, we aimed to evaluate the prognosis of cirrhotic patients harboring this variant.

Methods: We performed a retrospective analysis in 442 prospectively recruited cirrhotic patients from three different hospitals in Spain followed-up for 5 years. Clinical, demographical and biochemical data was collected, and we performed a genotyping analysis for common variants previously associated to liver disease risk.

Results: The majority of patients were male (68.1%), mean age of 59.4 ± 12.1 with predominance of alcoholic etiology (48%) over viral hepatitis (43%). Liver function was MELD 12.4 ± 5.3, Child A/B (87.1%). 268 (60.6%) patients harbored the wild-type T- of rs72613567, 130 (29.4%) were heterozygous and 44 (10.0%) homozygous for the variant TA. Surprisingly, patients homozygous for the TA - allele had higher MELD ($p = 0.041$), Child-Pugh score ($p = 0.014$), INR levels ($p = 0.047$), as well as decreased albumin ($p = 0.007$) at baseline. After multivariate analysis, we found that patients with the “low-risk” variant had indeed increased risk of hepatic decompensation (aOR 2.533; 1.071-7.373, $p < 0.05$) and liver related mortality (aOR 2.184; 1.015-4.698, $p < 0.05$). Specifically, these patients had increased risk of developing ascites (Log-R 8.7, $p < 0.05$), hepatic encephalopathy (Log-R 5.5, $p < 0.05$) and higher mortality (Log-R 4.5, $p < 0.05$) at 5 years of follow-up. However, no differences were found in the frequency of HCC (24.5% in T-/TA vs 18.2% TA/TA, $p = 0.232$). No association was found for the variant rs738409 in *PNPLA3*.

Conclusions: These findings suggest that the variant rs72613567: TA *HSD17B13* has no protective effect, but indeed increases the risk of decompensation and death in patients with advanced chronic liver disease. Further studies focusing on the effects of *HSD17B13* genotypes in patients with different stages of liver disease are needed.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

RELACIÓN ENTRE EL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSO HEPÁTICO Y LA PRESENCIA DE DESCOMPENSACIÓN EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

O. Bassegoda¹, P. Olivas¹, L. Turco², M. Mandorfer³,
M. Serra-Burriel⁴, L. Téllez⁵, W. Kwanten⁶, A. Laroyenne⁷,
O. Farcau⁸, E. Alvarado⁹, L. Moga¹⁰, E. Vuille-Lessard¹¹, I. Fortea¹²,
L. Ibáñez¹³, G. Tosetti¹⁴, T. Vanwollegem⁶, H. Larrue⁷,
D. Burgos-Santamaria⁵, H. Stefanescu⁸, R. Paterno-stro¹⁵,
A. Cippitelli¹⁶, S. Lens¹, S. Augustin¹⁷, E. Llop¹⁸, W. Laleman¹⁹,
J. Trebicka²⁰, J. Chang²¹, H. Masnou²², A. Zipprich²³, F. Miceli¹⁶,
G. Semmler¹⁵, X. Forns¹, M. Primignani²⁴, R. Bañares¹³, A. Puente¹²,
A. Berzigotti¹¹, P. Emmanuel Rautou, C. Villanueva²⁵, P. Ginès¹,
J.C. García-Pagán¹, B. Procopet⁸, C. Bureau⁷, A. Albillos⁵,
S. Francque⁶, T. Reiberger¹⁵, F. Schepis², I. Graupera¹
y V. Hernández-Gea¹

¹Liver Unit-Hospital Clínic de Barcelona, España. ²Division of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia.

³Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria. ⁴Epidemiology, Biostatistics, and Epidemiology Institute, University of Zurich, Zurich, Suiza.

⁵Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, España. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Antwerp University Hospital, Laboratory of Experimental Medicine and Pediatrics (LEMP), Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Bélgica.

⁷Department of Hepato-gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, INSERM U858, University of Toulouse, Université Paul Sabatier Toulouse, Francia. ⁸Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology “Octavian fodor”, Hepatology Department and “luliu Hatieganu” University of medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Romania.

⁹Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹⁰Service d’Hépatologie, DMU Digest, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia. ¹¹Hepatology, Inselspital, University Clinic of Visceral Surgery and Medicine (UVCV), University of Bern, Suiza. ¹²Gastroenterology and Hepatology Department, University Hospital Marqués de Valdecilla, Health Research Institute Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

¹³Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Gregorio marañón, Madrid, España. ¹⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Ca’Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italia. ¹⁵Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ¹⁶Division of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia. ¹⁷Liver Unit, Department of Internal medicine, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Institut de Recerca, Vall d’Hebron, Barcelona, España. ¹⁸Liver unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBEREhd, Madrid, España. ¹⁹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, Leuven, Bélgica.

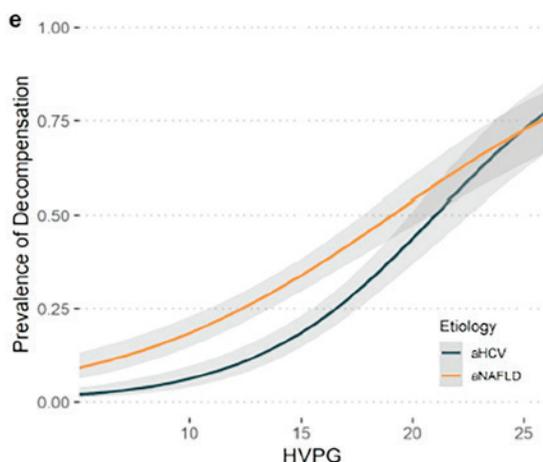
²⁰Traslational Hepatology, Department of Internal Medicine I, Goethe University Clinic Frankfurt, Alemania. ²¹Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Alemania. ²²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España. ²³First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Alemania. ²⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Ca’Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italia. ²⁵Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España.

Introducción: La hipertensión portal es el mayor predictor de descompensación hepática y muerte en los pacientes con cirrosis.

La cateterización de las venas hepáticas con la medida del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) es la técnica estándar para estimar la presión portal. Existe controversia en lo que respecta a la precisión de la estimación que ofrece el GPVH del gradiente de presión portal en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). En este estudio nuestro objetivo es investigar si los puntos de corte tradicionales del GVPH se relacionan con la presencia de descompensación hepática en pacientes con EHGNA en fase de fibrosis avanzada.

Métodos: Estudio transversal multicéntrico europeo que incluyó 548 pacientes con EHGNA en fase avanzada y 444 con hepatitis por virus C (RNA positivos) en fase avanzada (HVCa) con una evaluación detallada de la hipertensión portal incluyendo GVPH, gastroscopia y una prueba de imagen hepática. Examinamos la relación entre la etiología, el GVPH y la descompensación mediante modelos de regresión.

Resultados: Ambos grupos tenían similares edades, sexos y puntuaciones de Child Pugh y MELD. La mediana de GVPH fue menor en el grupo de EHGNA respecto al de HVCa (13 vs 15 mmHg). Sin embargo, la prevalencia de descompensación y de varices de riesgo fue mayor en el grupo de EHGNA (32% vs 25%, $p = 0,019$ y 32% vs 27%, $p = 0,103$) respecto al de HVCa. Los pacientes con EHGNA descompensados tenían menor GVPH (17 mmHg vs 19 mmHg, $p = 0,001$) y la prevalencia de descompensación era mayor en el grupo de EHGNA que en el grupo de HVCa para cualquier valor de GVPH.



Conclusiones: Los pacientes con EHGNA en fase avanzada presentan mayor prevalencia de descompensaciones hepáticas para cualquier valor de GVPH comparados con los pacientes con HVCa. Se requieren estudios longitudinales para identificar puntos de corte de GVPH que predigan la descompensación y el desarrollo de eventos a largo plazo en la población con EHGNA avanzada.

Trasplante hepático “Clínica”

LA EXPOSICIÓN ACUMULADA A TACROLIMUS AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Rodríguez-Perálvarez¹, R. Alejandro Altamirano¹, J. Zamora Olaya¹, T. Di Maira², M. Gastaca³, S. Pereira⁴, A. Fernández-Yunquera⁵, T. Serrano⁶, I. Herrero⁷, R. González Grande⁸, Á. López Garrido⁹, J. Colmenero¹⁰, C. Dopazo Taboada¹¹, D. Diaz Bethencourt¹², A. Sánchez Martínez¹³, S. Pascual¹⁴, C. Almohalla Álvarez¹⁵, A. Cuadrado Lavín¹⁶,

A. Curell García¹¹, M. Senosiain³, C. Bernal⁴, A. Caballero Marcos⁵, S. Lorente⁶, F. Noguera⁹, M. Iñárraigui⁷, E. Berge Garrido¹², S. López Ortega⁸, P. Mas Serrano¹⁴, A.M. Corcho-Castaño¹⁵, A. Boscá Robredo², F. Casafont Morencos¹⁶, V. Aguilera², A. Valdivieso³, C. Borao⁶, M.D. Espinosa Aguilar⁹, M. Jiménez⁸, J. Rivera¹⁰, S. Acosta López¹², E. Fuentes-Valenzuela¹⁵, E. Fábrega García¹⁶, M. Salcedo Plaza⁵, J.A. Pons¹³, F. Rotellar⁷, M.Á. Gómez Bravo⁴, P. Salvador³, I. Bilbao¹¹, M. Navasa¹⁰, M. Berenguer², A. González¹² y G. Crespo¹⁰

¹Unidad de Hepatología y Cirugía de Trasplante hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba, España.

²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital La Fe e Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, CIBERehd, Valencia, España.

³Unidad de Cirugía Hepatobiliar, Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España.

⁴Unidad de Cirugía de Trasplante Hepático, España. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España.

⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General Universitario e Instituto de Investigación biomédica Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España.

⁶Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

⁷Unidad de Hepatología y Cirugía de Trasplante Hepático, Clínica Universitaria de Navarra, IdiSNA, CIBERehd, Pamplona, España.

⁸Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

⁹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.

¹⁰Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España.

¹¹Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

¹²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Virgen de la Candelaria, Tenerife, España.

¹³Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

¹⁴Unidad de Trasplante Hepático, Hospital General de Alicante, ISABIAL, CIBERehd, Alicante, España.

¹⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Río Hortega, Valladolid, España.

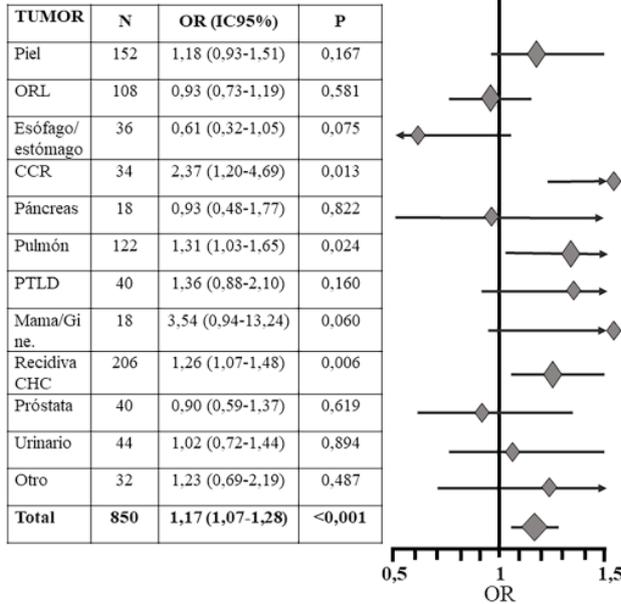
¹⁶Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

Objetivos: Determinar el impacto de la exposición acumulada a tacrolimus sobre la aparición de cáncer tras el trasplante hepático (TH).

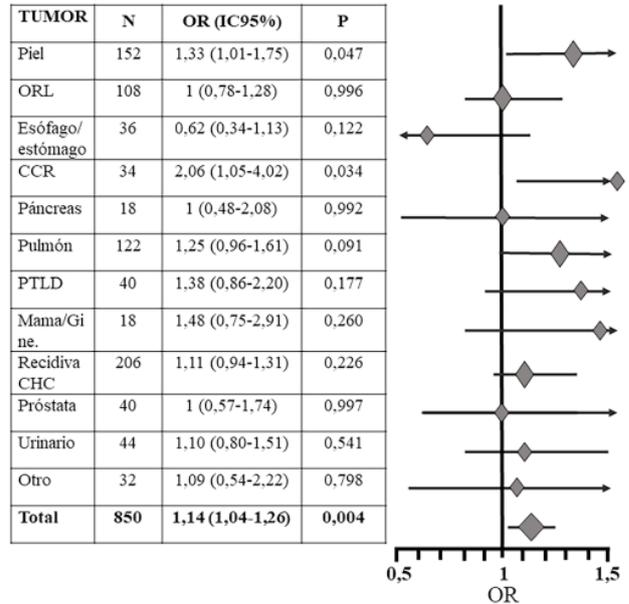
Métodos: Estudio casos-controles anidado en una cohorte multicéntrica de pacientes adultos sometidos a TH (2010-2015) con supervivencia superior a 1 año ($n = 2,495$). Cada caso de cáncer post-TH fue apareado con un control (sin cáncer tras un periodo de seguimiento idéntico) mediante propensity score basado en: edad, sexo, hábito tabáquico, etiología de la cirrosis y presencia de hepatocarcinoma. La exposición acumulada a tacrolimus (EAT) fue calculada mediante el área bajo la curva de niveles valle durante los primeros 12 meses post-TH (PMID: 31107827). Se calcularon las odds ratio (OR) para el riesgo de cada tipo de cáncer mediante regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 850 pacientes (425 parejas de casos y controles). La edad media fue de $58,1 \pm 7,5$ años (13,9% mujeres). Los tipos más frecuentes de cáncer post-TH fueron: recidiva de hepatocarcinoma (24,2%), cáncer de piel (17,9%), pulmón (14,4%), área ORL (12,7%), urinario (5,2%), próstata (4,7%), trastornos linfoproliferativos (4,7%), esófago-estómago (4,2%) y cáncer colorrectal (4%). El cáncer fue diagnosticado en estadio localmente avanzado o metastásico en el 53,7% de los pacientes. Entre los pacientes con cáncer post-TH, el 41,4% fallecieron como consecuencia del mismo tras una mediana de 8 meses. La EAT fue superior en los casos en comparación con los controles tanto a los 3 meses como a los 12 meses del TH (785 vs 725; $p < 0,001$ y 2,904 vs 2,748; $p = 0,004$ respectivamente). Un incremento de EAT del 20% en el primer año post-TH aumentó el riesgo de cáncer en un 14,4% ($p = 0,004$). El

Efecto EAT 3 meses post-TH



Efecto EAT 12 meses post-TH



efecto del incremento de la EAT sobre cada tipo de cáncer específico se muestra en la figura.

Conclusiones: La exposición acumulada a tacrolimus en los primeros 12 meses post-TH aumenta el riesgo de cáncer, particularmente de tumores de piel, pulmón, cáncer colorrectal y recidiva de hepatocarcinoma.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Clínica”

EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PROLONGA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS Y TROMBOSIS VENOSA PORTAL (TVP): METANÁLISIS DE DATOS DE PACIENTES INDIVIDUALES (ESTUDIO IMPORTAL)

A. Guerrero¹, L. del Campo², F. Piscaglia³, T. Reiberger⁴, G. Han⁵, F. Violi⁶, C. Noronha⁷, L. Téllez¹, J.C. García Pagán⁸, T. Artaza⁹, D. Valla¹⁰, V. La Mura, A. Luca¹², C. Stanciu¹³, M. Senzolo¹⁴, L. Amitrano¹⁵, F. Durand¹⁶, H. Stefanescu¹⁷, B. Scheiner⁴, S. Basili⁶, M. Magaz⁸, F. Nery¹⁸, S. Chevret¹⁹, M. Primignani²⁰, I. Gírléanu¹³, J. Zamora² y A. Albillos¹

¹Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), CIBEREHD, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ²Unidad de Bioestadística clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), CIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP) Madrid, España. ³Division of Internal Medicine, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia. ⁴Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ⁵Department of Liver Disease and Digestive Interventional Radiology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, China. ⁶Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza-University of Rome, Rome, Italia. ⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal. ⁸Hepatic

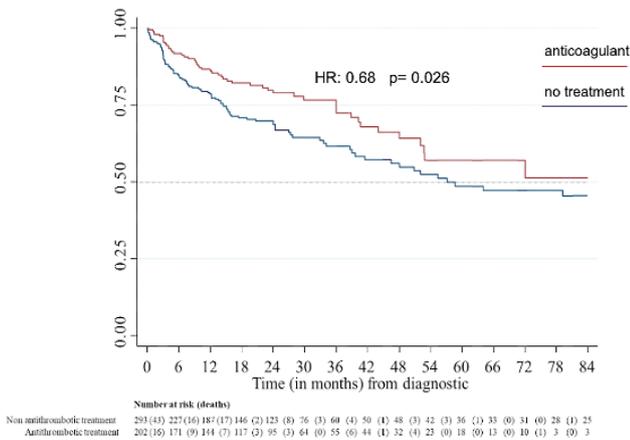
Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic-Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBEREHD, University of Barcelona, Barcelona, España. ⁹Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España. ¹⁰Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, APHP, Clichy; and CRI-UMR 1149, Université de Paris and Inserm, Paris, Francia. ¹¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center and Fondazione Luigi Villa, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Milan, Italia. ¹²Department of Diagnostic and Therapeutics Services, España. Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies (ISMETT), University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), Palermo, Italia. ¹³University of Medicine and Pharmacy “Gr. España. T. España. Popa” Iasi, Romania. ¹⁴Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgical and Gastroenterological Sciences, University Hospital of Padua, Padua, Italia. ¹⁵Gastroenterology Unit and Department of Radiology, A, España. Cardarelli Hospital, Naples, Italia. ¹⁶Hepatology and Liver Intensive Care, Hospital Beaujon, University Paris VII Diderot, Clichy, Francia. ¹⁷Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology “O Fodor”, Gastroenterology Department, Cluj-Napoca, Romania. ¹⁸Hepatology Unit, Hospital Beaujon, Clichy, Francia. ¹⁹Hospital Saint-Louis, SBIM, Paris; Inserm, Université Paris Diderot, UMR 717, Paris, Francia. ²⁰Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Milan, Italia.

Introducción y objetivos: El uso de anticoagulantes (AC) en pacientes con cirrosis y TVP es controvertido. Aunque las series observacionales y metanálisis de datos agregados han demostrado su seguridad y eficacia para la recanalización, se desconoce si ello se traduce en mayor supervivencia. **Objetivos:** estudiar la eficacia de la AC en la supervivencia y recanalización en pacientes con cirrosis y TVP mediante un metanálisis de datos individuales

Métodos: Inclusión de estudios publicados hasta 1-6-2020 que comparaban eficacia de AC (HBPM o AVK) vs no tratamiento en cirrosis y TVP. Se solicitaron datos individuales a los autores, que se analizaron en one-stage metanálisis para supervivencia global y

recanalización del trombo. Mortalidad analizada como variable tiempo al evento con Hazard Ratios (HR) calculadas por modelo efectos mixtos multinivel y recanalización por regresión logística. Los análisis se ajustaron por edad, Child, etiología y localización y extensión de TVP. La supervivencia descrita con Kaplan-Meier (PROSPERO # CRD42020140026).

Resultados: Cinco estudios con un total de 500 pacientes evaluaron el efecto de AC (n = 205) vs ningún tratamiento (n = 295). La mediana de seguimiento fue 25,0 meses (IC95%: 15-52), 115 pacientes (39%) murieron en grupo sin tratamiento y 53 (25,8%) en el de AC. La AC aumentó la supervivencia (HR: 0,68, IC95% 0,48-0,95, p = 0,026) (fig.). La recanalización, parcial o completa, fue más frecuente en AC (61,4 vs 37,2%; OR: 3,2; IC95% 2,12-4,88, p = 0,000), siendo independiente del tipo de AC (HBPM: OR 2,7, IC95% 1,53-4,77, p = 0,001 y AVK: OR 2,8, IC95% 1,24-6,34, p = 0,013). Beneficio en supervivencia se debió principalmente a la recanalización (análisis mediación: HR recanalización: 0,55, IC95%: 0,37-0,81, p = 0,003).



Conclusiones: El tratamiento AC aumenta la supervivencia global en pacientes con cirrosis y TVP. El efecto beneficioso de la AC depende en gran medida de la recanalización portal.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

PAPEL PRONÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL INFILTRADO HEPÁTICO POR IGG4 EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE Y SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO

A. Barreira-Díaz^{1,2}, M.T. Salcedo-Allende³, F. Martínez-Valle⁴, O. Orozco-Gálvez⁴, M. Buti^{1,5} y M. Riveiro-Barciela^{1,5}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. ²Departamento

de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, España. ³Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. ⁴Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto Carlos III, Madrid, España.

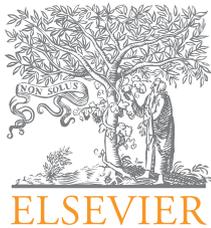
Introducción y objetivos: Existe escasa evidencia sobre el papel del infiltrado por IgG4 en pacientes con hepatitis autoinmune. Nuestro objetivo fue valorar si la expresión de IgG4 en células plasmáticas en el hígado de pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) y síndrome de solapamiento (SS) se correlaciona con las características clínicas, analíticas y terapéuticas de estos pacientes.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo que incluye todos los pacientes diagnosticados de HAI y SS desde 2009 mediante biopsia hepática. La presencia de 10 células plasmáticas IgG4 por campo de gran aumento se consideró significativa.

Resultados: Se incluyeron 109 pacientes: 77% HAI y 23% SS, 61% mujeres, edad 51 (IQR 40-63) años. Al diagnóstico el 19% presentaron hepatitis aguda grave, 15% cirrosis, 83% ANAs ≥ 1/80 y 18% AN-CAs. El 21% presentaban otras enfermedades autoinmunes, 11% diabetes y 17% HTA. Veinte (18%) tenían infiltrado significativo por IgG4, 24% entre los SS y 17% HAI (p = 0,29). La presencia de IgG4 se asoció a enfermedad hepática más severa, siendo el 35% de sujetos cirróticos al diagnóstico (p = 0,01). La edad de diagnóstico fue mayor en sujetos con infiltrado por IgG4, con más HTA y prurito al debut y menor frecuencia de patología autoinmune concomitante (tabla). Analíticamente, el infiltrado por IgG4 se asoció a mayores niveles de IgG, menores de albúmina y mayor presencia de AN-CAs, principalmente atípicos. Los pacientes con infiltrado por IgG4 requirieron fármacos de segunda línea con menor frecuencia (6% vs 34%, p = 0,02) y el tiempo hasta la suspensión de la corticoterapia fue mayor (22 vs 14 meses, p = 0,04). La tasa de respuesta completa y el tiempo hasta la misma fue similar.

	Infiltrado significativo por IgG4 (N=20)	Ausencia de IgG4 (N=89)	valor p
Mujer	45%	64%	0.09
Edad, años	57	49	0.02
Debut hepatitis aguda	15%	5%	0.12
Prurito	16%	3%	0.07
Cirrosis	35%	10%	0.01
Patología autoinmune	5%	25%	0.04
Hipertensión arterial	40%	11%	0.01
AST, IU/mL	633	758	0.59
Bilirrubina, mg/dL	3.9	5.0	0.47
Albúmina, mg/dL	3.2	3.6	0.04
IgG, UI/mL	2475	1893	0.06
ANAs ≥1/80	95%	84%	0.19
AN-CAs+	38%	14%	0.03
Respuesta completa	68%	72%	0.49
Tiempo a respuesta completa, meses	8 (2.5-14)	5 (1.5-13)	0.65

Conclusiones: La expresión hepática de IgG4 en pacientes con hepatitis autoinmune y síndrome de solapamiento se asoció con enfermedad hepática más avanzada. El descenso de corticoides fue más lento en estos pacientes, aunque la necesidad de tratamiento con fármacos de segunda línea fue menor.



PÓSTERES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

Cáncer de hígado “Básica”

1. IDENTIFICACIÓN DE IGF2 COMO DIANA TERAPÉUTICA EN HEPATOBLASTOMA

L. Torrens^{1,2}, J. Abril-Fornaguera¹, J. Carrillo-Reixach^{3,4}, U. Balaseviciute¹, A. Rialdi², P. Haber², C. Montironi^{1,2}, N. Akers^{2,5}, C.E. Willoughby¹, M. Torres-Martin^{1,2}, M. Puigvehí^{2,6}, R. Pinyol¹, L. Royo^{3,4}, M. Domingo-Sabat^{3,4}, Á. del Río^{3,4}, S. Cairo⁷, A. Buendía⁸, V. Mazzaferro⁹, B. Losic^{2,5}, E. Guccione², D. Sia², C. Armengol^{3,4,10} y J.M. Llovet^{1,2,11}

¹Laboratori de Recerca Translacional en Oncologia Hepàtica, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España. ²Mount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ³Childhood Liver Oncology Group (c-LOG), Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ⁴Programa de Medicina Predictiva i Personalizada del Càncer (PMPPC), IGTP, Badalona, España. ⁵Department of Genetics and Genomic Sciences, The Icahn Institute for Genomics and Multiscale Biology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ⁶Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Parc de Salut Mar, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, España. ⁷XenTech, Evry, Francia. ⁸Centre Hepatobiliaire Paul Brousse, Villejuif, Francia. ⁹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italia. ¹⁰CIBERehd, Barcelona, España. ¹¹Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España.

Introducción: El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático más frecuente en pacientes pediátricos. Su tratamiento incluye resección y quimioterapia basada en cisplatino, sin opciones adicionales para los pacientes refractarios. Por ese motivo, el desarrollo y aprobación de terapias moleculares para HB es una necesidad médica. El objetivo de este estudio es identificar dianas terapéuticas en HB y analizar la respuesta a terapias moleculares dirigidas en modelos experimentales.

Métodos: Se analizaron muestras pareadas de tumor y tejido adyacente de 32 pacientes de HB mediante secuenciación de RNA, array de SNP y de metilación. La principal diana terapéutica en HB se identificó mediante análisis de redes de co-expresión génica (RCG) y su sobreexpresión fue confirmada mediante qRT-PCR. El potencial terapéutico de la inhibición de los genes candidatos mediante el anticuerpo monoclonal xentuzumab se analizó *in vitro* (líneas celulares y organoides) e *in vivo* (xenoinjerto de ratón).

Resultados: Mediante secuenciación de RNA y análisis de RCG, se identificó la vía de señalización de IGF como principal diana terapéutica en HB, con el 71% de las muestras mostrando sobreexpresión de su ligando *IGF2* (sobreexpresión > 4 veces vs tejido adyacente). La segunda alteración más prevalente fue la mutación de *CTNNB1* (65%). Los tumores con *IGF2* elevado presentaron un perfil de expresión asociado a un fenotipo progenitor, proliferativo y con exclusión inflamatoria, mutaciones en *CTNNB1* y una supervivencia libre de recurrencia más corta (mediana 34 meses vs no alcanzada en tumores con *IGF2* bajo, $p = 0,02$). En el 86% de los tumores con *IGF2* elevado se detectó al menos uno de los siguientes mecanismos de sobreexpresión de *IGF2*: a) activación de la expresión de la isoforma fetal mediante hipometilación del promotor (50%), b) pérdida de heterocigosidad en la región cromosómica 11p15 (52%) y c) sobreexpresión de miR483 (55%), que promueve la transcripción de *IGF2*. El anticuerpo monoclonal anti-*IGF2* xentuzumab redujo significativamente la proliferación y capacidad clonogénica en líneas celulares de HB con *IGF2* elevado comparado con células con *IGF2* bajo. Además, la combinación de xentuzumab con cisplatino generó un efecto sinérgico, incrementando 25 veces la eficacia de la monoterapia y promoviendo la apoptosis en organoides derivados de HB con *IGF2* elevado. En un modelo de xenoinjerto de ratón con *IGF2* elevado, la combinación de xentuzumab y cisplatino redujo el volumen tumoral viable e incrementó la supervivencia comparado con cisplatino ($p = 0,04$).

Conclusiones: La sobreexpresión de *IGF2* mediante hipometilación del promotor fetal, pérdida de heterocigosidad y sobreexpresión de miR483 es la principal diana terapéutica en HB. En modelos experimentales, la inhibición dirigida de *IGF2* con xentuzumab en combinación con cisplatino consiguió una alta eficacia. En consecuencia, esta combinación podría ser beneficiosa para pacientes de HB con sobreexpresión de *IGF2*.

2. PRPF8 MODULA EL SPLICING DE LA FIBRONECTINA 1 Y LA RUTA FAK/AKT PARA PROMOVER LA AGRESIVIDAD DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

N. Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3,4}, M. del Río-Moreno^{1,2,3,4}, A.C. Fuentes-Fayos^{1,2,3,4}, M.E. Sánchez-Frias^{1,3}, V. Amado^{1,2,4}, R. Ciria^{1,5}, J. Briceño^{1,5}, M. de la Mata^{1,6,7}, J.P. Castaño^{1,2,3,4}, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,6,7}, R.M. Luque^{1,2,3,4} y M.D. Gahete^{1,2,3,4}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Córdoba, España. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁴CIBER Patofisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba, España. ⁵Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁶Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁷CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España.

En el contexto de una incidencia creciente a nivel mundial, las limitaciones en el manejo clínico del carcinoma hepatocelular (CHC) evidencian la necesidad de profundizar en el conocimiento de la desregulación molecular asociada a su desarrollo y progresión. En este sentido, numerosas patologías tumorales, entre ellas el CHC, se han asociado a la expresión de variantes de splicing aberrantes y a la desregulación de la maquinaria responsable de este proceso. Así, la expresión del factor PRPF8 (Pre-mRNA Processing Factor 8), un componente esencial de esta maquinaria, se encuentra alterada en algunos tumores, aunque su papel en CHC no se ha descrito. En este trabajo se analizó la expresión de PRPF8 en cohortes de CHC y se caracterizó su papel en el desarrollo y progresión tumoral. La expresión de PRPF8 (mRNA y proteína) se analizó en una cohorte retrospectiva (n = 172 pacientes) y se validó en dos cohortes *in silico* (TCGA y CPTAC) de muestras de CHC y tejidos adyacentes. Las consecuencias funcionales y moleculares del silenciamiento de PRPF8 (mediante siRNAs específicos) se evaluaron en líneas celulares derivadas de hígado (HepG2, Hep3B y SNU-387) y en tumores xenógrafos inducidos por Hep3B. Además, se analizaron datos de RNAseq y eCLIPseq generados en HepG2. Este estudio muestra que PRPF8 se encuentra sobreexpresado (mRNA y proteína) en muestras de CHC en todas las cohortes analizadas. Sus niveles se asocian con una mayor agresividad tumoral (tamaño tumoral, supervivencia, etc.), con la expresión de variantes de splicing asociadas a CHC, y con la alteración de genes críticos de rutas relevantes en cáncer. El silenciamiento de PRPF8 redujo parámetros de agresividad tumoral *in vitro* (proliferación, migración, formación de colonias y tumoresferas) y aumentó la apoptosis, además de reducir el crecimiento de tumores xenógrafos *in vivo*. Los datos de CLIPseq en HepG2 demostraron que PRPF8 se une preferentemente a exones de genes codificantes, mientras que el análisis del RNAseq en esta línea celular reveló que su silenciamiento altera numerosos eventos de splicing. El análisis integrado de los datos de CLIPseq y RNAseq y los experimentos *in vitro* revelaron que el silenciamiento de PRPF8 modula el splicing de la fibronectina 1 (FN1), promoviendo la exclusión del exón 40,2, esencial para la unión a integrinas. En consecuencia, el silenciamiento de PRPF8 redujo de la fosforilación de FAK/AKT, bloqueó la formación de fibras de estrés y limitó la capacidad de invasión de estas células. Estos resultados demuestran que PRPF8 se encuentra sobreexpresado en CHC y asociado con la agresividad tumoral. De hecho, PRPF8 modula el patrón de splicing de numerosos genes, incluido el de FN1, por lo que podría tener un papel importante en la hepatocarcinogénesis, mediante la regulación de la ruta FAK/AKT, la formación de fibras de estrés y la invasión celular.

Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, "Investing in your future"; PI20/01301), JdA (BIO-0139) y CIBERObn.

3. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE VESÍCULAS EXTRACELULARES Y SU CONTENIDO EN MIRNAS MEDIADA POR SORAFENIB EN CÉLULAS TUMORALES HEPÁTICAS. IMPACTO FUNCIONAL LOS MIRNAS EN ESTUDIOS *IN VITRO* Y EN DOS COHORTES INDEPENDIENTES DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA CELULAR AVANZADO

P. de la Cruz-Ojeda¹, E. Navarro-Villarán^{1,2}, M.I. Gómez-Espejo³, M. Moreno³, I.M. Fernández-Luque³, M.F. Domínguez-Borrero⁴, V. Sapena⁵, J.M. Praena-Fernández⁶, C. Meana⁴, L. Boix^{2,5}, Á. Giráldez⁴, M. Reig^{2,5}, J.M. Falcón-Pérez^{7,8}, J. Bruix^{2,5}, M.T. Ferrer⁴ y J. Muntané^{1,2,9}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario "Virgen del Rocío"/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ²Centro de Investigaciones Biomédicas en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla/IBiS, Sevilla, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla/IBiS, España. ⁵BCLC Group, Liver Unit, Hospital Clinic/Universidad de Barcelona/IDIBAPS, Barcelona, España. ⁶Departamento de Enfermería, CSIC-JA-Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ⁷Exosomes lab, Unidad de Metabólica, CIC bioGUNE, CIBERehd, Centro Tecnológico de Bizkaia, Derio, España. ⁸IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, España. ⁹Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Introducción: A pesar de la introducción de los reguladores de la respuesta inmune en el arsenal terapéutico, sorafenib continúa siendo el tratamiento de elección en el hepatocarcinoma (HCC) avanzado. La resistencia al tratamiento está relacionada con la heterogeneidad genética y la activación de vías de supervivencia celular.

Objetivos: Determinar la expresión y funcionalidad de los miRNAs en células tumorales hepáticas y sus vesículas extracelulares (VEs) tratadas con sorafenib, así como evaluar la relación existente entre la expresión de esta firma de miRNA en el plasma de pacientes con HCC avanzado con su evolución y respuesta a sorafenib.

Métodos: La identificación de los miRNAs diferencialmente expresados en células HepG2 tratadas con sorafenib se realizó con la tecnología TaqMan® OpenArray. El impacto de estos miRNAs sobre la proliferación, apoptosis, migración e invasividad celular se llevó a cabo mediante ensayos funcionales con miméticos e inhibidores de los miRNAs. Las VEs se aislaron mediante ultracentrifugación diferencial y se caracterizaron por Western Blot, *Nanoparticle Tracking Analysis* y criomicroscopía electrónica. La expresión de miRNAs se determinó a 6 y 24 horas de tratamiento con sorafenib en lisados celulares, VEs (grandes, medianas y pequeñas) y en plasma de pacientes tratados con sorafenib (basal vs 1 mes) (cohorte de estudio n = 23, cohorte de validación n = 80).

Resultados: Sorafenib incrementó la expresión de miR-27a-3p, miR-122-5p, miR-193b-3p, miR-200c-3p, miR-505-5p y miR-375, y disminuyó la expresión de miR-148b-3p, miR-194-5p, miR-222-5p, miR-512-3p y miR-551a. Los ensayos funcionales mostraron que miR-27a-2p, miR-148b-3p, miR-194-5p, miR-200c-3p y miR-512-3p redujeron la proliferación, migración e invasividad celular. Por otro lado, miR-122-5p, miR-222-5p y miR-505-5p mostraron tener actividad protumoral *in vitro*. Asimismo, sorafenib enriqueció las VEs de menor tamaño con miR-122-5p y miR-200c-3p (6 horas), y con miR-27a-3p, miR-193b-3p, miR-194-5p y miR-148b-3p (24 horas). La comparación entre los niveles de miRNAs en células y VEs mostró que Sorafenib modifica el patrón de secreción de miRNAs de la célula tumoral, movilizándolo miRNAs protumorales como miR-222-5p desde VEs de gran tamaño hacia las de pequeño tamaño. Los estudios realizados en pacientes mostraron que niveles elevados de miR-200c-3p se relacionaron con mayor supervivencia, mientras

que miR-222-5p, miR-505-5p y miR-512-3p se relacionaron con mayor riesgo de muerte y progresión tumoral.

Conclusiones: Las propiedades antitumorales de sorafenib se asociaron con la alteración del patrón de secreción de VEs y su contenido en miRNAs, siendo de especial interés miR-148b-3p, miR-194-5p y miR-200c-3p por su efecto anti-tumoral y su enriquecimiento en VEs de pequeño tamaño. El estudio clínico mostró un papel importante de miR-200c-3p, miR-222-5p y miR-512-3p como marcadores pronósticos de la capacidad de respuesta a Sorafenib en el HCC avanzado.

4. IDENTIFICACIÓN DE SUBGRUPOS MOLECULARES DE LA AGRESIVIDAD HEPATOCELULAR ASOCIADOS A CARCINOMA MEDIANTE PROTEÓMICA CUANTITATIVA

N. Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, J.L. López-Cánovas^{1,2,3,4}, M. del Río-Moreno^{1,2,3,4}, M.E. Sánchez-Frias^{2,3}, V. Amado^{2,5,6}, M. de la Mata^{2,5,6}, M. Rodríguez-Perálvarez^{2,5,6}, R.M. Luque^{1,2,3,4} y M.D. Gahete^{1,2,3,4}

¹Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Córdoba, España. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España.

³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba, España.

⁵Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁶CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España.

El carcinoma hepatocelular (CHC) presenta una gran heterogeneidad clínica y patológica, lo que limita el desarrollo de biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento, y sugiere la necesidad de una mejor caracterización molecular de esta patología. En este contexto, la proteómica cuantitativa es una potente herramienta para la caracterización tumoral y puede servir para la estratificación de pacientes e identificación de dianas moleculares. Sin embargo, los estudios proteómicos actuales en CHC son escasos y sesgados hacia etiologías víricas. Por tanto, el objetivo de este estudio fue llevar a cabo el primer análisis proteómico cuantitativo en una cohorte de CHC bien caracterizada y representativa de las principales etiologías. Concretamente, el proteoma nuclear y citosólico de tejidos de CHC (n = 84; tejidos tumorales y adyacentes no tumorales) y controles sanos (n = 5) se determinó mediante proteómica cuantitativa label-free (SWATH-MS) y los resultados se analizaron en IPA y Reactome. Las desregulaciones más relevantes se analizaron en cohortes de CHC disponibles *in silico* y se evaluó su potencial diagnóstico y pronóstico. El efecto funcional se determinó *in vitro* mediante su silenciamiento (si RNAs) en tres líneas celulares (HepG2, Hep3B y SNU-387). La proteómica cuantitativa identificó desregulaciones en el proteoma nuclear (n = 925 proteínas) y citosólico (n = 507 proteínas) de CHC respecto al tejido no-tumoral adyacente. Análisis bioinformáticos demostraron la existencia de un patrón proteómico diferencial, que permitía discriminar entre CHC y controles. Además, estos análisis permitieron establecer dos subgrupos tumorales diferenciados por su perfil proteómico y con características clínicas diferentes. El subgrupo 1 presentaba un enriquecimiento en rutas implicadas en la respuesta inmune y la señalización a través de LXR/FXR. En cambio, el subgrupo 2 (donde se incluían todos los pacientes con CHC derivado de NASH) presentaba una mayor tasa de recurrencia tumoral y se caracteriza por una fuerte desregulación en procesos de control del metabolismo del ARNm. Específicamente, el proceso de splicing del ARNm se encontró profundamente desregulado en el subgrupo 2, observándose una drástica alteración de 17 componentes de la maquinaria de splicing, lo que fue corroborado en diferentes cohortes de CHC retrospectivas e *in silico*. Entre ellos, PTBP1, RBM3 y

TCERG1 mostraron un alto potencial diagnóstico (curvas ROC > 0,7) y pronóstico (correlación con parámetros clínicos), así como una clara implicación patológica (disminución de la proliferación celular tras su silenciamiento *in vitro*).

Por lo tanto, este estudio demuestra la existencia de nuevos subgrupos moleculares fisiopatológicamente relevantes en CHC identificados por proteómica cuantitativa, lo que podría tener implicaciones clínicas en la estratificación, diagnóstico y/o pronóstico de los pacientes.

Financiación: ISCIII (PI17-02287), MICINN (PID2019-105564RB-I00), JdA (BIO-0139) y CIBERObn.

5. LA CAPTACIÓN Y METABOLIZACIÓN DE LÍPIDOS EXTRACELULARES PROMUEVE LA PROGRESIÓN DE COLANGIOCARCINOMA

M. Ruiz de Gauna¹, F. Biancanello^{2,3}, F. González-Romero¹, P.M. Rodrigues^{2,4}, A. Lapitz², S. di Matteo^{2,3}, I. Aurrekoetxea^{1,5}, I. Labiano², A. Nieva-Zuluaga¹, A. Benito-Vicente^{6,7}, M.J. Perugorria^{2,4}, M. Apodaka-Biguri¹, D. Sáenz de Urturi¹, B. Gómez-Santos¹, X. Buqué¹, I. Delgado¹, C.A. Martín^{6,7}, M. Azkargorta⁸, F. Elortza^{4,8}, D.F. Calvisi⁹, J.B. Andersen¹⁰, D. Alvaro³, V. Cardinale³, L. Bujanda^{2,4}, J.M. Banales^{2,4,11} y P. Aspichueta^{1,4,5}

¹Universidad del País Vasco UPV/EHU, Facultad de Medicina y Enfermería, Departamento de Fisiología, Leioa, España.

²Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, San Sebastian, España.

³Department of Translational and Precision Medicine, "Sapienza" University of Rome, Roma, Italia. ⁴Instituto Nacional para el Estudio del Hígado y Enfermedades Gastrointestinales (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Madrid, España.

⁵Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España. ⁶Departamento de Biofísica Molecular, Instituto Biofísica (Universidad del País Vasco y Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UPV/EHU, CSIC)), Leioa, España. ⁷Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España.

⁸Plataforma de Proteómica, Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), ProteoRed-ISCIII, CIBERehd, Parque Científico Tecnológico de Bizkaia, Derio, España. ⁹Instituto de Patología, Universidad de Regensburg, Regensburg, Alemania.

¹⁰Department of Health and Medical Sciences, Biotech Research & Innovation Centre (BRIC), University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. ¹¹IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, España.

Introducción y objetivos: La reprogramación metabólica es una característica de los cánceres, siendo su regulación una posible diana terapéutica. Apenas se tiene información sobre las alteraciones del metabolismo de lípidos en el colangiocarcinoma (CCA), caracterizado por gran heterogeneidad y mal pronóstico debido a la falta de tratamientos efectivos y su alta quimiorresistencia. Trabajos previos sugieren que las células de CCA presentan una reducción en la síntesis *de novo* de ácidos grasos (AG), siendo los lípidos exógenos su principal fuente de AGs. Aquí, investigamos las alteraciones del metabolismo lipídico en CCA y su papel en la proliferación tumoral. **Métodos:** Se analizó la capacidad proliferativa *in vitro* y tumorigénica *in vivo* de 5 líneas celulares de CCA humano. Se estudió el proteoma, el contenido lipídico y los flujos metabólicos en células de CCA, y en cultivos primarios de colangiocitos humanos normales (NHC) como control. Se analizó el contenido de especies lipídicas y cambios en flujos metabólicos en hígado de un modelo de ratón transgénico de CCA intrahepático basado en la sobreexpresión de *Akt1/Nicd1*.

Resultados: El proteoma de las células de CCA está enriquecido en diversas proteínas implicadas en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas. La línea celular de CCA EGI1 presentó la mayor capacidad proliferativa y de migración. Los estudios de flujos metabólicos con radioisótopos y el contenido en especies lipídicas se llevaron a cabo en células de CCA de alta (EGI1) y baja (HUCCT1) capacidad proliferativa *in vitro*, y en tejido tumoral hepático del modelo de ratón de CCA. Tanto EGI1 como HUCCT1 incorporaron más ácido oleico que los NHC, lo que derivó en un mayor almacenamiento de triglicéridos. Estos cambios metabólicos y en el contenido en especies lipídicas se observaron también en el CCA inducido en el modelo animal. Las células EGI1, altamente proliferativas, mostraron mayor captación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de alta densidad (HDL) que las NHC y HUCCT1, y un mayor contenido de ésteres de colesterol, principal componente de las HDL. La tasa de oxidación de ácidos grasos (FAO), así como el enriquecimiento en vías metabólicas relacionadas con la FAO, están específicamente incrementados en el proteoma de EGI1 y, en consecuencia, la inhibición farmacológica de la FAO indujo una inhibición más pronunciada de su capacidad proliferativa en comparación con HUCCT1. Así, se comprobó cómo la expresión elevada de la primera enzima implicada en la FAO, la acil-CoA deshidrogenasa, correlaciona con la del marcador de proliferación PCNA en tejido tumoral de pacientes con CCA.

Conclusiones: Las células de CCA humano altamente proliferativas tienen gran dependencia de la captación de lípidos y lipoproteínas para sostener el activo catabolismo de AGs. Estos resultados sugieren que la inhibición de la FAO y/o de la captación de lípidos podría suponer una nueva estrategia terapéutica para los pacientes de esta subclase de CCA.

6. UTILIDAD DE LAS CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

E. Vargas-Accarino¹, M. Higuera¹, M. Torrens¹, G. Torres¹, J. Martínez-Campreciós¹, M. Pons¹, M. Teresa Salcedo², X. Serres³, I. Bilbao⁴ y B. Mínguez^{1,5}

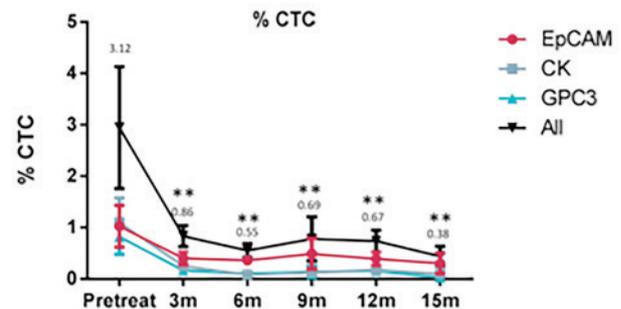
¹Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, España. Vall d'Hebron Institut de Recerca, VHIR, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España. ³Servicio de Radiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España. ⁵Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron, Hospital Campus, CIBERehd, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: Las células tumorales circulantes (CTCs) se desprenden del tumor primario y circulan por el torrente sanguíneo. Existe correlación entre el número de CTCs detectadas y el pronóstico de pacientes con cáncer. Hay pocos estudios que además de contar las CTCs, obtengan información molecular. El objetivo de este estudio es desarrollar un método que contabilice CTCs y las aisle para su posterior análisis molecular.

Métodos: Se han incluido prospectivamente 50 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) sometidos a tratamientos curativos. Se marcaron las células CD45- de sangre periférica con 3 marcadores de CHC. Las células se contabilizaron, separaron y recogieron mediante citometría de flujo de separación (FACS).

Resultados: 84% de pacientes fueron hombres, 72% CHC único (tamaño medio 2,9 cm). La etiología más frecuente fue hepatopatía por alcohol (44%). La media de CTCs detectadas al diagnóstico

de CHC fue significativamente superior a las detectadas en controles sanos (3,12% vs 0,11%). El porcentaje de CTCs en muestras post-tratamiento fue significativamente inferior al basal; siendo del 0,86%, 0,55%, 0,69%, 0,67% y 0,38% a los 3, 6, 9, 12 y 15 meses post-tratamiento respectivamente. Las células CD45- y positivas para los marcadores de CHC se caracterizaron mediante microscopía confocal, presentando morfología redonda, así como una relación núcleo-citoplasma alta, típica de las CTCs.



Conclusiones: El conteo y aislamiento de CTCs en pacientes con CHC es posible mediante FACS. El porcentaje de CTCs desciende después de tratamientos curativos. La detección de CTCs es un marcador mínimamente invasivo para los pacientes con CHC que podría utilizarse como biopsia líquida. Además, el aislamiento de CTCs mediante FACS nos permite caracterizar las células aisladas mediante microscopía confocal y actualmente se están realizando estudios moleculares. Este estudio prospectivo proporcionará información más valiosa sobre la utilidad diagnóstica y pronóstica de las CTCs en el CHC.

7. INDUCCIÓN DE AUTOFAGIA CITOPROTECTORA ASOCIADA A FOXO3 EN HEPATOCARCINOMA HUMANO: POTENCIAL MECANISMO DE RESISTENCIA A SORAFENIB

F. Fondevila^{1,2}, P. Fernández-Palanca^{1,2}, C. Méndez-Blanco^{1,2}, T. Payo-Serafin^{1,2}, J. van Pelt³, C. Verslype³, J. González-Gallego^{1,2} y J.L. Mauriz^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España. ³Laboratory of Clinical Digestive Oncology, Department of Oncology, KU Leuven and University Hospitals Leuven and Leuven Cancer Institute (LKI), Lovaina, Bélgica.

Introducción: La aparición temprana de resistencia a sorafenib en el hepatocarcinoma (HCC) avanzado constituye uno de los principales problemas globales de salud. La autofagia se ha relacionado con la adquisición de quimiorresistencia. El factor *forkhead box O3* (FOXO3) está involucrado en el desarrollo de patologías hepáticas y regula la expresión de importantes marcadores autofágicos.

Objetivos: Determinar la implicación de la autofagia en la adquisición de resistencia a sorafenib en HCC, centrándose en el papel desempeñado por FOXO3 en dicho proceso.

Métodos: Se emplearon dos modelos *in vitro* de HCC humano con resistencia adquirida a sorafenib (HepG2S1 y HepG2S3) y la línea parental HepG2. La base de datos UALCAN se utilizó para el análisis de FOXO3 en muestras de pacientes con HCC. La tinción con naranja de acridina se usó para detectar autofagolisosomas; la inmunocitoquímica para analizar la localización de autofagolisosomas, la translocación al núcleo y la expresión de ki67; y la transfección con siRNA para el silenciamiento génico. La expresión fue evaluada por WB y qRT-PCR; la viabilidad celular por MTT y Cell-TiterGlo; y

la muerte celular por anexina V/PI y determinación de la población subG1. La bafilomicina A1, la cloroquina y la rapamicina se emplearon para testar el flujo autofágico; y el DCFDA para detectar los niveles de ROS.

Resultados: Las líneas HepG2S1 y HepG2S23 exhibieron un nivel basal de autofagia superior al de HepG2, detectándose una mayor cantidad de autofagolisomas, colocalización LC3-LAMP2 y expresión de marcadores autofágicos. La bafilomicina A1 y la cloroquina abolieron dicha autofagia y promovieron la muerte de las células resistentes, observándose una menor viabilidad y un aumento de los niveles de Bax y Caspasa 3, células en subG1 y de la tasa apoptótica; sugiriendo que la activación de la autofagia favorece la supervivencia de las células resistentes a sorafenib. FOXO3 está significativamente regulado al alza en los pacientes con HCC, su sobreexpresión se asocia con una menor supervivencia y la expresión de UVRAG, ULK1 y Beclin-1 correlaciona positivamente con la de FOXO3. Los modelos *in vitro* quimiorresistentes mostraron elevados niveles de ROS, relacionándose esto con la sobreexpresión y la translocación al núcleo de FOXO3 observadas. El silenciamiento de FOXO3 disminuyó la expresión de dianas implicadas en la autofagia (ULK1, Beclin-1, LC3) y suprimió el flujo autofágico, reduciendo la proliferación y viabilidad de las células resistentes y fomentando la apoptosis. Así, FOXO3 resulta esencial para la inducción de una autofagia citoprotectora en el HCC resistente a sorafenib.

Conclusiones: La sobreexpresión anormal de FOXO3 y la consecuente transcripción de dianas involucradas en autofagia son responsables de la inducción de una autofagia citoprotectora durante el desarrollo de resistencia a sorafenib en HCC, por lo que su inhibición podría ser imprescindible para superar dicha quimiorresistencia.

8. LA SUPLEMENTACIÓN CON GLUCOSA Y ÁCIDO OLEICO AUMENTA EL RIESGO DE REACTIVACIÓN GLUCOLÍTICA Y SUPERVIVENCIA CELULAR EN CÉLULAS TUMORALES HEPÁTICAS TRATADAS CON SORAFENIB

E. Navarro-Villarán^{1,2}, M. Tamayo-Angorrilla¹, P. de la Cruz-Ojeda^{1,3}, P. Rada-Llano^{4,5}, A. Calvo-Durán⁶, G. Suárez-Artacho⁷, L.M. Marín-Gómez⁷, J.M. Álamo-Martínez^{7,2}, M.Á. Gómez Bravo², Á. Martínez-Valverde^{4,5} y J. Muntané^{1,2,8}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Departamento de Cirugía, Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ⁴Instituto de Investigación Biomédica "Alberto Sols", Madrid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERdem), Madrid, España. ⁶Departamento de Cirugía General, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, España. ⁷Departamento de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla/IBiS, Sevilla, España. ⁸Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Introducción: La dimensión patológica del síndrome metabólico es relevante por su asociación con el desarrollo de diabetes tipo 2, trastornos cardiovasculares y sus manifestaciones hepáticas enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis (NASH). Una gran proporción de pacientes con EHNA progresa a EHNA (25-30%) y desarrolla hepatocarcinoma (HCC) (7%). Sorafenib es el tratamiento estándar para pacientes en estadio avanzado de HCC.

Objetivos: Evaluar el impacto de la sobrecarga con glucosa y ácido oleico en la efectividad antiproliferativa y proapoptótica, ruta de señalización dependiente de insulina, glucólisis y disfun-

ción mitocondrial inducida por sorafenib en células HepG2. Los resultados se han contrastados con los observados en hepatocitos humanos primarios. **Métodos:** Se utilizaron células HepG2 como línea celular de cáncer de hígado. Los hepatocitos humanos primarios se aislaron utilizando el procedimiento de perfusión de colagenasa utilizando biopsias de hígado de pacientes sometidos a resección hepática. Sorafenib (10 µM) se administró en ausencia o presencia de suplementación con glucosa (20 mM), ácido oleico (1 mM) e insulina (100 nM). Se evaluó la expresión de las formas no fosforiladas y fosforiladas de los marcadores IGF-1R (Tyr1135/1136)/IR (Tyr1150/1151), ISR1 (Tyr/Ser/Thr)/ISR1, Akt (Ser473, Thr308), S6K (Thr389) y AMPK (Thr172), muerte celular (autofagia y apoptosis), proliferación (BrdU), respiración mitocondrial (MitoStress) y tasa glucolítica con Seahorse, y generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS).

Resultados: La actividad proapoptótica y antiproliferativa de sorafenib se relacionó con un patrón de resistencia a la insulina caracterizada por la reducción de la activación de la ruta IGF-1R/ISR1/Akt y mTOR/S6K con aumento de la activación de AMPK y autofagia, y descenso de la respiración celular con generación de ROS y RNS. Sorafenib no afectó a la resistencia a la insulina ni a la muerte celular en el cultivo primario de hepatocitos humanos. A pesar del potente efecto terapéutico en HepG2, se observó un claro riesgo de reactivación de la ruta glucolítica medido por la tasa glucolítica y la tasa de acidificación extracelular en condiciones de inhibición mitocondrial, descenso de ROS mitocondrial, activación de AMPK y autofagia con la suplementación con glucosa y ácido oleico en HepG2.

Conclusiones: Las condiciones de sobrecarga con glucosa y ácido oleico suponen un riesgo de reactivación glucolítica y de supervivencia celular en células tumorales hepáticas tratadas con sorafenib.

Cáncer de hígado "Clínica"

9. NUEVO ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON UNA DOSIS INICIAL ÚNICA DE TREMELIMUMAB (T) + DURVALUMAB (D) EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA IRRESECCABLE (UHCC) POR ETIOLOGÍA VIRAL

B. Sangro¹, M. Kudo², R.K. Kelley³, W. Harris⁴, M. Ikeda⁵, T. Okusaka⁶, Y.K. Kang⁷, S. Qin⁸, D.W. Meng Tai⁹, H.Y. Lim¹⁰, T. Yau¹¹, W.P. Yong¹², A.L. Cheng¹³, A. Gasbarrini¹⁴, S. Damiani¹⁵, J. Bruix¹⁶, M. Borad¹⁷, P. He¹⁸, A. Negro¹⁸ y G.K. Abou-Alfa¹⁹

¹Clínica Universidad de Navarra, IDISNA y CIBEREHD, Pamplona, España. ²Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japón. ³University of California, San Francisco, CA, EEUU. ⁴University of Washington, Seattle, WA, EEUU. ⁵National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japón. ⁶National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japón. ⁷Asan Medical Center, Department of Oncology, Seoul, Corea del Sur. ⁸Cancer Center of Nanjing, Jinling Hospital, Nanjing, China. ⁹National Cancer Centre Singapore, Singapur. ¹⁰Samsung Medical Center Seoul, Corea del Sur. ¹¹Queen Mary Hospital, Hong Kong, China. ¹²National University Cancer Institute, Singapore, Singapur. ¹³National Taiwan University Taipei, Taiwán. ¹⁴Catholic University of the Sacred Heart, Milano, Italia. ¹⁵Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italia. ¹⁶BCLC, España. Hospital Clínic, Barcelona, España. IDIBAPS y CIBEREHD, España. ¹⁷Mayo Clinic Cancer Center, Phoenix, AZ, EEUU. ¹⁸AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EEUU. ¹⁹Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Medical College at Cornell University New York, NY, EEUU.

Objetivos: El nuevo esquema de tratamiento basado en inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) T300 + D proporcionó

el mejor perfil riesgo-beneficio frente a otros regímenes de ICIs en un estudio de fase 1/2 (estudio 22, NCT02519348). La etiología viral puede afectar al pronóstico de uHCC, por lo que evaluamos si la infección viral por hepatitis B y C (VHB, VHC) impactaron en la respuesta y supervivencia.

Métodos: Los pacientes con uHCC que no habían recibido inmunoterapia previamente que hubieran progresado, eran intolerantes o rechazaron sorafenib fueron asignados aleatoriamente a recibir T300 + D (T, 300 mg [1X] + D 1500 mg, seguido de D 1.500 mg C4S), T75 + D (T, 75 mg C4S [4X] + D, 1500 mg C4S), D (1500 mg C4S) o T (750 mg C4S [7X] seguido C12S). Los pacientes con VHB activo requirieron terapia antiviral. La variable principal fue la seguridad. La eficacia se presenta por etiología viral.

Resultados: A fecha 28-Feb-2020, se aleatorizaron 332 pacientes (T300 + D, n = 75; T75 + D, 84; D, 104; T, 69). 218 estaban infectados con hepatitis (VHB n = 123, VHC n = 95); 114 no estaban infectados. Se produjeron eventos adversos de grado 3/4 relacionados con el tratamiento en el 29,4% de los pacientes (T300 + D, 35,1%; T75 + D, 24,4%; D, 19,8%; T, 43,5%). T300 + D alcanzó la tasa de respuesta objetiva (TRO) más alta para todos los subgrupos (población global, n = 18 [24,0%]; VHB, 5 [18,5%]; VHC, 6 [28,6%]; no virales, 7 [25,9%]) y la mediana de supervivencia global (SG) más larga [IC95%] en la población global (18,7 [10,8-27,3] meses) y para el subgrupo de VHC (22,3 [10,8-no alcanzado] meses).

Conclusiones: La respuesta y la supervivencia variaron con el estado de la infección; sin embargo, el régimen T300 + D demostró consistentemente la TRO más alta independientemente del estado viral y la mediana de la SG más larga en la población global. T300 + D y D se están evaluando en el estudio de fase 3, actualmente en curso, HIMALAYA (NCT03298451) frente a sorafenib, como primera línea de tratamiento en uHCC.

10. BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A TERAPIAS ANTI-PD1 EN CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO

P.K. Haber¹, F. Castet², M. Torres-Martín², C. Andreu-Oller¹, M. Puigvehí^{1,3}, M. Maeda¹, P. Radu⁴, J.F. Dufour^{4,5}, C. Verslype⁶, C. Czauderna^{7,8}, J. Marquardt^{7,8}, P.R. Galle⁷, A. Vogel⁹, M. Bathon⁹, T. Meyer¹⁰, I. Labgaa¹¹, A. Digkila¹², L.R. Roberts¹³, M.A. Mohamed Ali¹³, B. Mínguez¹⁴, D. Citterio¹⁵, V. Mazzaferro¹⁵, F. Finkelmeier¹⁶, J. Trojan¹⁶, B. Özdirik¹⁷, T. Müller¹⁷, M. Schmelzle¹⁸, A. Bejjani¹⁹, R.S. Finn¹⁹, S. Thung²⁰, A. Villanueva^{1,21}, D. Sia¹, J.M. Llovet^{1,2,22}

¹Mount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, NY, EEUU. ²Grupo de Investigación Traslacional en Oncología Hepática, IDIBAPS, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, España. ³Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ⁴University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, University of Bern, Inselspital, Bern, Suiza. ⁵Hepatology, Department of Clinical Research, University of Bern, Bern, Suiza. ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, KU Leuven, Leuven, Bélgica. ⁷Department of Medicine I, University Medical Center of the Johannes-Gutenberg University Mainz, Alemania. ⁸Department of Medicine I, University of Lübeck, UKSH-Campus Lübeck, Lübeck, Alemania. ⁹Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania. ¹⁰Department Oncology, University College London Cancer Institute, Londres, Reino Unido. ¹¹Department of Visceral Surgery, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Suiza. ¹²Department of Oncology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Suiza. ¹³Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, MN, Estados Unidos.

Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ¹⁵Gastrointestinal Surgery and Liver Transplantation Unit, National Cancer Institute, Milan, Italia. ¹⁶Department of Gastroenterology, University Liver and Cancer Centre, Frankfurt, Alemania. ¹⁷Department of Hepatology & Gastroenterology, Campus Virchow Klinikum and Campus Charité Mitte, Charité University Medicine Berlin, Alemania. ¹⁸Department of Surgery, Campus Charité Mitte and Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Alemania. ¹⁹Division of Hematology/Oncology, Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, EEUU. ²⁰Liver Cancer Program, Divisions of Liver Diseases, Pathology Department and RM Transplant Institute, Tisch Cancer Institute, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EEUU. ²¹Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, EEUU. ²²Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España.

Introducción: Las terapias anti-PD1 brindan beneficios clínicos en el 20% de los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (CHC), aunque se no se dispone de marcadores predictivos de respuesta. En este estudio, identificamos potenciales biomarcadores de respuesta/resistencia primaria a terapias anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) en CHC mediante el análisis de las características moleculares de biopsias basales de pacientes tratados.

Métodos: En total, se analizaron 111 muestras de tejido obtenidas a partir de pacientes con CHC avanzado tratados con anti-PD1 en monoterapia, a través de un consorcio internacional de 13 centros. Realizamos estudios moleculares que incluyeron microarrays de expresión génica, un análisis mutacional del exón 3 de *CTNNB1* y una evaluación inmunohistoquímica.

Resultados: De los 83 pacientes incluidos en el análisis transcripcional, 28 pertenecían a pacientes tratados en primera línea (tasa de respuesta objetiva [TR]: 42,9%), mientras que 55 pacientes fueron tratados en segunda (41 pacientes, TR 29,3%) o tercera línea (14 pacientes, TR 7,1%) después de haber recibido tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (ITK, sorafenib/lenvatinib). Los respondedores tratados en primera línea mostraron una sobreexpresión significativa de genes relacionados con la vía de interferón- γ (IFN γ) y la presentación de antígenos a través de MHC-II ($p < 0,001$ frente a no respondedores). Generamos una firma de 11 genes que incluía genes relacionados con la presentación antigénica e IFN, capaz de predecir respuesta (AUC 0,87) y supervivencia libre de progresión (SLP, mediana 28,8 frente a 5,0 meses, $p = 0,037$) en pacientes con CHC y que fue validada en distintas cohortes de pacientes con melanoma y cáncer de pulmón. Esta firma predijo tanto respuesta como SLP en pacientes con estos tumores sólidos. En el CHC, los casos con enriquecimiento de esta firma mostraron un aumento en macrófagos M1 ($p = 0,003$), células T memoria CD4 ($p < 0,001$) y células T nativas CD4 ($p = 0,026$), mientras que se observó un aumento en células T reguladoras en tumores con baja expresión de esta firma ($p = 0,001$). Ni el infiltrado inmunitario ni las mutaciones del exón 3 de *CTNNB1* predijeron respuesta o resistencia primaria. Cabe destacar que la misma firma no pudo predecir respuesta en pacientes tratados previamente con ITK (aquellos que recibieron inmunoterapia en segunda o tercera línea), lo que sugiere que estos fármacos podrían inducir cambios en el microambiente tumoral que impedirían una respuesta apropiada a la inmunoterapia.

Conclusiones: Hemos identificado una firma predictiva de respuesta a terapias anti-PD1 en el CHC avanzado en primera línea, que fue validada en otros tumores sólidos pero que no identificó a

los respondedores después del tratamiento con ITK. Este estudio, que requiere validación en fase III, sugiere asimismo que es necesario obtener biopsias antes del inicio de la terapia para identificar biomarcadores de respuesta útiles y reproducibles.

11. CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA DE LOS PACIENTES CURADOS DE HEPATITIS C Y ADHERENCIA A UN PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER DE HÍGADO LIDERADO POR ENFERMERÍA

N. Granel¹, G. Iserte², C. Bartres³, N. Llarch², A. Pla³, V. Sapena⁴, S. Lens³, R. Vilana⁵, I. Núñez⁶, A. Darnell⁷, E. Belmonte⁷, Á. García-Criado⁷, A. Díaz⁸, M. Sanduzzi-Zamparelli⁹, C. Fuster⁸, S. Muñoz¹⁰, C. Ayuso⁵, L. Bianchi⁷, J. Bruix¹¹, A. Forner¹¹, X. Forns³, Z. Mariño³, M. Reig¹¹, J. Rimola⁷ y F. Torres^{11,23}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), España. Unidad de hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España. ²Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. ³Unidad de Hepatitis, Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁵Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Departamento de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ⁶Departamento de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁷Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Departamento de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ⁸Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Departamento de Patología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ⁹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. ¹⁰Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España. ¹¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ¹²Plataforma de Bioestadística y gestión de datos, Hospital Clínic de Barcelona IDIBAPS, Barcelona, España. ¹³Unidad de Bioestadística, España. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La erradicación del virus de la hepatitis C (VHC) no elimina el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). Sin embargo, hay varios factores que se asocian a él después de lograr una respuesta viral sostenida (RVS). El objetivo del estudio es describir los cambios en el estilo de vida de los pacientes con RVS tras el tratamiento con agentes antivirales directos (AAD) y evaluar su adherencia a un programa de cribado de CHC liderado por enfermeras.

Métodos: Estudio unicéntrico, observacional y prospectivo. El programa de cribado se inició dentro del primer mes de RVS. El equipo de enfermería se encargó de la programación de las visitas y ecografías semestrales y realizó analíticas, mediciones antropométricas y cuestionarios de hábitos higiénico-dietéticos. El seguimiento de estos pacientes fue llevado a cabo por el personal médico y de enfermería. El cribado se realizó hasta el desarrollo de cáncer, la muerte o el abandono del programa. Este primer análisis evaluó a los pacientes hasta el cuarto año de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 182 pacientes, de los cuales el 51,6% fueron hombres, el 65,9% cirróticos y el 92,5% de ellos Child-Pugh A. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 27,1 [24,9-29,6] y la relación cintura-cadera 0,94 [0,89-1] en los hombres y 0,84 [0,79-0,88] en las mujeres en el momento de la RVS. El 19,2% de los pacientes eran fumadores, el 30,8% consumían alcohol, el

48,8% café y el 54,9% realizaban actividad física en el momento inicial. Durante una mediana de seguimiento de 54,7 [49,9-58,2] meses, 9 pacientes desarrollaron CHC (todos ellos cirróticos) y la mediana de tiempo hasta el desarrollo del CHC fue de 30,7 [24,5-35,9] meses. La adherencia al programa de cribado del CHC a los 6 meses, 1, 2, 3 y 4 años fue del 98%, 97%, 92%, 90% y 80% respectivamente. Se observó un aumento significativo del IMC [0,2 (IC95%: 0,02-0,38)] a los 6 meses de seguimiento, y este cambio se mantuvo en los siguientes puntos temporales del análisis. No hubo cambios en el consumo de café, pero se registró una tendencia al aumento de la actividad física a los 2 y 3 años de seguimiento ($p = 0,08$ y $0,09$; respectivamente). Se observó un aumento significativo del consumo de alcohol en los mismos intervalos de tiempo ($p = 0,007$ y $p = 0,02$; respectivamente), mientras que el número de pacientes que no respondieron a las preguntas relacionadas con el alcohol aumentó del 2,7% al 10,3% a los 3 años de seguimiento. En el 81% (17/21) de los pacientes que desarrollaron cáncer (7 de los 9 con CHC y 10 de los 12 con otros tipos de cáncer) el IMC basal fue superior a 25.

Conclusiones: La adherencia al programa de cribado de cáncer de hígado liderado por enfermería fue muy alta. Se observó un aumento de la actividad física de los pacientes, pero también un aumento del consumo de alcohol y del IMC, pudiendo representar este cambio un factor de riesgo adicional para el desarrollo del CHC a largo plazo.

12. VALIDACIÓN EXTERNA DEL INTEGRATED LIVER INFLAMMATORY SCORE (ILIS) COMO ÍNDICE PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

M. Celada-Sendino¹, P. Flórez-Díez¹, A. Castaño-García¹, L. Carballo-Folgozo¹, Á. Gejo¹, M.L. González-Diéguez¹, C. Álvarez-Navascues¹, V. Cadahía¹, M. Rodríguez^{1,2} y M. Varela^{1,2}

¹Hospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Servicio Aparato Digestivo, Oviedo, España.

²Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario hepático más frecuente y su heterogeneidad hace relevante disponer de herramientas pronósticas útiles para el manejo del paciente. Recientemente se ha descrito un índice pronóstico basado en parámetros inflamatorios (ILIS) predictor de supervivencia desde el diagnóstico de CHC (Chan SL, et al. Liver Cancer. 2020;9(2):167-81).

Objetivos: El objetivo del estudio es validar el índice ILIS en una cohorte occidental actual. ILIS se calcula a partir de cinco parámetros basales: alfafetoproteína (AFP), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina (Bi), neutrófilos (PMN) y albúmina (ALB). La fórmula para el cálculo del índice descrito es: $-0,057 \times \text{ALB (g/L)} + 0,978 \times \log(\text{Bi, } \mu\text{mol/L}) + 1,341 \times \log(\text{FA, IU/L}) + 0,086 \times \text{PMN (} 10^9/\text{L)} + 0,301 \times \log(\text{AFP, } \mu\text{g/L})$. Se establecen como puntos de corte 2,60 y 3,87, categorizando a los pacientes en tres grupos con diferente supervivencia.

Resultados: Entre junio de 2015 y septiembre de 2020 se han diagnosticado 668 pacientes consecutivos con CHC en nuestro centro, seguidos hasta el 1 de febrero de 2021. Hemos excluido 104 pacientes por falta de algún parámetro basal para calcular el ILIS. Se han establecido como criterios de fin de seguimiento la fecha de la última consulta, fecha de trasplante o muerte. La mediana de seguimiento fue 11 meses (IC95% 5,00-25,75). El 86% fueron varones, edad mediana 67 años, la etiología más frecuente fue alcohol (40,6%) seguida de VHC (26,4%). La distribución de los pacientes por estadios BCLC al debut fue: BCLC-0 6,2%, BCLC-A 47,9%, BCLC-B 19,3%, BCLC-C 22,3% y BCLC-D 4,3%. El 22% presentó invasión vascular y el 6% enfermedad extrahepática. Un 52,1% se diagnosticó en el seno del programa de vigilancia para la detección precoz de

CHC y en el 28% de los casos el CHC fue la primera manifestación de una cirrosis no conocida previamente. Utilizando los puntos de corte descritos en el ILIS, 411 pacientes pertenecen al grupo 1, 139 al grupo 2 y 14 al grupo 3, con una mediana de supervivencia de 34, 10 y 3 meses, respectivamente ($p < 0,05$). Dentro de los estadios BCLC 0/A el índice ILIS subclasifica a los pacientes en tres grupos con diferente supervivencia 47 meses (grupo 1), 40 meses (grupo 2) y 6 meses (grupo 3); lo mismo ocurre en el estadio BCLC-B: 30 meses (grupo 1), 21 meses (grupo 2) y 3 meses (grupo 3); en el estadio BCLC-C 11 meses (grupo 1), 4 meses (grupo 2) y 3 meses (grupo 3); y en el estadio BCLC-D 7 meses (grupo 1), 3 meses (grupo 2) y 1 mes (grupo 3) $p = 0,001$.

Conclusiones: El índice ILIS construido con 5 parámetros incluidos en la práctica clínica habitual permite estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo, añadiendo importante información pronóstica al estadiaje BCLC y puede ayudar en la toma de decisiones para el manejo del paciente con CHC.

13. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN HÍGADO NO CIRRÓTICO: CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA

M. Romero-Gutiérrez¹, S. Pascual², C. Aracil³, C. Candelario⁴, L. Márquez⁵, D. Horta⁶, R. Latorre⁷, J. González Santiago⁸, P. Estévez⁹, V. Bernal¹⁰, C. Alarcón¹¹, C. Fernández¹², M. Miquel¹³, B. Piqueras¹⁴, M.L. Gutiérrez¹⁵, A. Martín¹⁶, J. Morillas¹⁷, D. Morales¹⁸, S. Blanco¹⁹, P. Rendón²⁰, I. Chico²¹ y R. Gómez Rodríguez²²

¹Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, España. ²Hospital General Universitario de Alicante, España. ³Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁶Hospital Universitario Mútua de Terrassa, España. ⁷Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España. ⁸Hospital Universitario de Salamanca, España. ⁹Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ¹⁰Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹¹Hospital General de Villalba, España. ¹²Hospital Universitario de Burgos, España. ¹³Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. ¹⁴Hospital Universitario de Fuenlabrada, España. ¹⁵Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Madrid, España. ¹⁶Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España. ¹⁷Hospital Virgen de la Luz, Toledo, España. ¹⁸Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ¹⁹Hospital Universitario de Basurto, España. ²⁰Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España. ²¹Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, España. ²²Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) sin cirrosis es infrecuente y hay poca información sobre sus características y evolución. Se diseñó un estudio de registro multicéntrico observacional con el objetivo de recopilar de forma prospectiva los pacientes con CHC sin cirrosis.

Métodos: Se incluyeron 106 pacientes de 21 centros (mayo 2018-diciembre 2020) con CHC diagnosticados histológicamente. Se excluyó cirrosis por criterios histológicos en 89,6%, elastografía hepática en 4,7% y criterios Mittal nivel 2 en 5,7%.

Resultados: Mediana de edad 69,7 años, varones 86,8%. Otros cánceres 28,3%, HTA 57,5%, DM 34%. Presencia de hígado sano 20,8% y con hepatopatía subyacente 79,2%. La etiología de la hepatopatía: infección viral ± etílica (ET) 29,2% (VHC 18,9%, VHB 10,3%), EHNA ± ET 23,6%, ET 15,1%, otras 6,6%, desconocida 4,7%. El 79,3% de las hepatopatías virales no había recibido tratamiento antiviral. Grado de fibrosis anatomopatológico: 0-1 en 51,9%, 2 en 17%, 3 en 17% y desconocida 14,1%. La mediana de elastografía (35 casos) fue 6,8 kPa, de APRI fue 0,46, y de FIB-4 fue 2,07. Puntuación aMAP: 20

pacientes (19,2%) en rango de riesgo bajo (< 50), pero 17 estaban entre 40-50. No hubo ningún paciente caucásico VHB en grupo bajo riesgo PAGE-B, ni PAGE-B modificado. El diagnóstico fue en 20,7% por ecografía de seguimiento, en 53,8% casual, y en 25,5% por síntomas. Nódulo único en 74,5%, mediana de tamaño: 54 mm (10-190 mm). Grado de diferenciación: 32,1% bien, 52,8% moderadamente, 9,5% poco, 0,9% indiferenciado y 4,7% otros. Mediana de AFP: 5 ng/ml ($33% > 20$ ng/ml). Comportamiento típico de CHC en TC y/o RMN en 61,3%. Invasión macrovascular 8,5%, y afectación extrahepática 2,8%. ECOG 0-1 97,2%. Estadio BCLC: 0 7,5%, A 64,2%, B 15,1%, C 12,3%, D 0,9%. El tratamiento inicial mayoritario fue la resección quirúrgica: 61,4%, seguido de quimioembolización en 13,2% (con rescate quirúrgico en 42,8%), y terapia sistémica en 13,2%. Otros 5,6%, sintomático 3,8%, pendiente 2,8%. El 15,1% recibió terapia secuencial por progresión. De los pacientes operados, el tipo de resección fue en 85,9% anatómica, 14,1% no anatómica. Hubo complicaciones en 8 (11,3%), con solo 1 exitus precoz (mortalidad postquirúrgica precoz 1,4%). Mediana de seguimiento: 17,4 meses. Supervivencia acumulada global: 89% a los 12 meses y 74% a los 24 meses. Supervivencia acumulada operados: 95% a los 12 meses, 86% a los 24 meses. Remisión: 56,6%. Exitus 19,8% (61,9% por causa hepática). La AFP fue factor predictor de supervivencia global y tras cirugía, así como de recidiva. La AFP fue factor predictor independiente de recidiva ajustado por BCLC.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes (79%) presentaban una hepatopatía subyacente, principalmente viral y EHNA, con un grado leve de fibrosis en el 68,9%. PAGE-B hubiera predicho todos los CHC en caucásicos VHB, y aMAP el 80,8% del total. La supervivencia global a los 2 años fue del 74%. La AFP fue un factor predictor independiente de recidiva por estadios.

14. LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN PORTAL LIMITA LA DETECCIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR DE PEQUEÑO TAMAÑO EN LA FASE HEPATOBILIAR DE LA RM CON ÁCIDO GADOXÉTICO

A. Forner^{1,2}, C. Caparroz³, J. Rimola³, A. Darnell³, Á. García-Criado³, J. Ramón Ayuso³, C. Pérez³, M. Reig^{1,2}, J. Bruix^{1,2} y C. Ayuso^{2,3}

¹Unidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Hepatología, ICMDM, Hospital Clinic Barcelona, Universitat de Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Centro de Diagnóstico por Imagen, Unidad de Oncología Hepática (BCLC), Hospital Clinic Barcelona, Universitat de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Analizar la asociación entre la captación hepática de ácido gadoxético (AG) en la fase hepatobiliar (FHB) de la RM en pacientes cirróticos con la puntuación Child-Pugh (CP) y la presencia o no de hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS), y cómo estas características pueden limitar la detección de lesiones focales hepáticas en el hígado cirrótico en la FHB.

Métodos: Análisis post-hoc de una cohorte prospectiva de 62 pacientes cirróticos compensados a los que se realizó una RM con AG tras la detección de un nódulo único de 1-2 cm mediante ecografía de cribado. Se incluyeron además veinte sujetos sanos sin hepatopatía como grupo de control. Análisis cualitativo y cuantitativo de la captación de contraste hepático en la FHB evaluada mediante los siguientes índices: *Relative Liver-Enhancement* (RLE), *Liver-Spleen* (LSCR), *Liver-Muscle* (LMCR), y *Liver-Kidney Contrast-Ratio* (LKCR), *Contrast Enhancement Index* (CEI), y *Hepatic Uptake* (HUI). La HTPCS se diagnosticó de forma invasiva (GPVH > 10 mmHg) o por parámetros indirectos. La aparición del CHC en FHB y el resultado de estos índices fueron analizados de acuerdo con la puntuación CP y a la presencia de HTPCS.

Resultados: 53 pacientes fueron CP-A (44 A-5, 9 A-6 puntos) y 9 CP-B. 19 de los 62 pacientes (todos A-5) no tenían HTPCS. Todos los índices fueron significativamente más altos en el grupo control, incluso cuando se comparó con pacientes CP-A 5 puntos sin HTPCS, lo que indica una intensidad de la señal hepática en la FHB mayor en comparación con los pacientes con cirrosis. Asimismo, todos los índices fueron mayores en pacientes sin HTPCS, incluso cuando la comparación se realizó únicamente en pacientes con CP-A 5 puntos. La presencia de HTPCS se asoció a una menor tasa de hipointensidad de CHC en la FHB (51,9% vs 85,7% sin HTPCS, $p = 0,004$).

Conclusiones: La captación hepática de AG en la FHB es menor en los pacientes con cirrosis, incluso en pacientes CP-A sin HTPCS. La presencia de HTPCS determina una disminución significativa de captación del AG en FHB independientemente del grado de disfunción hepática. Esta afectación compromete el reconocimiento de lesiones hipointensas y, por tanto, la detección del CHC en pacientes con cirrosis e HTPCS.

15. CONSECUENCIAS DE LA PANDEMIA POR CORONAVIRUS EN LA CITACIÓN DE LA ECOGRAFÍA DE CRIBADO DE HCC

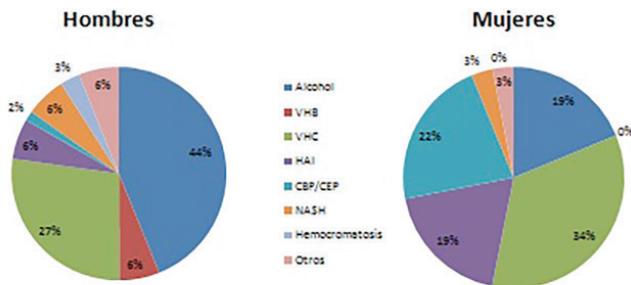
I. Latras Cortés, V. Blázquez Ávila, S. Díez Ruiz, L. Alcoba Vega, I. González Puente, R. Pérez Fernández, V.I. Cano López, R. González Núñez, R. Díez Rodríguez, B. Álvarez Cuenllas, R. Quiñones Castro, L. Rodríguez Martín y F. Jorquera Plaza

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: La pandemia por coronavirus ha provocado la reestructuración de la atención sanitaria con demoras en las citaciones. Los pacientes con cirrosis hepática precisan cribado semestral de hepatocarcinoma (HCC) mediante ecografía, siendo útil la incorporación de dicha técnica a la cartera del Servicio de Aparato Digestivo.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo pacientes cirróticos en programa de cribado de HCC que tenían cita para ecografía durante el primer estado de alarma (del 15 de marzo al 21 de junio de 2020). Se intensificó la colaboración de los servicios de Radiología y A. Digestivo, asumiendo este parte de las ecografías de pacientes provenientes de consultas del propio servicio. Los objetivos fueron cuantificar la demora en la realización de las exploraciones, describir qué consecuencias tuvo y comparar los resultados en función del servicio que realizó la exploración.

Resultados: Se incluyeron 98 pacientes (65,96 años de media y 67,3% varones). Las causas más frecuentes de cirrosis fueron el alcohol (30,6%), el VHC (29,6%) y la hepatitis autoinmune (10,2%), con diferencias según el sexo ($p = 0,002$). Radiología realizó 23 ecografías y Digestivo 75, sin diferencias en los hallazgos ecográficos encontrados. La demora media fue de 1,86 meses, diferente según el servicio que realizó la ecografía (4,24 meses en Radiología frente a 1,13 meses en Digestivo, $p = 0,000$). Diez de los pacientes atendidos en Digestivo recibieron también una cita reprogramada con Radiología con una demora de 6,52 meses respecto a la original. Como hallazgos aparecieron: nuevos datos de hipertensión portal (14,4%), lesiones ocupantes de espacio de nueva aparición (5,2%) y trombosis portal (1%). Se descartaron HCC y trombosis en resonancias posteriores. Los pacientes más afectados fueron los citados originalmente en marzo y abril con una media de 2,88 y 2,81 meses de retraso respectivamente. En estos meses la reprogramación fue superior (56,5% y 40,7%) que en mayo y junio (18,2% y 14,3%), momento en el que la situación hospitalaria comenzó a normalizarse. En marzo y abril la citación de ecografía corrió a cargo de ambos servicios de forma similar (Digestivo hizo el 58,3% de las ecografías de cribado en marzo y el 59,3% en abril), adquiriendo Digestivo mayor autonomía en mayo (realizando el 93,9%) y junio (100%).



Conclusiones: La pandemia por COVID-19 ha retrasado el cribado de HCC en los pacientes cirróticos. La colaboración entre los Servicios de A. Digestivo y Radiología ha permitido minimizar las demoras y, por tanto, probablemente los hallazgos patológicos. La realización de la ecografía de cribado por parte de los especialistas en A. Digestivo aporta autonomía y mejora el seguimiento de los pacientes cirróticos.

16. EVALUACIÓN DE LA EXPERIENCIA Y PERCEPCIÓN DEL ESTADO DE SALUD DE PACIENTES CON CÁNCER HEPÁTICO DENTRO DE PROGRAMAS EDUCATIVOS DEL BCLC LIDERADOS POR ENFERMERÍA

N. Llarch Alfonso^{1,2,3,4,5,6}, G. Iserte Fort^{1,2,3,4,6}, N. Granel Domingo^{1,2,4,6}, V. Sapena Masip^{1,4,5,6,7}, M. Sanduzzi-Zamparelli^{1,4,5,6,7}, S. Muñoz Martínez^{1,4,6,7}, M. Campos Gómez^{1,3,4,6,7}, A. Forner González^{1,3,4,5,6,8}, J. Bruix i Tudó^{1,3,4,5,6,8} y M. Reig Monzón^{1,3,4,5,6,8}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Barcelona, España. ²Unidad de Oncología Hepática, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM), Hospital Clínic de Barcelona, España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ⁵Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España. ⁶Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica (FCRB), Barcelona, España. ⁷Unidad de Oncología Hepática, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁸Servicio de Hepatología, España. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM) Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Eficacia, seguridad y experiencia son los 3 pilares que definen la calidad asistencial. A pesar de que la eficacia y la seguridad han sido demostradas en cáncer de hígado, la experiencia de estos pacientes no se ha reportado hasta la fecha en la literatura. El objetivo de este trabajo es evaluar la percepción del estado de salud y la experiencia de pacientes con cáncer de hígado que participan de los Programas Educativos del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), y que son desarrollados por enfermería.

Métodos: Estudio prospectivo que evalúa la experiencia del paciente mediante la escala IEXPAC y la calidad de vida mediante el cuestionario EQ-5D-3L. Los cuestionarios son auto-administrables y valoran aspectos de atención recibida y de percepción de estado de salud. Se dividió la población en dos grupos: pacientes sin contacto previo con el BCLC (BCLC Naïve) y pacientes incluidos en un programa educativo conducido por Enfermería de Práctica Avanzada del BCLC. En este último grupo, los cuestionarios se evaluaron en dos puntos: pre-Programa Educativo (BCLC-Baseline) o durante el seguimiento (BCLC-FUP).

Resultados: Entre febrero de 2019 y diciembre 2020 se incluyeron en el estudio 116 pacientes, que completaron 182 cuestionarios. El 83% fueron hombres, con una mediana de edad de 67 años. El 96,7% presentaban carcinoma hepatocelular y 3,3% colangiocar-

cinoma. De los 65 pacientes que estaban en un Programa Educativo, 9 migraron de tratamiento y completaron más de 1 cuestionario. Se analizaron 124 cuestionarios correspondientes a 51 pacientes BCLC-Naïve y 73 cuestionarios BCLC-Baseline. Los 58 cuestionarios restantes, BCLC-FUP, se analizarán conjuntamente, una vez finalice el periodo de recogida de datos. La percepción de salud fue de 70/100 en ambos grupos y el IEXPAC fue 6,1 en el grupo BCLC-Naïve y 7 en el BCLC-Baseline. En los pacientes asintomáticos (ECOG-PS 0), la puntuación de IEXPAC y de EQ-5D-3 fue similar en los pacientes BCLC-Naïve (n = 44) y en los pacientes BCLC-Baseline (n = 63). Los ítems de IEXPAC mejor valorados fueron “Me preguntan y me ayudan a seguir mi plan de tratamiento”, “Están coordinados para ofrecerme una buena atención” y “Se preocupan por mi bienestar”. Los ítems con puntuación menor fueron “Me animan a hablar con otros pacientes”, “Me ayudan a informarme por Internet” y “Uso Internet y el móvil para consultar mi historia clínica”.

Conclusiones: Este es el primer análisis a nivel mundial de percepción del estado de salud y experiencia en pacientes con cáncer de hígado. La experiencia del paciente refleja el rol de las enfermeras, el impacto de su intervención y la necesidad de explorar canales de comunicación alternativos con los pacientes.

Este estudio fue posible gracias a la beca PERIS IPIF19 SLT008/18/00182,88.

17. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE CHC EN PACIENTES CON HEPATOPATÍAS CRÓNICAS: PAPEL DE LA AFP

E. Álvarez¹, S. Pascual^{1,2,3}, C. Miralles¹, I. Herrera^{1,2}, J. Irurzun⁴, J. Matías Bernabé⁵, M. Rodríguez^{1,3}, P. Bellot^{1,2} y P. Zapater^{2,3,6}

¹Unidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, España. ²CIBERehd, España. ³ISABIAL, España. ⁴Unidad de Radiología Vasculat e Intervencionismo, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario de Alicante, España. ⁵Unidad de Abdomen, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario de Alicante, España. ⁶Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, España.

Introducción: Las técnicas de imagen dinámica multifásica (TC, RMN y US con contraste) son consideradas la primera línea en el diagnóstico por imagen (hipercaptación de contraste en fase arterial y lavado en la fase venosa/tardía) del carcinoma hepatocelular (CHC). La sensibilidad del TC, RMN y US con contraste es de 63-76%, 77-90%, y 80-94% respectivamente, mientras que la especificidad es del 87-98%, 84-97% y 80-100%. De acuerdo con las guías de práctica clínica, solamente en caso de cirrosis hepática y cumpliendo los criterios radiológicos (CR) descritos se podría diagnosticar de CHC sin necesidad de biopsia, sin tener en cuenta el valor de la AFP.

Objetivos: Revisar los diagnósticos histológicos en pacientes con hepatopatía conocida (cualquier grado de fibrosis) y LOE hepática de nueva aparición. Valorar la relación entre el diagnóstico de CHC y el valor de la AFP.

Métodos: Se incluyeron 57 pacientes con hepatopatía conocida con cualquier grado de fibrosis y LOE hepática, sometidos a biopsia entre enero de 2016 y diciembre de 2020 en nuestro centro (Hospital General Universitario de Alicante). Se recogieron las características demográficas, datos analíticos, clínicos y tumorales. El grado de fibrosis se determinó por histología, elastografía (FibroScan) o criterios clínicos de CH. Se determinó el valor de AFP que presentó un valor predictivo para el diagnóstico de CHC y se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para dicho nivel.

Resultados: Edad media 63,4 años (límites 47-83), varones 75,9%, diagnosticados en programa de cribado de CHC 65,5%. Grado de fibrosis: F0-3 35,1%, F4 64,9%. Etiología: 21% VHC, 19% alcohol, 17,6% alcohol+virus, 15,8% EHNA, 12,3%VHB. Mediana AFP 7,3 ng/mL (1-1.000). BCLC 0-A 70%, BCLC B 16%, BCLC C-D 14%. El es-

tudio radiológico se realizó con TAC 21%, RM 33%, ambas 46%. El 21% presentaban CR de CHC confirmándose el diagnóstico por histología en el 83%. Estudio histológico serie global: CHC 59,6%, CCI 24,6%, otras LOEs malignas 10,5%, no malignas 5,3%. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con diagnóstico histológico de CHC según en grado de fibrosis: el 65% de F0-3 y 56% de los F4 presentaron un CHC (p > 0,05). Todos los pacientes con AFP > 100 ng/mL (n = 10) presentaron un CHC, sin relación con el grado de fibrosis. La especificidad y VPP de AFP > 100 ng/mL para diagnóstico de CHC fue del 100% respectivamente. La sensibilidad fue del 29,4% y el VPN fue del 48,9%.

Conclusiones: en pacientes con hepatopatía crónica con LOE hepática de nueva aparición el valor de la AFP > 100ng/mL, permitiría el diagnóstico de CHC, con independencia del grado de fibrosis o diagnóstico por imagen compatible.

18. ¿CÓMO HA INFLUIDO LA “PRIMERA OLA” DE LA COVID-19 EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)? ESTUDIO DESCRIPTIVO EN NUESTRO CENTRO

L. Alcoba Vega, R. González Núñez, I. Latras Cortés, S. Diez Ruiz, V. Blázquez Ávila, I. González Puente, V. Cano López, R. Pérez Fernández, R. Quiñones Castro, B. Álvarez Cuenllas, L. Rodríguez Martín y F. Jorquera Plaza

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España.

Introducción: La pandemia por la COVID-19 obligó a posponer o modificar gran parte de la actividad habitual en los centros sanitarios. Los pacientes cirróticos y en particular aquellos con CHC, precisan un seguimiento estrecho que puede haberse visto afectado por la situación de pandemia.

Objetivos: Analizar cómo afectó la situación generada por la COVID-19 durante el estado de alarma decretado entre el 14 de marzo al 21 de junio de 2020 al manejo de pacientes con CHC.

Métodos: Se recogieron de forma retrospectiva los pacientes con CHC, conocido o de reciente diagnóstico, citados en consulta durante el periodo señalado. Se realizó un análisis descriptivo de variables epidemiológicas, la situación de la hepatopatía y el impacto de la pandemia en el manejo de los tumores.

Resultados: Se recogieron 31 pacientes, con una media de edad de 72,25 años, 81% varones. La etiología más frecuente de la cirrosis hepática fue el alcohol (45,1%) seguido del VHC (12,9%). El tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico del CHC hasta el periodo analizado fue de 14,39 meses. La consulta previa había tenido lugar 4,96 meses antes, con una puntuación MELD similar en ambas consultas. Cuatro pacientes fueron diagnosticados durante el estado de alarma si bien la espera hasta recibir tratamiento fue similar a los diagnosticados previamente (3,98 frente a 3,28 meses, p = 0,728). Las consultas fueron telefónicas en el 84% de los casos. El 48,4% de los pacientes no tenía las pruebas efectuadas en la fecha de la consulta siendo los de marzo los menos afectados. La demora media de la realización de las exploraciones fue de 26 días en su realización, siendo los pacientes más afectados los citados durante los meses de abril y mayo. Desde el inicio del estado de alarma hasta el fin del año 2020, 2 pacientes sufrieron descompensaciones, 7 precisaron ingreso (5 por causa hepática) y 7 fallecieron (4 por causa hepática).

Conclusiones: La primera ola de la pandemia por COVID-19 cambió el manejo de los pacientes con CHC instaurándose la consulta telefónica como la habitual. Supuso un retraso en la realización de pruebas diagnósticas, sobre todo para los pacientes afectados en los meses de abril y mayo. Sería necesario ampliar la N del estudio para determinar mejor el impacto de estos aspectos en la morbi-mortalidad de los pacientes.

19. FOXO3 EN CÁNCER HEPÁTICO PRIMARIO: NUEVO BIOMARCADOR CON POTENCIAL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

F. Fondevila^{1,2}, C. Méndez-Blanco^{1,2}, P. Fernández-Palanca^{1,2}, T. Payo-Serafin^{1,2}, J. González-Gallego^{1,2} y J.L. Mauriz^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España.

Introducción: Los tumores hepáticos constituyen la cuarta causa de muerte por cáncer, presentan una alta tasa de recurrencia postoperatoria y una pobre prognosis. *Forkhead box O3* (FOXO3) participa en la patogénesis de enfermedades hepáticas y su expresión anormal en cáncer se ha relacionado con fenotipos más agresivos y quimiorresistencia.

Objetivos: Esclarecer el valor diagnóstico y pronóstico de FOXO3 en pacientes con cáncer hepático primario, analizando la correlación existente entre la sobreexpresión de FOXO3 y el desarrollo tumoral, la supervivencia y factores clinicopatológicos.

Métodos: Se efectuó una búsqueda sistemática en Cochrane, Embase, Pubmed, Scopus y WOS de artículos publicados hasta el 31/01/2021 que evaluasen la expresión de FOXO3 en muestras tisulares de pacientes con cáncer primario de hígado y su relación con las variables anteriormente descritas. La calidad de los estudios seleccionados se determinó siguiendo la escala Newcastle-Ottawa (NOS). *Hazard ratios* (HRs), *odds ratios* (ORs) y los respectivos intervalos de confianza (CIs) 95% fueron extraídos o estimados por el método Parmar para determinar el tamaño del efecto global. La heterogeneidad fue analizada con el test Q y el I^2 , realizando análisis de subgrupos cuando ésta fue elevada ($p(Q) < 0,10$ y/o $I^2 \geq 50\%$). Se exploró el sesgo de publicación mediante *funnel plots* y el test de Egger (significación $p < 0,05$). Se usó el software STATA 16, considerando correlación significativa cuando $p < 0,05$.

Resultados: Tras el cribado se incluyeron 6 artículos de alta calidad para realizar el meta-análisis. Aunque inicialmente no se detectó asociación entre la sobreexpresión de FOXO3 y el desarrollo de cáncer hepático, el análisis de subgrupos basado en muestras de hepatocarcinoma (HCC) o tamaño muestral > 200 reveló una correlación significativa (OR 15,98, IC95% 1,96-130,02). Asimismo, el análisis de subgrupos basado en diferentes moderadores como el tamaño muestral, tipo de tumor hepático, tiempo de seguimiento o puntuación NOS, mostró una asociación significativa entre niveles elevados de FOXO3 y una menor supervivencia (OS) [(HR 2,13, IC95% 1,37-3,33); (HR 2,44, IC95% 1,21-4,94); (HR 1,79, IC95% 1,11-2,89); (HR 1,58, IC95% 1,20-2,06)]. La sobreexpresión de FOXO3 también correlacionó significativamente con una mayor probabilidad de invasión tras el análisis de subgrupos considerando, entre otros moderadores, NOS u origen de los pacientes [(OR 2,95, IC95% 1,67-5,21)]. No se apreció correlación con la edad, género, α -fetoproteína, cirrosis, hepatitis B, metástasis, número y tamaño de los nódulos. La heterogeneidad se solventó en OS e invasión tras la evaluación por subgrupos. No se encontró sesgo de publicación en ningún caso.

Conclusiones: La sobreexpresión del factor FOXO3, al menos en HCC, está estrechamente asociada con el desarrollo tumoral, una corta OS y la adquisición de habilidades invasivas, emergiendo como potencial biomarcador y diana terapéutica en este tipo de cáncer.

20. PAPEL DEL FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA 1α SOBRE EL PRONÓSTICO Y LAS CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA SOMETIDOS A RESECCIÓN QUIRÚRGICA

C. Méndez-Blanco^{1,2}, F. Fondevila^{1,2}, P. Fernández-Palanca^{1,2}, J. González-Gallego^{1,2} y J.L. Mauriz^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España.

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) es el principal cáncer hepático, representando la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, presentando además una alta tasa de recurrencia. El HCC es un tumor hipervascularizado, por lo que se encuentra estrechamente relacionado con el microambiente hipóxico. El factor inducible por hipoxia 1α (HIF- 1α) es el principal modulador de la respuesta a hipoxia y desempeña un papel clave en la progresión tumoral.

Objetivos: Evaluar el papel de HIF- 1α sobre el pronóstico y las características clinicopatológicas de pacientes con HCC sometidos a resección quirúrgica.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de todos los estudios publicados sobre la expresión de HIF- 1α en pacientes con HCC antes el 1 de junio de 2020, utilizando las bases de datos Embase, Cochrane, PubMed, Scopus y WOS. Fueron seleccionados aquellos que evaluaron la expresión de HIF- 1α por inmunohistoquímica en muestras de pacientes sometidos a resección, así como su relación con el pronóstico o con características clinicopatológicas. Los datos se extrajeron o se estimaron mediante el método de Parmar, llevando a cabo el meta-análisis con el software STATA 16. Se analizó el tamaño del efecto global de los *Hazard Ratio* (HR) y *Odds Ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%), determinando asociación significativa cuando $p < 0,05$. Se evaluó la heterogeneidad entre los estudios con el estadístico I^2 y la prueba Q, y se realizó un análisis de subgrupos cuando la heterogeneidad fue significativa ($I^2 \geq 50\%$ y/o $p(Q) < 0,10$). Además, se examinó el sesgo de publicación mediante la prueba de Egger, siendo significativo cuando $p < 0,05$.

Resultados: Tras el cribado, se incluyeron 26 artículos en el análisis cuantitativo. Los resultados mostraron que la sobreexpresión de HIF- 1α se correlacionó con la supervivencia global (OS), la supervivencia libre de enfermedad/recurrencia (DFS/RFS) y múltiples características clinicopatológicas como la estadificación BCLC y TNM, infiltración de cápsulas, metástasis intrahepática y a nódulos linfáticos, diferenciación tumoral, número y tamaño de los nódulos (umbral 3 cm), invasión vascular y mimetismo vasculogénico. Asimismo, se detectó asociación tras el análisis de subgrupos con los niveles de α -fetoproteína, cirrosis, grado histológico y tamaño de los nódulos (5 cm). Por el contrario, no encontramos asociación con otras características, incluida la edad, alanina aminotransferasa, bilirrubina, formación de cápsulas, puntuación Child-Pugh, metástasis a distancia, clasificación de Edmondson, género, hepatitis B y C. Además, se detectó sesgo de publicación en OS, género, diferenciación tumoral e invasión vascular.

Conclusiones: La sobreexpresión de HIF- 1α en pacientes con HCC está vinculada con un peor pronóstico y recurrencia, así como con diferentes características clínicas y patológicas, lo que sugiere su potencial uso como biomarcador pronóstico y diana terapéutica en pacientes con HCC.

21. IDENTIFICACIÓN DEL POTENCIAL VALOR PRONÓSTICO DEL FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA 2α EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

P. Fernández-Palanca^{1,2}, C. Méndez-Blanco^{1,2}, F. Fondevila^{1,2}, J. González-Gallego^{1,2} y J.L. Mauriz^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España.

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) es un tumor agresivo, con una alta tasa de mortalidad y recurrencia. Dada la importancia

del microambiente hipóxico en el HCC, el factor inducible por hipoxia 2α (HIF- 2α), principal modulador de la respuesta a condiciones de hipoxia crónica, juega un papel importante en la progresión tumoral y en el desarrollo de quimiorresistencia.

Objetivos: Evaluar el valor pronóstico de HIF- 2α y su asociación con determinadas características clinicopatológicas en pacientes con HCC sometidos a cirugía hepática.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Embase, Cochrane, PubMed, Scopus y WOS de estudios publicados hasta el 1 de junio de 2020, donde se analizara la expresión de HIF- 2α en pacientes con HCC. Se seleccionaron aquellos que determinaran su expresión por inmunohistoquímica en tejidos de pacientes sometidos a cirugía hepática, y su relación con el pronóstico o con características clinicopatológicas. Los datos se extrajeron y, cuando esto no fue posible, se estimaron mediante el método de Parmar, llevando a cabo el metaanálisis con el software STATA 16. Se determinó el tamaño del efecto global mediante el *Hazard Ratio* (HR) y el *Odds Ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%), identificando la presencia de correlación significativa si $p < 0,05$. La heterogeneidad entre estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 y la prueba Q, y se consideró significativa cuando $I^2 \geq 50\%$ y/o $p(Q) < 0,10$, llevando a cabo análisis de subgrupos en estos casos. Finalmente, se evaluó el sesgo de publicación mediante la identificación de asimetría en *funnel plots* y la prueba de Egger, considerando significativo cuando $p < 0,05$.

Resultados: Tras la búsqueda y cribado sistemático, se incluyeron 6 estudios en el análisis cuantitativo, obteniendo inicialmente una correlación significativa entre la sobreexpresión de HIF- 2α y una menor supervivencia libre de enfermedad/recurrencia (DFS/RFS) en los pacientes con HCC. Mediante el análisis de subgrupos se resolvió la heterogeneidad obtenida en el análisis de la supervivencia global (OS), así como en el de la infiltración de la cápsula y la invasión vascular. Estos resultados mostraron la presencia de una asociación significativa de la sobreexpresión de HIF- 2α en pacientes con HCC con una menor OS y con la presencia de infiltración de la cápsula. Por último, el análisis del sesgo de publicación denotó la presencia de sesgo únicamente en los estudios que evaluaron la relación entre la sobreexpresión de HIF- 2α y niveles de α -fetoproteína superiores a 400 ng/ml.

Conclusiones: La sobreexpresión de HIF- 2α en pacientes con HCC está asociada con un peor pronóstico, así como con la presencia de infiltración de la cápsula, lo que evidencia el potencial papel de HIF- 2α como biomarcador pronóstico en pacientes con HCC.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

22. LA DISMINUCIÓN EN EL CONTENIDO DE CD5L Y DE MEDIADORES LIPÍDICOS PRORESOLUTIVOS EN VESÍCULAS EXTRACELULARES DE PACIENTES CON ACLF EVIDENCIA UN DÉFICIT EN LOS MECANISMOS ANTIINFLAMATORIOS

M.B. Sánchez¹, É. Téllez², M. Casulleras¹, M. Morón-Font³, F.E. Borràs³, V. Arroyo⁴, J. Clària^{1,4,5,6}, y M.R. Sarrías^{2,6}

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España. ²Grupo Inmunidad Innata, Instituto Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ³REMAR-IVECAT Group Instituto Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁴Fundación EF-Clif, España. ⁵Departamento de Biomedicina, Universitat de Barcelona, España. ⁶CIBERehd, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) es una complicación aguda de la cirrosis descompensada que se caracteriza por una exacerbada respuesta inflamatoria sistémica que produce fallo multiorgánico. El objetivo de este estudio fue analizar los factores endógenos que tienen propiedades

antiinflamatorias, principalmente los que juegan un papel importante en la resolución de la inflamación. En particular, hemos estudiado la proteína CD5L, una proteína secretada por macrófagos con actividad antiinflamatoria que está presente en plasma y en vesículas extracelulares (VE) y su relación aún desconocida con los mediadores lipídicos proresolutivos denominados SPM (del inglés Specialized Proresolving Mediators) (SPM) en pacientes con cirrosis agudamente descompensados (AD) con y sin ACLF.

Métodos: Los niveles plasmáticos de CD5L se midieron mediante ELISA en 10 sujetos sanos, 20 pacientes con cirrosis compensada (CC) y en 159 pacientes AD de los cuales 73 presentaban ACLF. En subgrupos de estos pacientes se aislaron las vesículas extracelulares (VE) mediante cromatografía de exclusión por tamaño. Las VE se definieron como positivas para los marcadores CD9 y CD5L, y su tamaño, cantidad y morfología fueron caracterizados por NTA (del inglés Nanoparticle Tracking Analysis) y microscopía electrónica, respectivamente. El contenido de SPMs en VE se analizó por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem. Finalmente se realizaron estudios mecanísticos en macrófagos derivados de monocitos circulantes de donantes sanos con el fin de caracterizar la relación existente entre la molécula de CD5L y la formación de SPMs.

Resultados: Los resultados obtenidos indican una pérdida de los niveles de CD5L circulantes y de SPMs en los pacientes con ACLF más severa frente a los pacientes AD. La disminución de CD5L se asoció significativamente con insuficiencia circulatoria ($p < 0,001$), cerebral ($p < 0,008$) y respiratoria ($p < 0,05$) (prueba U de Mann-Whitney). La población de VE se halló significativamente suprimida en el plasma de pacientes con cirrosis independientemente de su severidad. Además, en pacientes con ACLF se observó una marcada alteración en el contenido de proteína CD5L y el perfil de SPM de las VE. Estudios in vitro en macrófagos indicaron una estrecha relación entre la señalización de CD5L y la biosíntesis de SPM.

Conclusiones: Estos resultados demuestran la existencia de un déficit en la señalización de los mecanismos antiinflamatorios y proresolutivos en pacientes con cirrosis descompensada que desarrollan ACLF. Asimismo sugieren un vínculo funcional entre la proteína CD5L y la señalización de SPM en la actividad de los macrófagos en el contexto de la enfermedad hepática avanzada.

23. EFECTO EN CIRROSIS HEPÁTICA DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL CON β -HIDROXI- β -METILBUTIRATO (HMB) EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE AMINOÁCIDOS

S. Espina Cadena^{1,2}, V. Bernal Monterde^{1,2}, Y. González Irazabal³, B. García Rodríguez³, A. Sanz Paris^{4,5}, J. Fuentes Olmo¹, M.P. García Sobreviela^{2,5} y J.M. Arbonés Mainar^{2,5}

¹Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ²Adipocyte and Fat Biology Laboratory (AdipoFat), Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón, España. ³Bioquímica clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ⁴Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ⁵Unidad de Investigación Traslacional, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción y objetivos: En la cirrosis hepática está aumentada la proteólisis, que conduce a malnutrición y sarcopenia. A su vez, la encefalopatía hepática está asociada a niveles elevados de amonio y glutamina. El HMB es un metabolito activo de la leucina, un aminoácido de cadena ramificada. El objetivo del estudio es investigar el efecto del HMB en los niveles plasmáticos de los aminoácidos y del amonio en individuos con cirrosis.

Métodos: Se recogieron muestras plasmáticas en ayunas de 43 individuos incluidos en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego

(NCT03285217): básicamente, a las 6 y a las 12 semanas. Los individuos fueron randomizados a recibir durante 12 semanas 2 veces al día Ensure® Plus Advance (grupo HMB, n = 22) o Ensure® Plus High Protein (grupo HP, n = 21). Los criterios de inclusión fueron cirrosis hepática y malnutrición clínica. El análisis se realizó con el método de modelos mixtos.

Resultados: Los niveles plasmáticos de leucina incrementaron significativamente (p long = 0,01) únicamente en el grupo HMB (p = 0,035). Los niveles de valina, alanina y los de los aminoácidos aromáticos incrementaron significativamente al final del ensayo, sin diferencias entre tratamientos, pero con una tendencia ascendente en el grupo HMB. Los niveles de glutamina, glutamato y amonio no variaron significativamente al final del ensayo.

	Grupo HMB			Grupo HP			plong	pint
	1 (n=21)	2 (n=17)	3 (n=14)	1 (n=21)	2 (n=18)	3 (n=19)		
Leucina (µmol/L)	92	120	117	117	116	118	0.01	0.035
Valina (µmol/L)	144	199	194	191	220	215	0.004	0.055
Isoleucina (µmol/L)	53	63	61	62	57	56	0.532	0.084
Tirosina (µmol/L)	101	119	118	104	131	106	0.001	0.408
Fenilalanina (µmol/L)	81	118	111	102	115	102	0.001	0.057
Triptófano (µmol/L)	35	47	48	51	59	56	0.012	0.066
Glutamato (µmol/L)	134	223	180	182	190	212	0.214	0.164
Glutamina (µmol/L)	317	284	322	308	315	332	0.932	0.862
Alanina (µmol/L)	267	371	360	331	392	391	0.004	0.093
Amonio (µmol/L)	56[40;83]	59[50;85]	67[49;74]	54[39;78]	62[53;87]	67[55;75]	0.11	0.689
HMB (µmol/L)	3.26 [1.5;4.4]	20.0 [6.6;28.2]	5.73 [4.0;34.2]	1.61 [1.1;4.5]	3.73 [1.5;7.5]	2.26 [1.3;5.6]	0.001	0.003

1: basal, 2: 6 semanas, 3: 12 semanas, n=nº de pacientes. plong: variación longitudinal, pint: variación entre tratamientos

Conclusiones: La suplementación oral con HMB en individuos con cirrosis hepática y malnutrición incrementó los niveles plasmáticos de leucina, valina y alanina sin variar los niveles de amonio ni glutamina.

Conflicto de intereses: Abbott proporcionó un descuento en la suplementación nutricional pero no influyó en el estudio.

24. OPTIMIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN NANOPARTÍCULAS MEDIANTE EL DIRECCIONAMIENTO ESPECÍFICO A LAS CÉLULAS ENDOTELIALES SINUSOIDALES DEL HÍGADO

M. Gil¹, I. Raurell¹, D. Fernandes de So Rafael², F. da Silva Andrade², L. Khouri³, M. Wei⁴, N. Metanis³, S. Schwartz Jr², J. Genescà¹, D. Hide¹ y M. Martell¹

¹Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Servicio de Hepatología, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España. ²Direccionamiento y liberación farmacológica, CIBBIM-Nanomedicina, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España. ³The Hebrew University of Jerusalem (HUJI), Institute of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Science, Jerusalén, Israel. ⁴Cellvax SAS, Villejuif Bio Park, Villejuif, Francia.

Introducción y objetivos: Las células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSEC) actúan como barrera entre el torrente sanguíneo y el parénquima hepático, y desempeñan un papel primordial como sensores e inductoras de la enfermedad hepática crónica. La administración de fármacos vasoprotectores directamente a las LSEC podría contribuir al mantenimiento del fenotipo sano de estas células, crucial para preservar la función hepática. Previamente en nuestro laboratorio hemos desarrollado micelas poliméricas (PM) que se acumulan significativamente en LSEC, pero también en células de Kupffer (KC). En este estudio proponemos una mejora de estas PM mediante su funcionalización para un direccionamiento específico hacia las LSEC, que aumente su eficacia y seguridad, y sirva como herramienta terapéutica para la enfermedad hepática

crónica. Su efecto se evaluará mediante la encapsulación de simvastatina, que, aunque ha mostrado tener efectos intrahepáticos beneficiosos, también presenta efectos secundarios adversos, lo que condiciona su efectividad.

Métodos: La funcionalización de PM (FPM) con tres péptidos (FPM-A, FPM-B y FPM-C) dirigidos a receptores de superficie de LSEC y sus versiones negativas (péptidos *scrambled*) se confirmó mediante espectroscopia de infrarrojos transformada de Fourier (FTIR). La estabilidad de FPM cargadas con simvastatina (FPM-Sim) se midió por UPLC-MS/MS, detectando el fármaco liberado por diálisis con relación al total de fármaco encapsulado. Se aislaron LSEC, KC, hepatocitos y células estrelladas hepáticas (HSC) a partir de hígados de ratas sanas. La capacidad de internalización *in vitro* e *in vivo* de FPM en estos tipos celulares se analizó por citometría de flujo utilizando FPM fluorescentes. La expresión génica se evaluó mediante RT-qPCR después del tratamiento de LSEC *in vitro* durante 16 h.

Resultados: Las FPM mostraron una correcta funcionalización con los tres péptidos y sus *scrambled*. Todas las formulaciones fueron estables a 37 °C y no liberaron fármaco durante al menos 72h. La internalización *in vitro* para cada FPM en LSEC fue mayor que la de sus péptidos *scrambled*, indicando la superioridad de la funcionalización. Las FPM-Sim provocaron aumentos significativos en la expresión del gen KLF2 comparables a la simvastatina libre en LSEC tratadas, siendo la FPM-A-Sim la formulación que mostró la mayor sobreexpresión. Las células con mayor capacidad para internalizar FPM *in vivo* fueron las LSEC (36-42%), seguidas de los hepatocitos, KC y HSC. Todas las FPM se internalizaron de manera más eficiente que las PM no dirigidas. La nanopartícula FPM-A mostró una alta internalización en LSEC con menos acumulación en los hepatocitos en comparación con otras FPM.

Conclusiones: La FPM-A parece ser una buena candidata para continuar con los estudios *in vivo* de toxicidad, eficacia y efectos secundarios en modelos animales de enfermedad hepática crónica para desarrollar una nueva herramienta eficaz para el tratamiento de enfermedades hepáticas.

25. ESTUDIO PRELIMINAR DEL EFECTO DE LA CEPA B. LONGUM SUB. INFANTIS 16P1 SOBRE LA COLESTASIS EN RATAS CON LIGADURA DEL CONDUCTO BILIAR

I. Gómez-Hurtado^{1,2,3}, S. Martínez^{2,3}, E. Ángel^{2,3}, P. Zapater^{1,3}, E. Caparrós^{2,3} y R. Francés^{2,3}

¹CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

²Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España. ³IIS ISABIAL, Hospital general Universitario de Alicante, Alicante, España.

Introducción: Diferentes cepas de bifidobacteria han mostrado capacidad para restaurar parcialmente la homeostasis inflamatoria en modelos animales de enfermedad hepática crónica. Sin embargo, su efecto sobre la colestasis y su interacción sobre los mediadores de las rutas de los ácidos biliares está poco estudiado.

Objetivos: Evaluar los efectos de la administración de *Bifidobacterium longum sub. Infantis 16p1* sobre la colestasis, la inflamación y la fibrosis hepáticas en un modelo de ligadura biliar en rata.

Métodos: Se realizó la ligadura del conducto biliar en ratas, y un subgrupo recibió *B. longum sub. Infantis 16p1* (10⁹ UFC/día/ig) o vehículo la semana previa a la laparotomía, donde se tomaron muestras de tejido hepático y sangre. Se valoró la expresión génica del receptor de ácidos biliares FXR en hígado, y de las enzimas CYP7a1 y CYP8b1, parte de la ruta de síntesis de ácidos biliares (BAs). Se cuantificó el grado de fibrosis hepática mediante expresión de genes TGFB-1, Procollagen1a1, TIMP-1 y MMP-2, el grado de inflamación hepática mediante expresión génica de IL-6 e IL-1b y la concentración proteica de estos mediadores IL-6 e IL-1b mediante

ELISA. Se determinaron los niveles séricos de BAs utilizando un analizador de bioquímica líquida.

Resultados: Se incluyeron ratas control, BDL y BDL tratadas con bifidobacteria (n = 8/grupo). Los niveles de BAs totales aumentaron significativamente en ratas con BDL comparado con los animales control (72,7 vs 112,2 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$) disminuyendo significativamente en ratas tratadas (76,2 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$ comparado con animales BDL sin tratar). La expresión génica de FXR, CYP7a1 y CYP8b1, aumentó significativamente en animales con colestasis respecto a los controles (1,43, 0,34, 0,94 vs 2,17, 5,47, 3,45 respectivamente, $p < 0,05$) mientras que en animales tratados con la bifidobacteria su expresión recuperó valores similares a los controles (0,18, 1,19, 0,3 respectivamente, $p < 0,05$). La expresión de los genes profibrogénicos confirmaron el daño hepático en todos los animales con BDL, si bien el tratamiento con *bifidus* disminuyó los niveles de expresión de todos ellos. En animales con BDL, la expresión génica de IL-6 e IL-1b hepáticos aumentó significativamente respecto a los animales control (0,32 y 0,85 vs 4,86 y 6,21, $p < 0,05$) mientras que en animales tratados con la bifidobacteria disminuyó significativamente hasta los niveles de los controles (1,17 y 1,72, $p < 0,05$). Los niveles proteicos de estas citocinas proinflamatorias disminuyeron en los animales tratados con la bifidobacteria respecto de los animales BDL sin tratar, alcanzado valores significativos en el caso de la IL-1b ($p < 0,05$).

	Control	BDL	BDL+16p1
Ác. Biliares ($\mu\text{mol/L}$)	72,70 \pm 5,24	112,20 \pm 13,30	76,20 \pm 13,06
FXR (mRNA)	1,43* \pm 0,12	2,17 \pm 0,09	0,18 \pm 0,12
CYP7a1 (mRNA)	0,34* \pm 0,29	5,47 \pm 0,81	1,19* \pm 0,02
CYP8b1 (mRNA)	0,94* \pm 0,41	3,45 \pm 0,27	0,30* \pm 0,26
Col1a1 (mRNA)	1,02 \pm 0,21	1,98 \pm 0,32	1,06 \pm 0,22
TIMP1 (mRNA)	1* \pm 0,11	2,4 \pm 0,25	1,05* \pm 0,31
TGF-b (mRNA)	1,02 \pm 0,16	1,94 \pm 0,41	1,02 \pm 0,24
MMP2 (mRNA)	1,03* \pm 0,23	2,12 \pm 0,35	1,03* \pm 0,16
IL-6 (mRNA)	0,3225* \pm 0,27	4,86 \pm 1,84	1,17* \pm 1,02
IL1b (mRNA)	0,855* \pm 1,19	6,21 \pm 0,95	1,72* \pm 1,48
IL-6 (ugr/uL)	84,75 \pm 4,58	88,92 \pm 36,53	65,58 \pm 5,12
IL1b (ugr/uL)	189,00 \pm 12,7	397,40 \pm 139,70	169,5* \pm 27,58
	* $p < 0,05$ comparado con BDL		

Conclusiones: La administración de *B. longum sub. Infantis* 16p1 en ratas con colestasis disminuye los niveles de BAs modulando la vía FXR. Su actividad reguladora sobre la inflamación y la fibrosis hepáticas sugiere su utilidad para la restauración de la homeostasis inflamatoria en la enfermedad hepática crónica avanzada.

26. EPIGENETIC CHANGES IN HEPATIC STELLATE CELLS DURING LIVER CIRRHOSIS REGRESSION AS A TARGET TO TREAT LIVER CIRRHOSIS

M. Vilaseca¹, J.C. Chang¹, H. García-Caldero², E. Lafoz, J.C. García-Pagán² and A. Minoda¹

¹Laboratory for Cellular Epigenomics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Japan. ²Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic of Barcelona, Centro de Investigación Biomedica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, Spain.

Introduction: Hepatic stellate cells (HSC) are the primary cells involved in extracellular matrix deposition during liver cirrhosis development. Importantly, liver cirrhosis can be stopped and -in part-reverted once the hepatic insult is eliminated in a process known

as liver regression. Indeed, during this regression process, HSC acquire a "healthier" phenotype (similar profile to healthy HSC). However, they have quicker and stronger reactivation response upon another round of hepatic insult. Epigenetic mechanisms allow cells to adapt to environmental changes and previous experiences can impact future responsiveness of cells to stimuli. Therefore, epigenetic memory might be at play for such difference in the reactivation process in HSC. Determining such epigenomic differences between healthy, cirrhotic and regressed HSC may uncover novel therapeutic strategies to improve liver cells phenotype and, therefore, to treat liver cirrhosis.

Methods: HSC isolated from healthy (HSC-CT), CCl₄-induced cirrhotic (HSC-CH) and CCl₄-induced cirrhotic rat with 8 weeks of regression (HSC-R) were processed to perform bulk Assay for Transposase-Accessible Chromatin with high throughput sequencing (ATAC-seq) in duplicates. Briefly, 50,000 cells per sample were processed for ATAC-seq library. DNA fragments were purified, size selected and quantified. Library quality was assessed and sequenced on an Illumina HiSeqX. Data processing for read mapping, peak calling, signal track generation and quality control was implemented. Differential accessibility analysis between different samples was done with edgeR and used FANTOM5 rat database for the annotation. Gene ontology (GO) and pathway analysis examined with enrichr.

Results: We produced an ATAC-seq profile for each HSC condition. Heatmap clustering of correlation coefficients showed a good correlation between replicates and showed higher correlation between HSC-R and HSC-CH samples rather than HSC-CT samples. We analyzed differences in accessible elements between conditions and observed 35 different accessible chromatin regions between HSC-CT and HSC-CH, 106 different regions comparing HSC-CH and HSC-R and 316 regions between HSC-R and HSC-CT. We observed pathway enrichment related to 'Immune response' and 'Tissue remodeling' between HSC-CT and HSC-CH; 'Cell adhesion and migration', 'Protein kinase B signaling' and 'Immune response and inflammation' between HSC-CH and HSC-R; and 'Glucose homeostasis' and 'Cell death' between HSC-R and HSC-CT.

Conclusions: These results suggest that there may be an epigenetic memory that resembles more of HSC-R that are likely to impact the reactivation process. Drugs that are effective on closing such chromatin regions could be a potential therapeutic approach to more efficiently convert HSC-R phenotype into a healthier HSC phenotype, leading to better liver regression outcome.

27. LSECTIN ES INDUCIDA POR CITOCINAS ANTI-INFLAMATORIAS EN CÉLULAS DE KUPFFER Y ACTIVA SEÑALES INTRACELULARES REGULADORAS DE LA INFLAMACIÓN

S. Martínez, E. Ángel, E. Caparrós, P. Boix, I. Gómez-Hurtado y R. Francés

Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España.

Introducción: Las células de Kupffer (KCs) expresan receptores tipo lectina como LSEctin, que interaccionan con ligandos en células T y que contribuyen a controlar la inflamación en cirrosis. Un estudio previo ha mostrado la regulación transcripcional negativa de LSEctin en cirrosis inducida tanto con CCl₄ como con BDL, resultando fundamental para el bloqueo de activación de células T.

Objetivos: KCs modulan la expresión de LSEctin en función del contexto inflamatorio. El objetivo fue determinar la contribución de citocinas pro- y anti-inflamatorias en el control de la expresión de LSEctin, así como las señales intracelulares que induce su activación por contacto con el ligando CD44, expresado en linfocitos T activados.

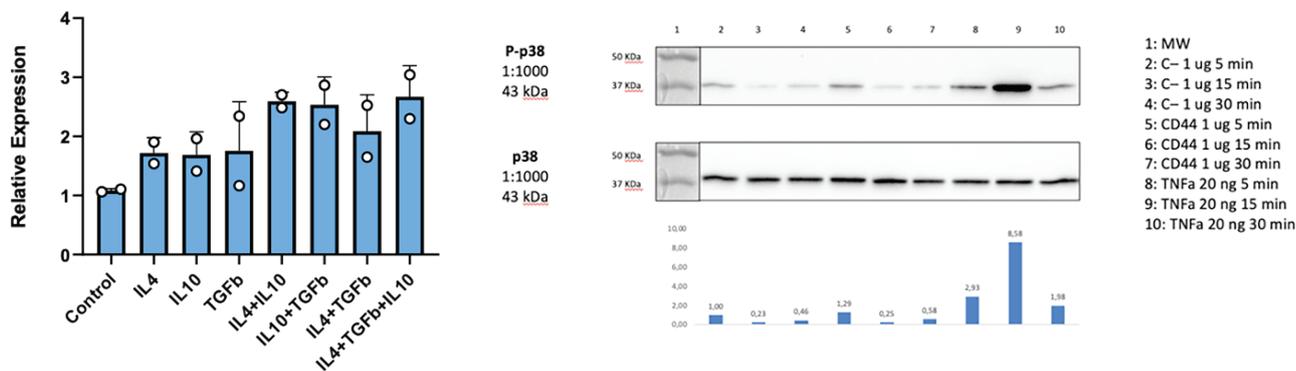


Figura P-27

Métodos: Se trató una línea inmortalizada de ratón de KCs (imKC) con citocinas pro-inflamatorias (IL-6, TNF- α) y de carácter anti-inflamatorio IL-4, IL-10, TGF- β y por combinaciones de éstas durante 48h. Se evaluó la expresión de LSECTin por qPCR. Por otra parte, imKC se estimularon con el ligando CD44 para LSECTin durante distintos tiempos, y se evaluó la activación de sustratos indicadores de activación de vías de señalización, como P-p65 NFkB, P-Erk, P-Akt y P-p38.

Resultados: KCs inducen la expresión de LSECTin tras cultivo con citocinas anti-inflamatorias (fig.). Se observa un efecto sumatorio en la transcripción génica de LSECTin tras tratamiento de las células con IL-4 e IL-10. Las KCs responden al crosslinking en membrana de LSECTin con su ligando en células T, induciendo la fosforilación de p38 (fig.), no mostrándose diferencias para el resto de vías de señalización.

Conclusiones: Diferentes citocinas con perfil anti-inflamatorio inducen la expresión de LSECTin. La interacción de LSECTin con su ligando CD44 en células T induce activación de p38 en KCs, con un papel directo en el control funcional de células mieloides y un impacto funcional sobre células T activadas durante la inflamación en la cirrosis.

Introducción: La encefalopatía hepática (EH) asociada a cirrosis es un síndrome neuropsiquiátrico complejo. El 40% de pacientes cirróticos cursan con encefalopatía hepática mínima (EHM), con leves déficits cognitivos y motores que impactan sobre actividades de la vida diaria. Pacientes cirróticos pueden tener alteraciones en el sistema nervioso periférico. La sensación de frío y calor-dolor, es mediada por fibras A-delta (fibras finas mielinizadas) y por fibras C (no mielinizadas generalmente de terminación libre) respectivamente. Mientras que, la vibración por fibras A-alfa. La alteración de estas fibras se define como neuropatía de fibra fina, esta incluye síntomas como la disestesia y alodinia, pudiendo producir problemas de sensibilidad térmica y función sudomotora. Alteraciones en sensibilidad térmica han sido descritos en pacientes con EH en correlación con el grado de EH y déficits atencionales. El objetivo de este estudio es caracterizar las modalidades sensoriales hápticas de sensación térmica, vibratoria y termoalérgica (calor-dolor) además, de la función sudomotora en pacientes cirróticos, en comparación con controles sanos y valorar si existen alteraciones relacionadas con EHM.

Métodos: 58 pacientes cirróticos fueron incluidos en el estudio, 38 sin EHM (NEHM), 20 con EHM, de acuerdo con el resultado obtenido del PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) y 39 controles. La atención selectiva y sostenida fue valorada con los test de Stroop y d2. La evaluación y caracterización de umbrales sensitivos fue mediante test de cuantificación sensorial a través del CASE IV. Los siguientes umbrales fueron medidos: vibración, calor-dolor y frío, en mano y pie. La función sudomotora fue valorada utilizando la respuesta simpática cutánea (RSC) con Synergy UltraPro S100 en mano.

Resultados: Los resultados muestran umbrales mayores en pacientes NMHE en comparación con los controles en todas las modalidades, excepto en calor-dolor 5,0. Los pacientes EHM mostraron umbrales significativamente mayores que NEHM en detección de frío y calor-dolor en pie. La proporción de pacientes que obtuvieron más de la mitad de los test fuera del rango normal fue mayor en EHM (67%) que en NMHE (26%). Esta hiposensibilidad correlaciona con los déficits de atención. La amplitud de RSC estaba disminuida en pacientes EHM en comparación con controles y NEHM mientras que, la latencia fue mayor en ambos grupos de pacientes en comparación con controles.

Conclusiones: Los pacientes EHM tienen deterioro de habilidades cognitivas y sensoriales además de alteraciones en función autónoma como la termorregulación. Las pruebas de cuantificación sensorial y RSC podrían ser utilizados como un indicador de EHM y permitiría el estudio de los efectos en el sistema somatosensorial antes y después del tratamiento.

Financiación: ISCIII: FISPI18/00150, co-funded FEDER y CM19/00011; Fundación Ramón Areces; Gen. Valenciana: PROMETEOII/2018/284, ACIF/2018/232, ACIF/2019/003, GRISOLIAP/2019/003.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

28. CARACTERIZACIÓN DE UMBRALES SENSORIALES Y FUNCIÓN AUTÓNOMA EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

D. Rega¹, M. Aiko², J.J. Gallego¹, A. Fiorillo¹, F. Casanova-Ferrer¹, M.P. Ballester-Ferré^{1,3}, C. Ipiens⁴, N. Peñaranda², C. Giménez-Garzó⁵, A. Urios¹, D. Escudero-García^{3,6}, J. Tosca⁷, C. Montón⁷, J. Ballester³, M.P. Ríos³, L. Durbán⁸, S. Benlloch⁸, P. Cases², V. Felipe⁵ y C. Montoliu^{1,9}

¹Fundación Investigación Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia, España. ²Servicio de Neurofisiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España. ³Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España. ⁴Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España. ⁵Laboratorio de Neurobiología, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España. ⁶Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España. ⁷Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España. ⁸Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁹Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.

29. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON HEPATITIS C TRAS ALCANZAR RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

P. Fernández Álvarez, M.F. Guerra Veloz, P. Cordero Ruiz, D. Barranco Castro, F. Bellido Muñoz, A. Caunedo Álvarez e I. Carmona Soria

Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Objetivos: El objetivo fue determinar factores de riesgo asociados al desarrollo de descompensación hepática (DH) a largo plazo en paciente con fibrosis avanzada (FA) tras alcanzar respuesta viral sostenida (RVS) con antivirales de acción directa; así como determinar la utilidad de la medición repetida de marcadores serológicos de fibrosis.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico de pacientes con VHC y FA que alcanzaron RVS entre 2014 y 2017 y cumplieron seguimiento hasta diciembre de 2020. Se consideró FA: fibroscan > 10Kpa y/o Fib-4 > 3,25 y/o APRI > 1,5 y/o datos ecográficos de cirrosis. DH fue definida como el desarrollo de complicaciones relacionadas con hipertensión portal (CRHP: ascitis, EH, HDA varicosa) o hepatocarcinoma (CHC). FIB-4 y APRI fueron calculados previo al inicio del tratamiento, al año y dos años tras RVS.

Resultados: Se incluyeron 321 pacientes, 68,8% (221) varones con una mediana de edad de 57 años y una mediana seguimiento de 52 meses (IQR 41-63). El 13,7% desarrollaron DH (10% CRHP y 3,7% CHC). Child Pugh B/C, valores elevados de fibroscan, FIB-4 basal, así como Fibroscan, FIB-4 y APRI durante el seguimiento se relacionaron con el desarrollo de CRHP (Tabla 1a). En el análisis multivariante (Tabla 1b) Child-Pugh B/C basal, así como FIB-4 basal y al año se relacionaron con el desarrollo de CRHP. El desarrollo de CHC (Tabla 1b) se asoció con la edad avanzada y valores de FIB-4 (basales y a los dos años) y APRI al año elevados. En el seguimiento, un valor de FIB-4 al año menor 3,19 (AURC 0,697, IC95% 0,568-0,825; S 70,4%, E 60%; VPP 29,2%; VP 89,6%) es un buen predictor para no desarrollar CRHP.

rollar CRHP. Valores de FIB-4 a los 2 años y APRI no muestran resultados concluyentes, por lo que se recomiendan estudios prospectivos con mayor número muestral.

30. SUPLEMENTACIÓN ORAL CON β-HIDROXI-β-METILBUTIRATO (HMB) EN CIRROSIS HEPÁTICA Y MALNUTRICIÓN CLÍNICA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

S. Espina Cadena^{1,2}, V. Bernal Monterde^{1,2}, A. Sanz Paris^{3,4}, B. García Rodríguez⁵, Y. González Irazabal⁵, J. Fuentes Olmo¹, E. Fernández Bonilla¹, M.P. García Sobreveia^{2,4} y J.M. Arbonés Mainar^{2,4}

¹Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ²Adipocyte and Fat Biology Laboratory (Adipofat), Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón, España. ³Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ⁴Unidad de Investigación Traslacional, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ⁵Bioquímica clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción y objetivos: La suplementación con HMB, un metabolito activo de la leucina, parece incrementar la masa y la fuerza muscular durante ejercicios de resistencia, pero no hay datos en cirrosis. El objetivo de nuestro estudio es investigar el efecto de la suplementación oral con HMB sobre la composición corporal y la función hepática de individuos con cirrosis hepática y malnutrición.

Métodos: Es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (NCT03285217). 43 individuos fueron aleatorizados a recibir durante 12 semanas suplementación oral 2 veces al día con 220 ml de Ensure® Plus Advance (grupo HMB, n = 22) frente a 220 ml de Ensure® Plus High Protein (grupo HP, n = 21). Los criterios de inclusión fueron cirrosis hepática de cualquier etiología con al menos 1 descompensación previa y malnutrición clínica clase B o C según el cuestionario de valoración subjetiva global (VSG). La composición corporal fue medida con antropometría, bioimpedancia y fuerza de agarre.

Resultados: 34 pacientes completaron el ensayo clínico. Ambos tratamientos, sin diferencias significativas, mejoraron la función hepática (MELD score, p = 0,02) e incrementaron el índice de masa grasa (p = 0,014) así como redujeron la concentración sérica de LDL colesterol (p = 0,002) y de apolipoproteína B (p = 0,001). Ningún tratamiento provocó variación de la masa muscular (índice de masa muscular ni masa muscular apendicular esquelética). Sin embargo, únicamente en el grupo HMB se observó una tendencia ascendente en la fuerza de agarre y una tendencia descendente en la encefalopatía hepática mínima.

CARACTERÍSTICAS	NO CRHP N=289 (90%)	CRHP N=32 (10%)	P	NO CHC N=309 (96.3%)	DESARROLLO CHC N=12 (3.7%)	P
CARACTERÍSTICAS BASALES						
Sexo						
- Hombre	199 (68.9%)	22 (68.8%)	0.567	212 (68.61%)	9 (75.0%)	0.455
- Mujer	90 (31.14%)	10 (31.25%)		97 (31.39%)	3 (25.0%)	
Edad	57 (52 - 67)	55.5 (50.25 - 73.5)	0.784	57 (51 - 67)	65 (58 - 77)	0.005
HTA	114 (39.4%)	12 (37.5%)	0.495	122 (39.5%)	4 (33.3%)	0.458
DM	61 (21.1%)	8 (25.0%)	0.377	63 (20.49%)	6 (50.0%)	0.025
CPT						
A	268 (92.7%)	16 (50.0%)		277 (89.6%)	7 (58.3%)	
B	20 (6.9%)	15 (46.9%)	<0.001	31 (10.0%)	4 (33.3%)	<0.001
C	1 (0.3%)	1 (3.1%)		1 (0.3%)	1 (8.3%)	
MELD	7 (7 - 7)	8 (7 - 11)	<0.001	7 (7 - 7.75)	7 (7 - 14)	0.097
KPA	15.1 (11.8 - 22.3)	25 (17.65 - 36.73)	0.003	15.4 (11.9 - 22.55)	Sólo 3 pacientes	
APRI	1.13 (0.61 - 2.16)	2.21 (1.43 - 4.26)	<0.001	1.25 (0.65 - 2.24)	2.11 (0.8 - 5.17)	0.152
FIB-4	2.62 (1.66 - 4.78)	6.12 (4.30 - 10.06)	<0.001	2.78 (1.73 - 5.25)	5.4 (3.36 - 9.58)	0.011
Descompensación Previa	17 (5.9%)	15 (46.9%)	<0.001	30 (9.7%)	2 (16.7%)	0.340
DETERMINACIÓN FIBROSIS SEGUIMIENTO						
FIBROSCAN (KPA 1 AÑO)	7.95 (5.83 - 11.58)	12.7 (12.3 - 16.7)	<0.005	8 (5.9 - 11.7)	-	
APRI (1 AÑO)	0.32 (0.23 - 0.54)	0.77 (0.57 - 1.7)	<0.001	0.33 (0.23 - 0.59)	0.68 (0.56 - 1.16)	0.008
FIB-4 (1 AÑO)	1.48 (1.07 - 2.41)	3.9 (2.77 - 6.46)	<0.001	1.56 (1.08 - 2.61)	3.47 (1.9 - 5.64)	0.007
APRI (2 AÑOS)	0.31 (0.22 - 0.49)	0.88 (0.58 - 1.27)	<0.001	0.33 (0.22 - 0.56)	0.89 (0.43 - 1.29)	0.004
FIB-4 (2 AÑOS)	1.53 (1.09 - 2.33)	3.76 (2.49 - 4.53)	<0.001	1.57 (1.1 - 2.45)	4.18 (2.71 - 6.15)	0.001
ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
	MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3	
	OR	p	OR	p	OR	p
COMPLICACIONES RELACIONADA CON HIPERTENSIÓN PORTAL						
CPT B/C	11.602 (0.779-172.693)	0.075	56.310 (5.130-618.133)	0.001	22.455 (1.284-392.592)	0.033
HEPATOCARCINOMA						
Edad	1.087 (1.011-1.170)	0.024	1.124 (1.043-1.211)	0.002	1.072 (1.000-1.150)	0.051
DM	3.150 (0.809-12.263)	0.098	-	-	3.699 (0.915-14.952)	0.066
FIB-4 BASAL	1.142 (1.021-1.277)	0.020	-	-	-	-
APRI (1 AÑO)	-	-	3.791 (1.426-10.081)	0.008	-	-
FIB-4 (2 AÑOS)	-	-	-	-	1.484 (1.143-1.927)	0.003
APRI (2 AÑOS)	-	-	-	-	-	-

Tabla 3. A) Características generales de los pacientes que desarrollan DH y no a lo largo del seguimiento. B) Factores de riesgo asociados al desarrollo de CRHP y CHC. *Modelo 1 excluye: FIB-4 y APRI al año y 2 años; modelo 2 excluye: FIB-4 y APRI a los 2 años.

Conclusiones: A pesar de alcanzar RVS un porcentaje importante de paciente desarrollan DH durante el seguimiento a largo. Valores de Fib-4 al año menores 3,19 son un buen predictor para no desa-

	Grupo HMB			Grupo HP		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IMG (kg/m ²)	4.85 [1.25;7.15]	6.35 [3.92;8.40]	6.20 [1.95;7.50]	5.30 [2.20;7.20]	6.05 [4.67;7.47]	6.10 [3.75;8.10]
MMAE (kg)	24.4 [19.3;28.2]	23.4 [16.5;27.4]	23.5 [16.4;26.6]	22.2 [19.2;27.2]	21.5 [19.6;25.2]	20.8 [19.8;24.3]
Fuerza de agarre (Kg)	26.5 [23.2;34.0]	29.5 [24.8;35.2]	30.0 [24.5;33.0]	32.0 [28.0;40.0]	33.0 [26.5;38.0]	33.0 [25.5;37.0]
MELD score	11.5 [7.75;15.8]	11.0 [8.00;16.0]	10.5 [9.00;18.0]	12.0 [9.00;17.0]	10.0 [7.25;12.8]	10.0 [8.00;13.0]
EHM	8 (36.4%)	4 (26.7%)	3 (20%)	4 (19%)	4 (21%)	4 (21.1%)

T1: 6 semanas, T2: 12 semanas. IMG: Índice de masa grasa, MMAE: masa muscular apendicular esquelética, EHM: encefalopatía hepática mínima. Los datos en negrita corresponden a cambios estadísticamente significativos

Conclusiones: La suplementación oral durante 12 semanas en cirrosis y malnutrición, sin diferencias entre tratamientos, aumentó significativamente la masa grasa y mejoró la función hepática, sin beneficio sobre la masa muscular.

Conflicto de intereses: Abbott proporcionó un descuento en la suplementación nutricional pero no influyó en el estudio.

31. LA MORTALIDAD TARDÍA DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CON “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” SE RELACIONA CON EL GRADO DE ACLF AL INGRESO. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO

M.Á. Rodríguez Gandía^{1,2}, D. Cabestrero Alonso³, J. Martínez González^{1,2}, R. Zapater López¹, D. Muñoz Mingarro³, M. García Godés³, D. Rojo Lázaro¹, L. Téllez Villajos^{1,2,4} y A. Albillos^{1,2,4}

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²IRyCIS, España. ³Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁴CIBERehd, España.

Introducción: El fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF) tiene alta mortalidad precoz (< 90 días), 80% en pacientes con ACLF3. Tratamiento: soporte vital y trasplante hepático. Se desconoce mortalidad a largo plazo.

Objetivos: analizar supervivencia a largo plazo en pacientes con ACLF.

Métodos: Estudio prospectivo, 55 pacientes en UVI por ACLF, cualquier grado. Inclusión: marzo 2016-diciembre 2018. Se analizó mortalidad en UVI y 12 meses.

Resultados: Edad 56,5 (22-83). Desencadenantes ACLF: infeccioses (38,1%), hemorragia digestiva (36,4%), HAA (10%) (tabla). 29 pacientes fallecieron durante estancia en UVI (52,7% (39-66%,95% IC); a 90 días 67% (54-80%,) y a 12 meses 74,5% (63-86%). De los 26 supervivientes a UVI, 12 pacientes habían fallecido al año. Trasplante hepático en 2 pacientes en UVI (fallecidos a día 3 y a día 107) y otros 4 entre 6 y 20 meses (100% de supervivencia). Mortalidad en UVI: se asoció con grado de ACLF (3 vs < 3), fallo hepático, respiratorio, renal o coagulación, MELD y leucocitosis al ingreso, grado de ACLF y ausencia de mejoría del ACLF a día 3 y uso de diálisis. Ni Child ni fallo cerebral o hemodinámico se asociaron con mortalidad. En multivariado, con fallo respiratorio (HR: 3,023) y MELD (HR: 1,067). Mortalidad 12 meses: se asoció con edad, albú-

mina, creatinina, MELD, ascitis, leucocitos, grado de ACLF al ingreso y a día 3; la presencia de fallo hepático, respiratorio, hemodinámico, renal y de coagulación, junto con el uso de diálisis. Ni Child ni fallo cerebral se asociaron con mortalidad. En multivariado, con diálisis (HR: 4,51), fallo de coagulación (HR: 2,96) y grado de ACLF al ingreso (HR: 2,71).

Conclusiones: Supervivencia a 12 meses de pacientes con ACLF en UVI es muy baja Diálisis factor que se asocia con mayor riesgo de mortalidad tardía. Grado de ACLF estima supervivencia de forma más precisa que escalas clásicas de valoración de función hepática. El trasplante hepático es un tratamiento eficaz, pero escasamente aplicable durante ingreso en UVI.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

32. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS REGISTROS HEMODINÁMICOS DEL GRADIENTE DE PRESIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA NASH

Á. Puente Sánchez^{1,2,3,4}, A. Rabiee^{1,2}, Y. Deng⁵, M. Ciarleglio⁵, C. Jean⁶ y G. García Tsao^{1,2}

¹Digestive Disease Section, Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT, EEUU. ²VA-Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, EEUU. ³Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla IDIVAL, Santander, España. ⁴Beca Juan Rodés 2019, Asociación Española para el Estudio del Hígado, España. ⁵Yale Center for Analytical Sciences, Yale School of Public Health, New Haven, CT, EEUU. ⁶Conatus Pharmaceuticals, España.

Introducción y objetivos: El gradiente de presión venosa hepática (GPP) es el gold estándar en la evaluación de la presión portal. Un estudio unicéntrico previo (PMID: 26763558), evaluó la concor-

Tabla 1. Características de los pacientes

Características de los pacientes	
Edad	56,47 (22-80)
Días de ingreso en UVI	12,75 +/- 13,2
Días ingreso hospital	27,58 +/- 23,92
Causa hepatocitaria	
OH	70,9%
VHC	10%
Otras	19,1%
Child	
A	3,6%
B	29,1%
C	67,3%
Causa ACLF	
PBE	14,5%
Otros infecc bacteriana	23,6%
Hemorragia digestiva	36,4%
Hepatitis alcohólica	10%
Infección viral	3,6%
Desconocido	11,9%
Asínta	80%
Encefalopatía en algún momento	81,8%
CLIF-ACLF al ingreso	
0	5,5%
1	9,1%
2	41,8%
3	43,6%
CLIF-ACLF día 3	
0	18,2%
1	7,3%
2	20,0%
3	41,6%
Fallo hepático	52,7%
Fallo respiratorio	72,7%
Fallo hemodinámico	89,1%
Fallo renal	70,9%
Fallo cerebral	63,6%
Fallo coagulación	54,5%
Intubación mecánica	70,9%
Trasplante hepático	36,4%
TPS precoz	1,8%
TPS precoz	10,9%

Tabla 2. Diferencias entre vivos/muertos 12 meses

	Vivos	Muertos	Sig.
Edad	50,90 +/- 11,77	57,05 +/- 9,41	*
Días de ingreso en UVI	16,8 +/- 20,9	11,23 +/- 12,36	NS
Días ingreso hospital	23,80 +/- 20,75	37,07 +/- 28,97	NS
Causa hepatocitaria			
OH	70,2%	VHC 25%	
Otras 11%			
Child	A 0%	A 4,76%	NS
	B 25,0%	B 32,2%	
	C 75,0%	C 63,0%	
Causa ACLF	PBE 16,7%	PBE 14,0%	NS
Otros infecc bacteriana 20,7%		Otros infecc bacteriana 25,0%	
Hemorragia digestiva 42,7%		Hemorragia digestiva 34,5%	
Septic al diagnóstico	50,0%	65,8%	NS
Asínta	57,3%	87,8%	*
Encefalopatía en algún momento	50%	87,5%	NS
CLIF-ACLF al ingreso	0 36,7%	0 23,3%	NS
	1 8,3%	1 9,3%	
	2 58,3%	2 77,2%	
	3 36,7%	3 52,2%	
CLIF-ACLF día 3	0 36,4%	0 15,8%	*
	1 18,2%	1 15,3%	
	2 27,3%	2 21,1%	
	3 18,2%	3 17,9%	
Fallo hepático	33,3%	58,1%	*
Fallo respiratorio	50,0%	79,2%	*
Fallo hemodinámico	66,7%	95,2%	*
Fallo renal	42,7%	79,2%	*
Fallo cerebral	50,0%	67,4%	NS
Fallo coagulación	50,0%	64,8%	NS
Ventilación mecánica	58,3%	97,7%	*
Trasplante hepático	36,7%	60,4%	NS
Early TPS	8,3%	0%	NS
TPS precoz	33,7%	9,3%	NS

* P < 0,05
NS: no significativo

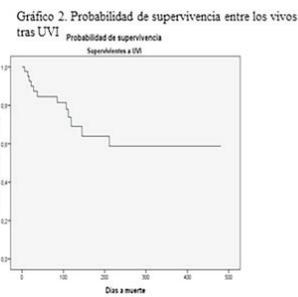


Gráfico 3. Riesgo de muerte tras UVI según grado de ACLF al ingreso

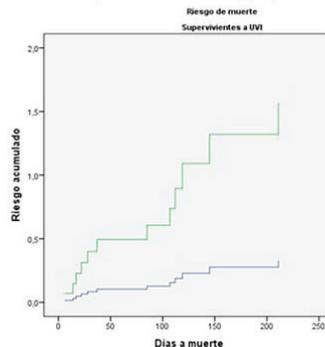
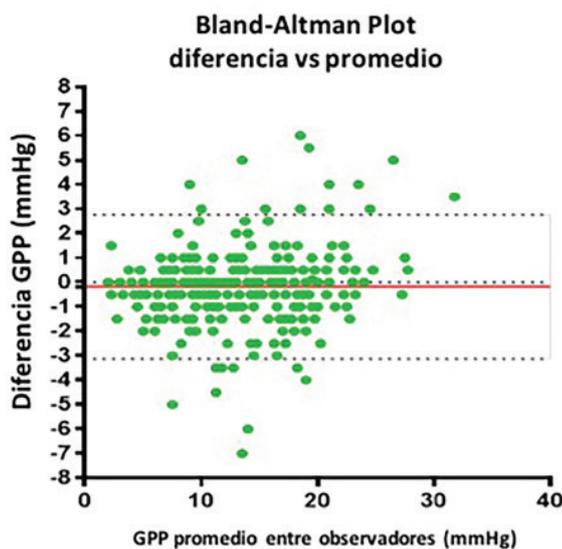


Tabla P-31

dancia en la interpretación de trazados hemodinámicos (76% electrónicos, escala 1:1) en cirrosis VHC, entre dos observadores independientes; existiendo una correlación excelente. Nuestro objetivo es confirmar una buena concordancia entre observadores, en pacientes con cirrosis compensada NASH.

Métodos: Registros basales de 330 pacientes con cirrosis compensada NASH evaluados en el estudio multicéntrico que comparó emricasan vs placebo (PMID: 31870950) fueron interpretados de forma independiente por dos observadores: uno senior (experiencia en todo tipo de trazados, GGT) y otro junior (experiencia en trazados electrónicos, AP).

Resultados: Edad media 61 años, 55% mujeres, IMC = 34 kg/m², MELD 8; 24% varices de riesgo; GPP = 13,5 mmHg. Respecto al tipo de trazado: 143 (43%) papel (escala 1:1); 85 (26%) PDFs de trazados electrónicos, 67 (20%) papel con una escala diferente a 1:1 (1:0,66, 1:1,33; 1:1,5, 1:1,66) y solo 35 (11%) electrónicos. Fueron clasificados como excelentes (60%) o bueno/regular/pobre (BRP) (40%) basándose en la variabilidad entre las medidas del mismo registro y/o cambios de escala. Los resultados fueron: Pearson correlation = 0,96 (IC 0,95 a 0,97), *intraclass correlation coefficient* 0,96 (0,95-0,97, p < 0,001). Bland-Altman plot (fig.) mostró una diferencia entre observadores de -0,2 mmHg (IC95% -3,1 a 2,8 mmHg). En 55 (17%) registros, GPP discrepó en ≥ 2 mmHg, siendo la calidad del trazado el factor determinante 56% BRP vs 37% excelentes (p = 0,008). Los registros BRP presentaban mayor IMC (36 vs 33 kg/m², p < 0,001) y en soporte papel con una escala diferente a 1:1 (31% vs 13%, p < 0,0001).



Conclusiones: Los estudios multicéntricos en cirrosis NASH requieren trazados estandarizados, electrónicos y escala 1:1 para disminuir la variabilidad en la interpretación.

33. LA FALTA DE APOYO SOCIAL DISMINUYE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

N. García Morales^{1,2}, M. Fernández de la Varga³, J. Pumares Pérez⁴, M. Menéndez Rodríguez⁵, S. Gutiérrez Morato⁶, C. Castillo Cejas⁶, V. Aguilera Sancho-Tello^{7,8}, S. Benlloch Pérez^{9,10}, L. Menéndez Rodríguez¹¹ y J. Cubiella^{11,23}

¹Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Sergas, Vigo, España. ²Grupo de Investigación Digestivo, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS

Galicia Sur), SERGAS-UVIGO, Vigo, España. ³Servicio de Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁴Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España. ⁵Centro de Salud de Lavadores, Xerencia de Xestión Integrada de Vigo, España. ⁶Departamento de Trabajo Social, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁷Hepatology and Liver Transplantation Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, IIS La Fe, Valencia, España. ⁸Ciberehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁹Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ¹⁰Grupo de Investigación Acreditado Hepatología y Trasplante Hepático, CiberEHD, España. ¹¹Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Hospital de Oza, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España. ¹³Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, CIBERehd, España.

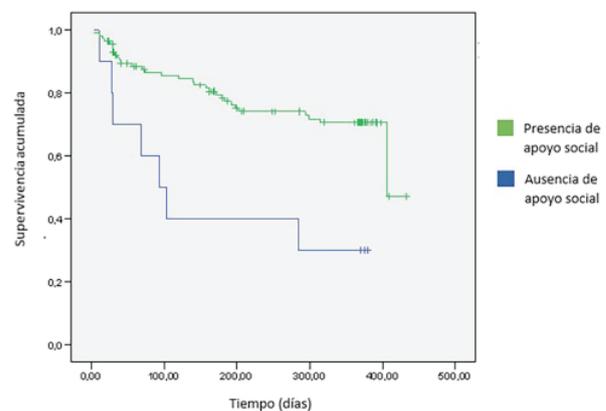
Introducción: El apoyo social es un factor asociado a mortalidad, tanto en población general como en pacientes con enfermedades crónicas. No hay estudios que hayan descrito el apoyo social en cirrosis hepática (CH) y su impacto sobre el pronóstico.

Objetivos: Analizar el impacto del apoyo social en la supervivencia en pacientes con CH descompensada.

Métodos: Estudio multicéntrico prospectivo de cohortes llevado a cabo entre 2016 y 2019 en el que se incluyeron pacientes con CH descompensada que requirieron ingreso hospitalario. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y sociales, empleando la escala validada de apoyo social Medical Outcomes Study Social Support Survey (MOS), realizando un seguimiento de 12 meses. Se realizó un análisis de supervivencia Kaplan-Meier y análisis multivariante mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 127 pacientes, de los cuáles el 79,5% eran hombres. La causa más común de la CH fue el alcohol (74,8%), la edad media 60 años (DE 10,29) y la media de MELD 15,6 (DE 6,3) y de Child-Pugh B (DE 0,6). Se realizaron entrevistas empleando la escala MOS, observando que la mayoría de pacientes (92,2%) tenían un apoyo social adecuado (MOS global > 56). Al finalizar el seguimiento (mediana 314 días), el 70,1% de los pacientes sobrevivieron. La supervivencia al año en pacientes con falta de apoyo social fue del 30%, comparado con el 73,5% en aquellos en los que el apoyo social era adecuado (fig.). En el análisis de regresión multivariante, el AS predijo la supervivencia con un HR ajustado de 5,3 (IC95% 2,1-13,3) independientemente de la función hepática (Child-Pugh), la etiología de la cirrosis, la edad y la presencia de hepatocarcinoma.

Figura 1: Curva de supervivencia al año en función del apoyo social en pacientes con cirrosis.



	Presencia	Ausencia	HR (IC 95%)	Log-rank
Supervivencia al año	73,5%	30%	5,3 (2,1-13,3)	0,01

Conclusiones: El apoyo social inadecuado en pacientes con CH disminuye la supervivencia, independientemente de las variables clínicas. Se deberían plantear estrategias de intervención social para su manejo.

($p < 0,001$). Existiendo también adecuada correlación con los hallazgos ecográficos ($p < 0,001$).

Conclusiones: SWE es un método útil en la evaluación fibrosis hepática con adecuada correlación con FS.

34. CORRELACIÓN ENTRE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN Y ELASTOGRAFÍA MEDIANTE MÉTODOS ECOGRÁFICOS

M. Guerrero Misas^{1,2}, A. Reyes López¹, L. Vida Pérez¹ y L. Casais Juanena¹

¹Unidad Aparato Digestivo, Ciberehd, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España.

Introducción: Shear-wave Elastography (SWE) es una nueva herramienta para determinar la elasticidad hepática mediante ultrasonidos. Su correlación con el FibroScan (FS) no está establecida.

Objetivos: Valorar la correlación entre la elastografía realizada mediante FS y SWE.

Métodos: Se recogieron todos los pacientes a los que se les solicitó estudio de elastografía, entre junio 2019 y marzo del 2020. Se realizó FibroScan (Echosens®) y SWE (Applio 300 TUS-A 300®). Se recogieron los valores de FS y SWE, variables demográficas, etiología y datos ecográficos. Se excluyeron los pacientes en los que no se pudo realizar alguna de las dos exploraciones por imposibilidad técnica o no cumplían criterios de calidad.

Resultados: Se seleccionaron 125 pacientes de los cuales se excluyeron 19 (1 son FS ni SWE, 2 no SWE y en 16 pacientes el FS no se cumplía criterios de calidad). Finalmente se incluyeron 106 pacientes. El 51,6% de los pacientes incluidos fueron varones, con edad media de 52 años. La etiología más frecuente de enfermedad hepática fueron el VHC (34,9%) y VHB (22,6%), el 17% presentaban enfermedad hepática grasa no alcohólica. La ecografía fue normal en el 42,5% de los pacientes, el 24,5% con esteatosis y 32,2% tenían datos de hepatopatía crónica con HTPo en el 12,3. La media de valores fue de 9,2 (9,5) KPa para el FS y 9,5 (7,9) KPa para SWE, existiendo entre ambas una buena correlación (Spearman = 0,81, $p < 0,001$). Los valores de elasticidad en SWE presentan una adecuada correlación en los distintas categorías de fibrosis: F0-F1: 6,5 (1,6)KPa, F2 9,2 (2,4) KPa, F3 11,2 (3,9) KPa, F4 22,9 (12,6) KPa

35. FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES EN LA PARACENTESIS DIAGNOSTICA O TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

J. Vives Moreno¹, E. Brunet Mas¹, C. Solé Martí¹, G. Solé², M. Casas Rodrigo¹, M. Miquel Planas^{1,3}, J. Sánchez Delgado^{1,3}, M. Gil Prades¹, J.A. Ferrusquia Acosta¹, O. Valero Coppin⁴ y M. Vergara Gómez^{1,3}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ²Servicio de Laboratorio y Análisis clínicos, Hospital Universitario Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Servicio de Estadística Aplicada, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: La paracentesis es un procedimiento diagnóstico y/o terapéutico realizado frecuentemente en pacientes con cirrosis hepática (CH). No obstante, con frecuencia presentan alteraciones de la coagulación secundarias a la insuficiencia hepática que aumentan el riesgo de sangrado con el procedimiento. Por otro lado, algunos de ellos reciben antiagregantes plaquetarios (TAP) y/o anticoagulantes (TAO). No existe consenso sobre el manejo de estos pacientes en relación con la paracentesis. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones hemorrágicas asociadas a la paracentesis (CHP) y los factores predisponentes.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se identificaron todas las paracentesis realizadas en adultos con CH en nuestro centro desde enero de 1998 hasta diciembre de 2018 a través del registro de la historia clínica. Se identificaron las CHP a través de los códigos ICD-9-CM.

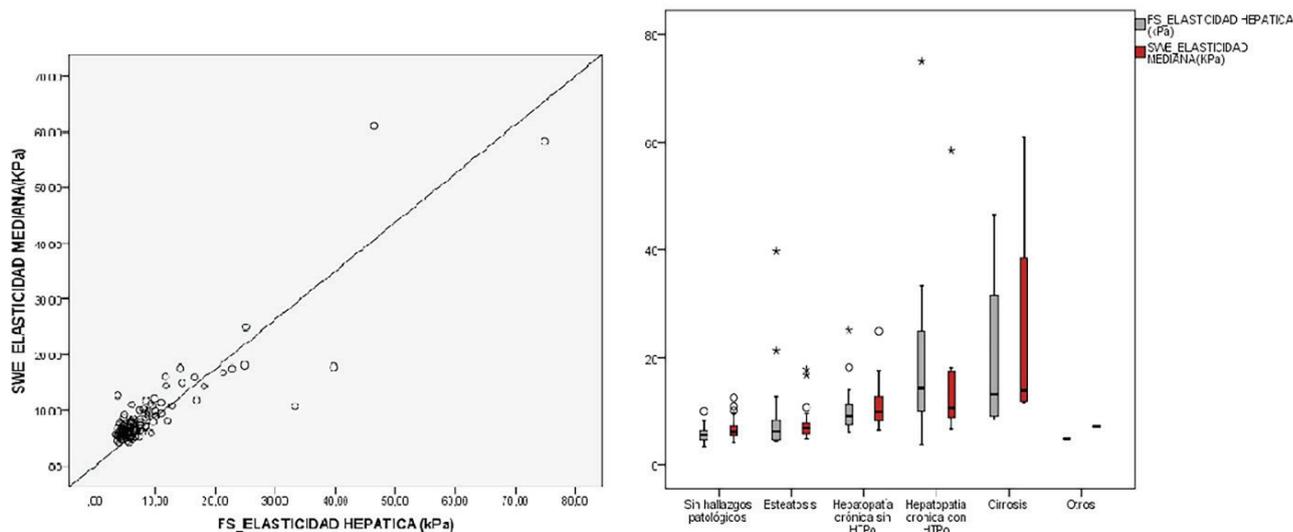


Figura P-34

Resultados: Se identificaron 11.043 paracentesis realizadas a 1.137 pacientes con CH con una edad media de $64,84 \pm 13,3$ años. Un 2,4% (n = 273) de las paracentesis se realizaron bajo TAP: 1,6% (n = 182) tratados con ácido acetilsalicílico, 0,8% (n = 89) con clopidogrel y 0,0002% (n = 2) con ticagrelor. Un 6,3% (n = 698) de las paracentesis se realizaron bajo TAO: 4,5% (n = 494) tratados con acenocumarol, 1,8% (n = 202) con heparina y 0,006% (n = 4) con apixabán. 36 (0,3%) procedimientos presentaron complicaciones hemorrágicas. De estos, el 78% (n = 28) necesitó soporte transfusional con hematías, 31% (n = 11) embolización arterial, y un 28% (n = 10) transfusión plasmática. Un paciente fue exitus. Las variables asociadas con el desarrollo de CHP en el análisis univariante fueron: el número de paracentesis previas ($34,6 \pm 36$ vs $8 \pm 18,5$ p < 0,001), la plaquetopenia ($104,9 \pm 57,8$ vs $179,1 \pm 131,3$ p < 0,001), el INR ($1,7 \pm 0,5$ vs $1,6 \pm 0,5$ p = 0,008), la creatinina ($1,2 \pm 0,4$ vs $1,2 \pm 1,1$ p = 0,048) y la urea ($63,4 \pm 25$ vs $57,6 \pm 39,1$ p = 0,019). El uso de TAO no fue significativo (p = 0,78).

Conclusiones: La paracentesis es un procedimiento muy seguro, con un escaso número de complicaciones sin que se asociase con tratamiento anticoagulante o antiagregante. La realización de un estudio prospectivo multicéntrico sería necesario para confirmar los resultados.

36. LA RIGIDEZ ESPLÉNICA JUNTO A LA RIGIDEZ DEL HÍGADO PREDICE EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES HEPÁTICAS Y LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA COMPENSADA (EHCAC)

J. Aguilar-Reina, P. D'Ingianna y M. Romero-Gómez

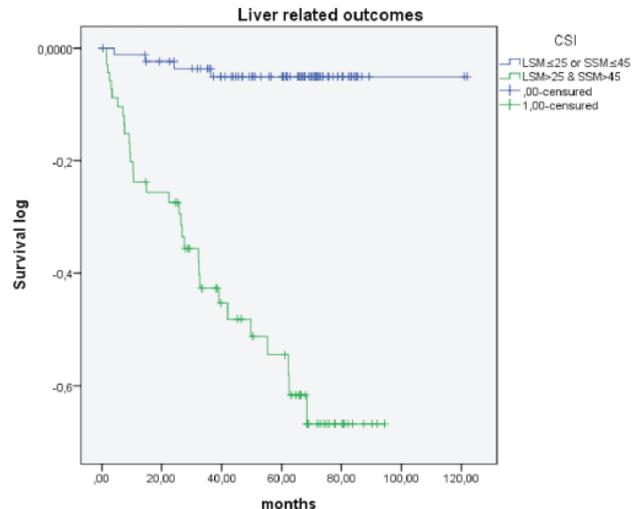
Unidad de Gestión Clínica Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: Demostrar la utilidad de la medición de la rigidez esplénica (SSM) en el manejo de la EHCAC y su capacidad de predecir el desarrollo de complicaciones hepáticas y la supervivencia.

Métodos: En 158 con EHCAC (hepatitis C (n = 110); hepatitis B (n = 10); EHmet (n = 25) y otras (n = 13) se realizó seguimiento cada seis meses hasta descompensación (ascitis (n = 29), encefalopatía hepática (n = 14), hemorragia por varices esofágicas (VE) (n = 8); HCC (n = 15), trasplante hepático (n = 9) o exitus (n = 17). Incluimos las pruebas de función hepática, FIB-4, APRI, ecografía hepatoporal, rigidez esplénica (SSM) y hepática (LSM) por elastografía transitoria (Fibroscan®, Echosens, Francia) y endoscopia oral para evaluar varices. Utilizamos los criterios de Baveno VI expandidos (CBEx) para descartar el riesgo VE. Análisis estadístico: t-Student, chi-cuadrado, ANOVA, AUROC, Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: Añadiendo SSM > 45 kPa a los CBEx confirmamos la presencia de VE en el 77% (27/35) de los pacientes; mientras que en los pacientes que no cumplían CBEx, un SSM > 45 kPa detectó VE en el 45% (4/9). SSM pero no LSM está asociado de forma independiente con la aparición de descompensación hepáticas (OR 1,047; IC95%: 1,03-1,064; p < 0,0001). La combinación de los dos índices de rigidez (SSM y LSM) en un índice combinado (CSI) junto al estadio de Child-Pugh (C-P) predicen de forma independiente la aparición de complicaciones hepáticas [CSI: OR 9,82; IC95%: 3,42-28,17; p < 0,0001; C-P: OR 4,27; IC95%: 1,97-9,28; p < 0,0001] y con la supervivencia [CSI: OR 20,21; IC95%: 1,69-101,72; p < 0,05; C-P: OR 5,51; IC95%: 1,12-11,5; p < 0,05].

Conclusiones: La combinación de los índices de rigidez hepática y esplénica predice de forma independiente el riesgo de aparición de descompensación hepática incluidas la hemorragia por VE, EH, ascitis, HCC y supervivencia, aportando una aproximación más completa y no invasiva de la hipertensión portal y el desarrollo de complicaciones.



37. INFLUENCIA DEL CONSEJO ENFERMERO EN LA VACUNACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA (EHC) EN TIEMPOS DE COVID

M.J. Sánchez Iturri^{1,2}, A. Alcorta Cabezedo^{1,2}, A. Hernando Uzkudun^{1,2}, B. Goñi Prada^{1,2}, L.I. Martínez Alcorta³, C. Sarasqueta Eizaguirre⁴, A. Gómez García^{1,5}, F.J. Esandi González^{1,5}, J.I. Arenaz Ruiz-Tapiador^{1,5}, E. Zapata Morcillo¹ y A. Castiella Eguzkiza⁵

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ²Enfermería, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ³Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ⁴Epidemiología Clínica, Instituto Biodonostia, San Sebastián, España. ⁵Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España.

Introducción: Las personas con enfermedad hepática crónica (EHC) y cirrosis tienen alterado su sistema inmunológico, padeciendo una susceptibilidad mayor que la población general a las infecciones, más riesgo de hepatitis fulminante por VHA y VHB y mayor riesgo de muerte por neumonía. En el contexto de la pandemia COVID-19, es aún más importante aumentar las coberturas de vacunación frente a la gripe y neumococo. El refuerzo educativo por parte de la enfermera puede provocar un cambio conductual que incremente significativamente el cumplimiento de las recomendaciones vacunales. Dado el escaso cumplimiento de las recomendaciones vacunales en pacientes con EHC, hemos revisado la situación inmunológica de estos pacientes y hemos implementado la intervención enfermera, en colaboración con el Servicio de medicina Preventiva, con el objetivo de generar un cambio conductual.

Métodos: Pacientes con cirrosis por VHC. Intervenciones de la enfermera: la enfermera de la UH verificará la situación vacunal de los pacientes con enfermedad hepática crónica y cirrosis que han recibido tratamiento para el VHC entre 2015 y 2020. Realizar consejo sanitario telefónico o presencial y solicitar perfil inmunológico específico. Revisar situación vacunal a los 3 meses.

Resultados: Una revisión de las Historias de 360 pacientes cirróticos tratados por el virus de la hepatitis C en el Hospital Donostia, realizada por la enfermera de la Unidad de Hepatología, arroja como resultado que el 59% se habían vacunado alguna vez en los últimos 10 años de la gripe y en el último año lo habían hecho el 29%; El 13, 5% se habían vacunado alguna vez del neumococo. Se revisan 360 historias de pacientes cirróticos tratados y curados del

VHC entre 2015 y 2020. Se descartan: 51 por inasistencias, 52 exi-tus, 23 no cogen el teléfono. 231 pacientes, 164 hombres, 67 mu- jeres, edad media 55 años (42-86). Vacuna antigripal: De 231 pacientes, ya estaban vacunados 106 (45,89%). Tras consejo telefó- nico: 45 no se vacunan. 80 se vacunan (64% de los pendientes). 80,52% vacunados. Diferencias 34,6%. IC95% (28,5-40,8), $p < 0,0001$. Vacuna antineumocócica: De 231 pacientes. Estaban vacu- nados 67 (29%). Tras consejo telefónico: 50 no se vacunan y 114 (69,51%) se vacunan. 78% del total. Diferencias 49,3 IC95% (42,9- 55,8), $p < 0,0001$.

Conclusiones: El consejo enfermero resulta de gran utilidad en la implementación de la vacunación antigripal y antineumocócica en pacientes cirróticos por VHC. Con la intervención enfermera se consigue mejorar en el 34,63%. y 49,35% las tasas de vacunación de los mismos, con diferencias que son estadísticamente significati- vas, lo cual cobra mayor relevancia en la pandemia COVID-10 en la que nos encontramos inmersos.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Básica”

38. PAPEL DE LOS “IMMUNE CHECKPOINTS” Y DE LOS LINFOCITOS CITOTÓXICOS Y COOPERADORES EN EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS (DILI)

A. Cueto Sánchez¹, J. Sanabria Cabrera^{1,2}, M. Robles-Díaz^{1,3}, A. Ortega Alonso¹, M. García-Cortes^{1,3}, E. del Campo Herrera¹, R. González Grande⁴, M. Jiménez Pérez⁴, F. Ruiz-Cabello⁵, M.I. Lucena^{1,2,3}, C. Stephens^{1,3} y R.J. Andrade^{1,3}

¹Servicio de Farmacología Clínica y UGC Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, España. ²Plataforma SCReN, UICEC-IBIMA, Málaga, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área Temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, IBIMA, Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España. ⁵Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, UGC de Laboratorio Clínico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Introducción: Hepatotoxicidad de tipo idiosincrásico (DILI) es una condición rara que parece involucrar al sistema inmunológico. Esta hipótesis está respaldada por el descubrimiento de varios alelos HLA que se asocian con un incremento en el riesgo de padecer la enfermedad.

Objetivos: Evaluar el papel potencial del sistema inmunológico en el desarrollo de DILI a través del inmunofenotipado de las pobla- ciones leucocitarias y la evaluación de los “immune checkpoints”.

Métodos: Se recolectaron muestras de sangre de pacientes DILI ($n = 12$) y hepatitis viral (VH, 13) en el día 1 (reconocimiento), 7 y > 30 . En el caso de los controles con el hígado sano se extrajo una sola muestra de sangre (HLC, 54). Las poblaciones leucocitarias y la expresión de los “immune checkpoints” se determinaron en fun- ción de los receptores de la superficie celular, a excepción de CTLA-4 que se determinó intracelularmente, utilizando citometría de flujo multiparamétrica.

Resultados: No se detectaron diferencias en el recuento total de leucocitos, linfocitos o neutrófilos en el día 1. Sin embargo, DILI ($0,57 \times 10^9/L$, $p = 0,037$) y HV ($1,41 \times 10^9/L$, $p < 0,0001$) presenta- ron niveles más elevados de monocitos que los HLC ($0,35 \times 10^9/L$). En el día 1, DILI presentó niveles más altos de células T cooperado- res activadas (CD4+/DR+) y células T citotóxicas activadas (CD8+/ DR+) que los HLC (14% vs 6,3%, $p < 0,0001$; 31% vs 15%, $p = 0,0003$, respectivamente). En los casos VH se detectó la misma tendencia.

Se encontró una fuerte correlación entre CD4+ y CD8+ activados en DILI ($r = 0,85$; $p < 0,001$), pero menor en VH ($r = 0,58$; $p = 0,0015$). Con respecto a las subpoblaciones de células T cooperadores, DILI tuvo un nivel más alto de Th1 (52 vs 42%, $p = 0,0358$), mientras que VH tuvo un nivel más bajo de Th9 que HLC (13% vs 18%, $p = 0,0112$). En cuanto a la expresión de los “immune checkpoints” en las pobla- ciones CD4+, DILI presentó un nivel de CTLA-4 intracelular más alto que HLC (28% vs 18%, $p = 0,0192$). También se encontró una mayor expresión del ligando PD-1L en monocitos en los DILI (5,3% vs 3,4%, $p = 0,0452$) y VH (9,1% vs 3,4%, $p < 0,0001$). El nivel de todas las poblaciones leucocitarias y la expresión de los “immune check- points” tanto en los DILI como en los VH se acercaron a los niveles de HLC en las últimas visitas.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que una respuesta in- mune adaptativa está involucrada en DILI, donde las poblaciones de CD4+ y CD8+ activados tienen un papel importante. El aumento de la expresión de ligandos y receptores “immune checkpoints” que inhiben la respuesta inmune refleja la restauración de la ho- meostasis inmunitaria.

Fondos: PI16/01748, PI19/00883, P18RT-3364, CIBERehd-ISCIIL.

39. LA PREVALENCIA CALCULADA DE LA ENFERMEDAD DE WILSON (EW) EN LA ISLA DE GRAN CANARIA ES SUPERIOR A LA OBSERVADA CLÍNICAMENTE Y DE LAS MÁS ALTAS EN POBLACIÓN EUROPEA

L. García-Villarreal¹, P. Garay-Sánchez¹, T. de la Cruz¹, M. Santana-Verano¹, F. Rodríguez-Esparragón², J.N. Benitez-Reyes³, F. Fernández-Fuertes³ y A. Tugores¹

¹Unidad de investigación, CHUIMI, Las Palmas de Gran Canaria, España. ²Unidad de Investigación, Hospital Universitario Dr. Negrín, as Palmas de Gran Canaria, España. ³Servicio de Hematología, CHUIMI, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno he- reditario autosómico recesivo que afecta a la eliminación de cobre. La amplia variación fenotípica y genética asociada a la EW hace que el diagnóstico de la enfermedad sea complejo y, en muchos casos tardío, con graves consecuencias para los pacientes. Conside- rando que un tratamiento farmacológico precoz previene las mani- festaciones de la enfermedad, es crucial poseer herramientas diag- nósticas que detecten su presencia antes de que los daños sean irreversibles.

Objetivos: Calcular la prevalencia de forma más acertada me- diante análisis poblacional genético.

Métodos: Se recogió DNA de 1.661 individuos control sanos, resi- dentes y con ancestros de la isla de Gran Canaria, y reclutados como voluntarios en el banco de sangre. Una segunda muestra aleatorizada de la Encuesta Nutricional de Canarias está formada por 244 individuos de Gran Canaria, 41 de Fuerteventura, 38 de Lanzarote, 181 de Tenerife, 83 de La Palma, 30 de El Hierro, y 52 de Gomera. Se realizó un escrutinio genético basado en un ensayo RFLP para la detección de la mutación endémica p.Leu708Pro en el gen *ATP7B*.

Resultados: El ensayo detectó 38 portadores de la mutación p.Leu708Pro, todos en la muestra correspondiente a Gran Canaria (1.905 sujetos) y ninguno en otras islas, lo que supone una frecuen- cia de portadores de 1 en 50 en Gran Canaria. Dado que el alelo p.Leu708Pro supone el 60% de los alelos mutantes encontrados en pacientes de Gran Canaria (58/97), estimamos que los otros alelos estarían representados de igual forma en la población general, un 40%. Así, si la frecuencia de portadores del alelo p.Leu708Pro era 0,02, estimamos que las otras mutaciones estarían presentes a una frecuencia de 0,013, resultando en un total de 0,033, o un portador cada 30 individuos. De acuerdo al equilibrio de Hardy Weinberg, 1 de cada 3.500 o 28,5 de cada 100.000 habitantes de Gran Canaria

serían portadores de 2 alelos mutantes para *ATP7B* y, por tanto, estarían afectados por la EW.

Conclusiones: La prevalencia estimada según el número de portadores de variantes patogénicas del gen *ATP7B* es, al menos, 2 veces superior a la estimada en otras poblaciones excepto la isla de Cerdeña, donde es ligeramente superior (1 en 2.700). Hay discrepancia con las historias clínicas, que identifican a 70 pacientes en Gran Canaria en una población de 851.231 (año 2019), lo que supone 1 caso cada 12,161 o 8,2/100.000 y con aquellos de registros nacionales de Enfermedades Raras, que calcula una prevalencia de 1/108.695 o 0,92 en 100.000 en la Islas Canarias. Por ello, es probable que no estemos diagnosticando todos los casos de EW en Gran Canaria. La alta prevalencia sugiere tomar medidas para el cribado de la enfermedad en edad infantil en nuestra población.

40. LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA 6 (BMP6) ES UN BIOMARCADOR DE HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR PARACETAMOL

P. Marañón¹, P. Rada², C. García-Monzón¹, Á.M. Valverde² y Á. González Rodríguez¹

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid, España. ²Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC), CIBERdem, Madrid, España.

El fallo hepático agudo (en inglés *acute liver failure*, ALF) suele presentar una progresión fulminante y se asocia con una elevada tasa de mortalidad si no se realiza un trasplante de hígado. Entre sus causas se encuentran la hepatopatía alcohólica, las hepatitis víricas y la hepatotoxicidad por fármacos (en inglés *drug induced liver injury* DILI), siendo esta última la causa más frecuente de ALF en los países occidentales. El paracetamol (en inglés *acetaminophen*, APAP) es uno de los analgésicos más usados a nivel global y, a pesar de ser seguro a dosis terapéuticas, la intoxicación por APAP supone más de la mitad de los casos de DILI en EEUU y en algunos países de Europa. Debido a la alta prevalencia de DILI por APAP y a la importancia de un diagnóstico precoz así como a un pronóstico acertado de la evolución clínica del ALF, el objetivo de este estudio fue la identificación y caracterización de nuevas dianas moleculares implicadas en la progresión del daño hepático asociado a DILI inducido por APAP, que podrían ser útiles como nuevos biomarcadores directos para su diagnóstico y/o pronóstico y, por otro lado, podrían servir como base para futuros tratamientos farmacológicos del DILI por APAP. Para ello, se utilizaron ratones sometidos a un protocolo de ALF inducido por APAP. Se realizó un análisis histopatológico de los hígados de estos ratones y se analizó mediante PCR cuantitativa la expresión hepática de las proteínas morfogenéticas óseas (en inglés *bone morphogenetic proteins*, BMPs). Además, se analizó la expresión proteica de BMP6, BMP con una alta implicación en la regulación de la homeostasis del hierro a nivel hepático, por Western blot e inmunohistoquímica. Asimismo, se determinaron los niveles de BMP6 en hepatocitos humanos (células Huh7) tratados con APAP. En los ratones tratados con APAP, se observaron lesiones necróticas, un aumento de los niveles séricos de las transaminasas ALT y AST, y de la expresión hepática de marcadores de estrés oxidativo. Igualmente, se detectó un aumento en la expresión hepática de BMP6, tanto a nivel de ARNm como de proteína en los ratones tratados con APAP, y de los niveles circulantes de esta proteína. De hecho, existe una correlación positiva entre los niveles séricos de BMP6 y los de transaminasas. Por otro lado, los resultados obtenidos de los experimentos *in vitro* mostraron un aumento de la expresión génica de BMP6 en los hepatocitos tratados con APAP de manera dosis dependiente, que correlaciona con el porcentaje de muerte celular inducida por el fármaco, y paralelo a una mayor concentración de esta BMP en el medio de cultivo. En

conclusión, estos resultados muestran por primera vez que la expresión hepática de BMP6 aumenta tras un daño hepático agudo inducido por APAP, reflejándose en su secreción al suero/medio, lo que indica que BMP6 es un biomarcador de DILI por APAP y su detección en suero podría ser de utilidad para el diagnóstico no invasivo y para el pronóstico de pacientes con ALF por APAP.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI "Clínica"

41. SÍNDROME DE COLELITIASIS ASOCIADA A FOSFOLÍPIDOS BAJOS (LPAC), CARACTERÍSTICAS DE LA PRIMERA SERIE ESPAÑOLA CON OBJETIVO DE ASOCIACIÓN A POLIMORFISMOS GENÉTICOS

I.M. Spigarelli de Rábago¹, D. Vincent López², L. Stark², C.G. Suárez Cabredo¹, M. Hernández Pérez¹, J. Poza Cordon¹, P. Castillo Grau¹ y A. Olveira Martín¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Departamento de Hepatología Molecular, Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, España.

Introducción: El síndrome de colelitiasis asociada a fosfolípidos bajos (LPAC: low phospholipid-associated cholelithiasis) es una enfermedad genética rara que conlleva el desarrollo de litiasis intrahepáticas por mutaciones del gen *ABCB4*, y que está relacionada con un 1% de la patología biliar sintomática. Para el diagnóstico se necesitan cumplir dos de los siguientes tres criterios: inicio de la sintomatología previo a los 40 años, recurrencia de la misma tras la colecistectomía e imagen de micro o macro litiasis intrahepática (imágenes en cola de cometa, focos hiperecogénicos o barro biliar). Solo en un 45-50% de los pacientes que cumplen estos criterios se obtiene confirmación genética a través de mutaciones del gen *ABCB4*, habitualmente heterocigotas. Presentamos la primera serie española de pacientes con criterios clínicos de LPAC, siendo el objetivo de nuestro estudio describir sus características clínicas e identificar nuevas mutaciones en otros genes.

Métodos: Se recogieron de forma consecutiva todos los casos que cumplían los criterios clínicos previamente mencionados en nuestro centro. Se realizó una entrevista para revisar antecedentes clínicos y familiares, una ecografía abdominal por personal entrenado en las características de imagen de la enfermedad y una analítica basal y estudio genético mediante estudios de asociación en genoma completo (GWAS) para identificar polimorfismos en genes relacionados con la formación de cálculos de colesterol: *ABCB4*, *ABCB11*, *ABCG8*, *ABCG5*, etc. Se inició el tratamiento con ácido ursodeoxicólico si no estaba ya pautado.

Resultados: Hemos recogido una serie de 16 pacientes; tan solo en el periodo entre febrero y marzo 2021 se han identificado a 12 pacientes que cumplen criterios clínicos, pendientes de resultado genético, y los restantes 4 pacientes fueron derivados del Hospital Infantil con confirmación genética y tratamiento iniciado. Resumen de características: antecedentes familiares: 81,8% en primer grado con enfermedad biliar; ninguno de tumores hepatobiliares. Características demográficas: mujeres 68,8%, edad media al diagnóstico 34 años, edad media inicio de síntomas 21,4 años, IMC medio 24,6 kg/m². De forma llamativa, hemos observado que un 31,3% eran latinos/hispanos. Enfermedad hepatobiliar: 93,8% cólicos biliares; 25% pancreatitis aguda; 6,3% colangitis aguda; 6,3% colecistitis aguda; 6,3% colangitis esclerosante secundaria; colestasis gravídica en 22,2% de las pacientes que tuvieron embarazos; colecistectomía 68,8% (80% con recurrencia de síntomas); 12,5% pendiente de colecistectomía. Imagen: hepatolitiasis 91,7%; colelitiasis 81,3%; coledocolitiasis 25%.

Conclusiones: El síndrome LPAC es una entidad infradiagnóstica pese a ser una importante causa de morbilidad biliopancreática. Los criterios diagnósticos clínicos y por imagen son fácilmente aplicables para su correcta detección.

42. IDENTIFICACIÓN DE UN INMUNOFENOTIPO DIFERENCIAL EN CÉLULAS INKT Y EN EL PERFIL DE ACTIVACIÓN DE CÉLULAS T EN EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS Y EN LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

E. Caballano-Infantes¹, A. García-García², F. Martín-Reyes, E. del Campo-Herrera¹, A. Cueto-Sánchez¹, I. Medina-Cáliz¹, A. Ortega-Alonso^{2,3}, M. Robles-Díaz^{2,3}, C. Stephens^{1,3}, M.I. Lucena^{1,3,4}, R.J. Andrade^{2,3}, M. García-Cortes^{2,3} y E. García-Fuentes²

¹Departamento de Farmacología y Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Universidad de Málaga, Málaga, España. ²Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Universidad de Málaga, Málaga, España. ³CIBERehd, Madrid, España. ⁴Unidad de Gestión Clínica de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, UICEC-IBIMA, SCReN, Universidad de Málaga, Málaga, España.

El daño hepático idiosincrático inducido por fármacos (DILI) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) son enfermedades hepáticas que pueden compartir mecanismos moleculares implicados en su fisiopatología. Estos mecanismos incluirían cambios en la respuesta inmune, en los cuales estarían implicados diferentes tipos celulares. Debido a esto, pueden existir ciertas dificultades en la diferenciación de ambas patologías y en la correcta identificación de DILI en el primer episodio, siendo necesarias técnicas invasivas para un diagnóstico certero. Debido al papel clave de la activación de células iNKT en el tejido hepático, nos hemos centrado en la caracterización de inmunofenotipos en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en DILI (8) y EHNA (21), mediante citometría de flujo, con el fin de identificar biomarcadores específicos para mejorar el diagnóstico diferencial entre ambas patologías. En esta línea, se detectó un aumento en las células iNKT en pacientes con EHNA en comparación con pacientes DILI o controles sanos (CS) (32). Además, el perfil de activación de las células inmunitarias juega un papel importante en la progresión de la enfermedad hepática. En nuestro estudio, los pacientes con EHNA mostraron un aumento en el subconjunto de células iNKT que expresan marcadores de activación temprana y tardía, expresando una regulación positiva de CD25, CD69 y NKG2D en comparación con pacientes DILI y CS. El porcentaje de células CD69 positivas entre el subconjunto de células iNKT en pacientes con EHNA con alto nivel de fibrosis aumentó en comparación con los pacientes con EHNA de baja fibrosis. Además, observamos un aumento en la expresión de CD69 en células T CD4 + y CD8 + en pacientes con DILI en comparación con los pacientes con EHNA y los CS. Asimismo, encontramos un aumento en las células T HLA-DR + CD8 + en pacientes con EHNA y DILI en comparación con CS. En este trabajo, hemos identificado un inmunofenotipo específico y un perfil de activación de células iNKT y de células T CD4 + y CD8 + en pacientes con EHNA y DILI, que podrían estar involucrados en los mecanismos patológicos de ambas enfermedades hepáticas. En este estudio destacamos el papel clave de CD69 como un biomarcador para monitorear la progresión de la fibrosis en pacientes con EHNA cuando se analiza en el subconjunto de células iNKT. Además, proponemos CD69 como un biomarcador diferencial entre EHNA y DILI cuando se analiza en células T CD4 + y CD8 +.

43. HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA ASOCIADA A LA INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

B. Bartrolí Alabau¹, I. García Amengual¹, M.D. Ramis Estelrich¹, A. Escarda Gelabert¹, M. Vanrell Garau¹, L. Sastre Oliver¹, J. Pons de Ves², V.C. Daza Cajigal² y M.L. Bonet Vidal¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Introducción: La hipertensión portal idiopática (HTPI) es una causa de hipertensión portal no cirrótica que se asocia, entre otras enfermedades, a la inmunodeficiencia común variable (IDCV). Los estudios publicados son muy heterogéneos y actualmente no se conoce bien la prevalencia de su asociación, las características, la severidad y el pronóstico de su evolución.

Objetivos: Describir la prevalencia y características de los pacientes con HTPI de nuestro centro, la prevalencia de HTPI en los pacientes con IDCV y comparar este grupo con los pacientes sin IDCV.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico en el que se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico histológico compatible con HTPI entre enero de 2013 y diciembre de 2020. Se recogieron datos epidemiológicos, clínico-analíticos, ecográficos, endoscópicos, hemodinámicos y marcadores no invasivos de fibrosis (Fibroscan® hepático). El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS v26.

Resultados: Se diagnosticaron 20 pacientes con HTPI. El 45% (n = 9) se asociaron a IDCV, seguido de trastornos hematológicos (n = 7; 35%). La prevalencia de la HTPI en los pacientes con IDCV de nuestro centro fue del 19% (9/47). El 75% de los pacientes con HTPI (n = 15) presentaron como manifestación inicial signos indirectos de hipertensión portal, destacando la plaquetopenia, que fue más grave en los pacientes con IDCV (media de $58,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0,087$), y la esplenomegalia ($p = 0,467$). El 45% de los pacientes con IDCV presentaban alteración del perfil hepático con predominio de colestasis (GGT $161,4 \pm 10,4$, $p = 0,121$; FA $198(141-227)$, $p = 0,025$). El GPVH fue < 10 mmHg en el 75% de los casos, sin diferencias entre grupos. En los pacientes con IDCV el valor medio de Fibroscan® fue superior al de los pacientes sin IDCV ($12,7 \pm 7,2$, $p = 0,092$), cumpliendo criterios de cirrosis hepática 2 pacientes con IDCV y 1 paciente sin IDCV. No se diagnosticó ningún caso de trombosis del eje espleno-porto-mesentérico en los pacientes con IDCV, en cambio se identificó en 4 pacientes sin IDCV. Se detectaron varices esofágicas en 13 casos. Los pacientes con IDCV presentaron una menor incidencia de varices esofágicas (n = 4, $p = 0,028$), siendo todas de pequeño tamaño y sin complicarse en forma de hemorragia digestiva a diferencia de los pacientes sin IDCV que presentaron varices esofágicas grandes (n = 6) y 4 casos de hemorragia digestiva. Durante el seguimiento, la complicación más frecuente en ambos grupos fue la ascitis y la enfermedad hepática progresó a cirrosis en un paciente con IDCV. Un paciente falleció por complicaciones infecciosas secundarias a la IDCV.

Conclusiones: La HTPI es una entidad frecuente en los pacientes con IDCV. Se debe sospechar en todo paciente con IDCV que presente alteración del perfil hepático y/o signos indirectos de hipertensión portal, para establecer el diagnóstico de manera precoz y poder así prevenir y diagnosticar las complicaciones derivadas de la enfermedad hepática.

44. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS

D.E. di Zeo-Sánchez¹, M. Robles-Díaz^{1,2}, I. Martínez-Arranz³, I. Medina-Cáliz¹, A. Ortega-Alonso¹, M. García-Cortes^{1,2}, J. Pinazo-Bandera¹, J. Sanabria Cabrera¹, E. del Campo-Herrera¹, A. Cueto-Sánchez¹, M. Villanueva-Paz¹, I. Álvarez-Álvarez¹,

H. Niu¹, A. Segovia-Zafra¹, Z. Pérez-Valdés¹, R. González Grande⁴, M. Jiménez⁴, M.I. Lucena^{1,2} y R.J. Andrade^{1,2}

¹UGC Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, España. ²Centro de investigación Biomédica en red en el área temática de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³OWL Metabolomics, Derio, Bizkaia, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, IBIMA, Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España.

Introducción: Actualmente el diagnóstico del daño hepático inducido por fármacos (DILI) idiosincrático sigue siendo un reto para la industria farmacéutica y la práctica clínica, debido fundamentalmente, a la ausencia de biomarcadores específicos validados para esta enfermedad. Nuestro objetivo es identificar variables metabólicas con las que diseñar un modelo estadístico óptimo que pueda ayudar a distinguir DILI de otros daños hepáticos de diferente etiología en la práctica clínica.

Métodos: Se utilizaron datos de perfiles metabolómicos séricos (UHPLC-MS) y parámetros clínicos de 26 casos DILI y 34 pacientes con daño hepático agudo (ALI) diferente a DILI para diseñar y optimizar un modelo predictivo de regresión lineal. Utilizando algoritmos genéticos para la optimización del número de variables, se seleccionaron solo aquellas con mayor exactitud en la validación cruzada. La validación se realizó dividiendo la cohorte en dos sub-cohortes, una de entrenamiento con el 60% de las muestras (34 muestras estratificadas por diagnóstico: 19 ALI/15 DILI) y otra de validación con el 40% de las muestras (24 muestras estratificadas por diagnóstico: 14 ALI/10 DILI).

Resultados: Se generó un modelo de regresión lineal incorporando 5 metabolitos diferentes como variables: ALT, leucina, 22:4n-6, 20:3n-9 y PC (O-22:1/0:0). Los coeficientes asociados a cada metabolito en la ecuación de regresión logística fueron: ALT (0,002), leucina (-7,253), 22:4n-6 (0,732), 20:3n-9 (0,504) y PC (O-22:1/0:0) (-1,273). El término β_0 o constante del modelo de regresión lineal tuvo un valor de 2,472. Los coeficientes positivos de ALT, 22:4n-6 y 20:3n-9 indican que un aumento en los niveles de estos compuestos implicaría mayor probabilidad de padecer ALI, mientras que los coeficientes negativos de PC (O-22:1/0:0) y la leucina indican que un aumento en estos compuestos hace aumentar la probabilidad de que el diagnóstico sea DILI. El AUC de la cohorte de entrenamiento y de la cohorte de validaciones fue de 0,84 en ambos casos. Este algoritmo se ha desarrollado para su implementación en una ecuación de probabilidad de regresión lineal en la que B_i son los coeficientes de las variables del modelo y las variables explicativas (X_i) corresponden a las concentraciones de los metabolitos. Ejemplo: probabilidad de DILI = $1 - (e^{B_0 + \sum_i B_i X_i}) / (1 + e^{B_0 + \sum_i B_i X_i})$.

Conclusiones: El perfil metabolómico puede ayudar a distinguir el daño hepático inducido por fármacos del producido por otra etiología. Introduciendo la concentración sérica de 5 metabolitos en una ecuación de regresión lineal fácilmente trasladable a la práctica clínica, se ha podido determinar la probabilidad de que un caso sea DILI o ALI con una AUC de 0,84. No obstante, es necesario refinar el modelo y validar estos resultados en otra cohorte de pacientes para comprobar la robustez del algoritmo y analizar su rendimiento.

Financiación: CIBERehd, ISCIII-FEDER PI18/00901, PI19/00883, UMA18-FEDERJA-193.

45. IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LAS ENFERMEDADES VASCULARES HEPÁTICAS

A. Baiges, E. Cerda, F. Turoy, M. Magaz, P. Olivas, F. Betancourn, V. Pérez-Campuzano, L. Orts, O. Ros-Fargas, P. Vizcarra, M.J. Serrano, À. Falgà, V. Hernández-Gea y J.C. García-Pagán

Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Las enfermedades vasculares hepáticas (EVH) representadas mayoritariamente por la hipertensión portal idiopática (Portosinusoidal vascular disease, PSVD), la trombosis venosa portal no cirrótica (TVP) y el síndrome Budd Chiari (SBC), son un conjunto de enfermedades raras que afectan habitualmente a pacientes jóvenes. Se desconoce si los pacientes con EVH representan una población con mayor riesgo de complicaciones y mayor mortalidad ante la infección por SarsCoV2, por lo que nuestro objetivo es evaluar la prevalencia de infección por SarsCoV2 entre los pacientes con EVH y caracterizar la gravedad de la infección.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional unicéntrico analizando el período marzo 2020-marzo 2021. De nuestra cohorte activa de 312 pacientes con EVH, contactamos con todos ellos por vía telefónica o email preguntando sobre posible infección SarsCoV2 obteniendo respuesta de 292 (94%): 93 pacientes con PSVD, 141 pacientes con TVP, 58 pacientes con SBC. Estos últimos todos ellos compensados o bien con tratamiento médico o con shunt portosistémico (TIPS). La prevalencia de infección SarsCoV2 fue comparada con la de la población general (PG) en su mismo intervalo de edad.

Resultados: En total, 29/292 pacientes tuvieron una infección reconocida por SarsCoV2: 17 con PSVD (18%), 11 con TVP (7,8%), 1 con SBC (1,7%). El diagnóstico se hizo a raíz de presentación de síntomas en 18 pacientes (62%), por contacto de alto riesgo en 8 (28%) y por cribaje hospitalario/laboral en 3 (10%). Los métodos diagnósticos fueron PCR en 15 casos (52%), test de antígenos en 10 (35%), serología en 1 (3%) y clínica compatible en 3 (10%). La media de edad de los pacientes con infección SarsCoV2 y PSVD, TVP y SBC fue de $52,9 \pm 12,6$, $47,1 \pm 15,2$ y 70 años, respectivamente. La prevalencia de SarsCoV2 en pacientes con PSVD entre 30-39; 40-49 y 50-59 años de edad fue del 25%, 21% y del 35% y en pacientes con TVP del 0%, 14% y 18% *v s* 7,5%, 7,5% y 7,7% respectivamente en la PG. Siete pacientes (24%) requirieron ingreso hospitalario, 4 (14%) requirieron oxigenoterapia y solo un paciente (con TE) de los 29 requirió ingreso en UCI y falleció por SarsCoV2, representado el 3,4% de la cohorte (prevalencia similar al 3,6% reportado en PG). No hemos identificado factores basales (descompensación previa, comorbilidad, trombofilia subyacente, tratamiento anticoagulante...) que se correlacionen con el riesgo de infección por SarsCoV2.

Conclusiones: Los pacientes con PSVD (que presentan hepatopatía con hipertensión portal, HTP) de entre 30-60 años presentan una mayor prevalencia de infección SarsCoV2 que la población general. El riesgo también parece mayor en pacientes con TVP (HTP pero no hepatopatía) pero no en el SBC compensado. La mortalidad por SarsCoV2, sin embargo, no parece estar aumentada.

46. EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATO. UTILIDAD DE FIBROSCAN Y BIOMARCADORES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

A. Castiella Eguzkiza^{1,2}, L. López Domínguez³, M.J. Sánchez Iturri^{1,4}, I. Urreta Barallobre⁵, A. de Diego Sola³, M. Vaamonde¹, J. Belzunegui Otano³ y E. Zapata Morcillo¹

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ²Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ³Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España.

⁴Enfermería, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ⁵Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España.

Introducción: El metotrexato (MTX) es la referencia en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Un efecto secundario relati-

vamente raro es la fibrosis hepática y la cirrosis. El diagnóstico de fibrosis hepática se realiza mediante biopsia hepática. Otras pruebas de detección de fibrosis hepática son el APRI y la elastografía (fibroscan (FS)). El objetivo de nuestro estudio era evaluar la fibrosis hepática (HF) en pacientes tratados con MTX (fibroscan y APRI). También queremos evaluar la relación de la fibrosis con respecto a la dosis acumulada de MTX y determinar las diferencias dependiendo del valor de las transaminasas y si el síndrome metabólico está presente o no.

Métodos: Estudio prospectivo de 50 pacientes consecutivos incluidos en el período febrero 2019-enero de 2020. Se incluyeron pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con metotrexato; Se excluyeron los pacientes con enfermedad hepática (hepatitis B, hepatitis C, esteatohepatitis, etc.), consumo de alcohol, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, obesidad -índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m²-, tratamiento concomitante con leflunomida o antirretrovirales. La fibrosis hepática fue evaluada por FS (kPa) y utilizando el APRI score. Definimos FH como una puntuación superior a 7 kPa en FS y superior a 0,7 por APRI. La actividad de AR fue evaluada por la puntuación DAS28.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes (38 mujeres (76%), 12 hombres (24%)); edad (media) fue de 61,8 años (DE 11,7); IMC: media 25,11 (DE 3,2); la puntuación DAS 28: media 2,39 (DE 1,1); duración del tratamiento MTX: media de 85,8 meses (DE 93,3); duración de tratamiento media 13,7 años (DE 8,4). Tres pacientes tenían FH por FS (6%). La dosis acumulada de MTX fue: media 5414,6 (DE 5011); 16 pacientes < 4.000 mg (32%) y 34 pacientes > 4.000 mg (68%). Fibroscan: media 4,8 kPa (DE 2,1), media IQR 0,8 (DE 0,7). En el grupo < 4.000, media FS 4,43 kPa (SD 1,58); grupo > 4.000, media 5,0 (DE 2,32)). La puntuación APRI: media 0,33 (DE 0,16) (< 4.000, media 0,29 (DE 0,89); > 4000, media 0,35 (DE 0,19)); No se encontraron diferencias en la dosis acumulada de MTX con fibrosis determinada por FS (p = 0,637) y puntuación APRI (p = 0,806). No encontramos diferencias significativas en los valores del FS relacionados con la ALT elevada, pero hubo diferencias estadísticas con los valores medios AST elevados (FS-AST, p = 0,02; APRI-AST, p = 0,45). El síndrome metabólico estuvo presente en 4 pacientes; no se encontraron diferencias con los valores FS y APRI.

Conclusiones: El fibroscan y el APRI son útiles para determinar la fibrosis hepática en pacientes con AR en tratamiento con MTX. No se encontró una relación entre la dosis acumulada de MTX y fibrosis hepática determinada por FS o APRI. El valor de AST si parece estar relacionado con los valores de fibrosis hepática determinados por fibroscan y APRI.

47. EL CRIBADO GENÉTICO NEONATAL PARA LA MUTACIÓN PREDOMINANTE DE ENFERMEDAD DE WILSON (EW) EN GRAN CANARIA ES COSTE-EFECTIVO

L. García-Villarreal¹, P. Barber², A. Tugores¹
y B. González López-Valcárcel²

¹Unidad de Investigación CHUIM, Las Palmas de Gran Canaria, España. ²Departamento de Métodos cuantitativos en Economía y gestión, Facultad de Ciencias Económicas, ULPGC, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) se transmite de forma autosómica recesiva por lo que es más frecuente en poblaciones aisladas. El diagnóstico tardío conduce a enfermedad hepática y/o neurológica graves.

Objetivos: Realizar estudio coste-eficacia mediante árbol de Markov del diagnóstico genético infantil en la isla de gran Canaria con la mutación predominante (60% alelos con Leu708Pro).

Métodos: Análisis coste-efectividad. Perspectiva social. Horizonte temporal ciclo de vida (esperanza de vida al nacer: 85 años, a cada edad tomada del INE). Tasas de mortalidad general por edad,

tomadas del INE. Alternativas comparadas: cribado neonatal a todos los nacidos ves práctica actual. Tasa de descuento: 3%. Modelización: árbol de decisión. Ramas: no cribado con práctica habitual vs cribado. Para la rama de no cribado, modelización de 5 en 5 años hasta la edad de 30 años. Cada rama de los que tienen la enfermedad se subdivide en no diagnóstico/diagnóstico a los n años (n = 10, 15, 20, 25, 30). Se supone que a los 30 años la mayoría están diagnosticados por haber presentado síntomas. Los estados de salud son: sano, enf. hepática leve, cirrosis compensada, cirrosis descompensada, enf. neurológica, trasplante, muerte por EW y muerte por otras causas (estados terminales). Para los que padecen la enfermedad hay 204 estados terminales (fallecimiento, o diagnóstico habiendo pasado por distintos estados intermedios hasta los 30 años de edad o el diagnóstico. La edad esperada del diagnóstico es 19 años. Hay 204 nodos finales en el árbol.

Resultados: El coste esperado de un niño que nace con EW si no se hace el cribado, descontado al momento del nacimiento (tasa de descuento 3%) es 159.498 euros. El coste esperado descontado de un niño con EW a lo largo de su vida es de 159.498 euros sin cribado. El coste esperado descontado de un niño con EW a lo largo de su vida es de 59.252 € con cribado. En total para la cohorte de niños nacidos en un año, el coste esperado total con programa de cribado es 60.450 € y sin programa de cribado es de 48.392 €. Por tanto el programa tiene un coste neto incremental de 12.059 € por cohorte de recién nacidos. La efectividad del cribado es de 22 AVACS por cohorte, para una prevalencia de 1/20.000 nacidos con EW (efectividad no descontada). Por tanto, la ratio de coste-efectividad incremental es de 1.768 € por AVAC. Dados los umbrales generalmente aceptados (entre 22.000 y 30.000 euros por AVAC) para la RCEI, el cribado es coste-efectivo. Análisis de sensibilidad: si la prevalencia de EW fuera de 1/55.000 niños recién nacidos, la RCEI sería de 12.166 € (todavía coste-efectivo).

Conclusiones: El cribado genético neonatal para Leu708Pro en Gran Canaria es coste efectivo y estaría indicado su realización en dicha población.

48. MANIFESTACIONES CLÍNICO-ANALÍTICAS, GENÉTICA Y EVOLUCIÓN DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE WILSON (EW) EN UNA POBLACIÓN AISLADA Y GENÉTICAMENTE MUY HOMOGÉNEA

A. Hernández-Ortega¹, L. García-Villarreal², L. Peña-Quintana¹, D. González-Santana¹, A. Monescillo³, I. Quiñones⁴ y A. Tugores²

¹Unidad de Digestivo y Nutrición, Departamento de Pediatría, CHUIMI, Las Palmas de Gran Canaria, España. ²Unidad de Investigación, CHUIMI, Las Palmas de Gran Canaria, España. ³Servicio de Digestivo, CHUIMI, Las Palmas de Gran Canaria, España. ⁴Servicio de digestivo, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Introducción: La EW es una enfermedad del metabolismo del cobre de transmisión autosómica recesiva, con mayor prevalencia en zonas de endogamia elevada, como islas pequeñas. Esto permite analizar una muestra mayor en edad pediátrica a pesar de ser poco frecuente.

Objetivos: Analizar clínica y bioquímica al inicio, la evolución y los tratamientos empleados en población pediátrica en una zona de alta prevalencia de EW.

Métodos: Estudio descriptivo de pacientes con EW diagnosticados en edad pediátrica (< 15 años).

Resultados: Estudiamos 36 niños (22 varones) de 31 familias, de 1972 a 2021. La edad media al diagnóstico (D) fue 9 ± 3,6 años (rango 3 meses-14 años). Se estudió por hipertransaminasemia (HT) en el 48,6% y por historia familiar en el 47,2% de los pacientes (76% de ellos con HT). Al D presentaban síntomas digestivos el 22,2%, neurológicos el 11% y psiquiátricos el 14%, siempre más frecuente

en > 10 años. Dos niños presentaron insuficiencia hepática aguda, uno precisó trasplante. El 8% de los pacientes presentaron ictericia y coluria. El dolor abdominal se observó en todos los pacientes con síntomas digestivos. Se observó retraso del lenguaje en un niño de 4 años, disartria o dislalias en dos con síndrome extrapiramidal y una de 12 años presentó paresia, parestesia y visión borrosa; vimos anillo de Kayser-Fleischer (KF) en 3 niños mayores de 10 años, 2 con clínica neurológica. El cuadro psiquiátrico mayoritario era la alteración de conducta/retraso educativo, todos > 7 años. La ceruloplasmina (< 15mg/dl) y el cobre sérico eran bajos (< 60 ug/dL) en el 100%, y la cupruria elevada (> 100 ug/24h) en el 48,5%. El cobre hepático era > 250 ug/g en 15/23 casos. Se presentó la mutación L708P en 25/36 (70%) (de 23 familias), en homocigosis en el 33,3% (11 familias). El 82,8% iniciaron tratamiento con D-penicilamina y un 13,8% (todos 0-7 años, asintomáticos) inició con acetato de zinc. El 51,7% pasó de D-penicilamina a acetato de zinc por buena evolución y en un caso por intolerancia). Tras seguimiento (26 casos) de $16,99 \pm 12,56$ años permanecieron sintomáticos el 26,9% de los pacientes. De los 4 pacientes con síntomas neurológicos dos continúan presentando síntomas a pesar del tratamiento, uno falleció, otro se perdió. Se objetivó depresión y ansiedad como síntomas psiquiátricos de novo en dos pacientes. El 11,5% presenta cirrosis, 2 de ellos desde el diagnóstico y un tercero de novo tras 20 años de seguimiento.

Conclusiones: La alta sospecha diagnóstica facilita el diagnóstico de EW en edades tempranas en poblaciones aisladas, incluso con HT aislada. La evolución clínica es buena, salvo los casos neurológicos, y la tolerancia a D-penicilamina es alta en población pediátrica. El diagnóstico en nuestra población puede simplificarse con ceruloplasmina y cobre sérico, confirmado con estudio genético, lo que evitaría el coste y el riesgo de la biopsia para los casos pediátricos.

Hepatitis virales “Básica”

49. EVALUACIÓN DEL VALOR DE LOS REGÍMENES BASADOS EN SOFOSBUVIR EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN ESPAÑA

R. Esteban^{1,2}, R. Domínguez-Hernández³ y M.Á. Casado³

¹Unidad de Hígado, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. ²CIBERehd, Instituto Carlos III, Barcelona, España. ³Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España.

Objetivos: Los antivirales de acción directa en el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) han impulsado a definir metas a la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su eliminación en 2030. El objetivo fue evaluar el valor clínico y económico de los regímenes basados en sofosbuvir (regímenes-SOF) en comparación con las terapias previas durante el 2015-2019, en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Métodos: La progresión del VHC se simuló con un modelo de Markov publicado. La población diana fueron los pacientes con hepatitis C crónica tratados con regímenes-SOF entre 2015-2019 (total 85.959). Con regímenes-SOF se trató al 100% de los pacientes (F0-F4) frente al 38% (\geq F2) con terapias previas (peginterferón y ribavirina en terapia doble/triple con telaprevir o boceprevir) según práctica clínica. La distribución por estados de fibrosis y respuestas virológicas sostenidas (RVS) de regímenes-SOF (93-98%) se obtuvieron de datos de vida real. Para las terapias previas, RVS promedio (61%) se extrajo de literatura. La simulación se realizó para toda la vida de los pacientes, aplicándose una tasa de descuento anual (3%) a resultados clínicos (complicaciones hepáticas y

mortalidad evitadas) y de eficiencia (años de vida ajustados por calidad -AVAC- y costes totales diferenciales).

Resultados: En comparación con las terapias previas, regímenes-SOF disminuyen los casos de cirrosis descompensada, hepatocarcinoma y trasplante hepático en 89%, 77% y 84% respectivamente, y su coste asociado en 770 millones de euros, disminuyendo además la mortalidad hepática en 82% (fig.). En términos de eficiencia, con los regímenes-SOF se ganarían 310.765/AVAC y se ahorrarían 274 millones de euros asociados a costes totales.

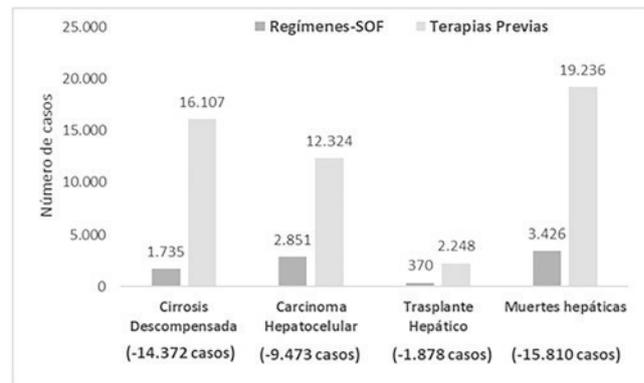


Figura 1. Número de eventos clínicos y reducción de casos entre ambas estrategias para la cohorte total

Conclusiones: Los regímenes-SOF aportan valor a los pacientes con hepatitis C reduciendo la carga de la enfermedad y la mortalidad por causa hepática, y al SNS generando ahorros significativos, contribuyendo además a alcanzar los objetivos de eliminación de la OMS.

50. ESTUDIO DEL EFECTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS D SOBRE LA QUASIESPECIES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN MODELOS DE RATONES MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

B. Pacín^{1,2}, G. Camps³, D. Tabernero^{1,4}, M.F. Cortese^{1,2}, J. Gregori^{1,2}, M. Vila^{1,2}, R. Casillas^{1,2}, S. García^{1,2}, A. Rando¹, J. Quer^{2,4}, R. Esteban^{4,5}, M. Riveiro-Barciela^{4,5}, M. Buti^{4,5}, G. González-Aseguinolaza³ y F. Rodríguez-Frías^{1,4}

¹Unidad de Patología hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ²Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Liver Unit, Vall d’Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d’Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Servicio de Hepatología, Departamento de Medicina interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: La replicación del virus de la hepatitis B (VHB) no activa significativamente la respuesta inmune innata y se ve fuertemente afectada por la coinfección con el virus de la hepatitis D (VHD), que induce una respuesta de interferón tipo I (IFN). El objetivo de este estudio fue analizar, *in vivo*, los efectos de la interacción VHB-VHD sobre la quasiespecie (QS) del VHB y el papel potencial de la respuesta al IFN.

Métodos: Se administraron genomas competentes para la replicación de VHB y VHD utilizando virus adenoasociados (AAV-VHB y

AAV-VHD) a 6 ratones C57BL/6 (WT) y 8 *knock out* para el receptor de IFN alfa (IFNaR KO) (machos de 8 semanas) divididos en dos grupos (n = 3/4): coinfectados con AAV-VHB y AAV con el gen de la luciferasa (VHB_mi) o AAV-VHB y AAV-VHD (VHB_VHD). A los 21 días se obtuvo su ARN intrahepático y se evaluaron en ARN-VHB los cambios de nucleótidos (nt) respecto a las secuencias máster obtenidas del gen X (*HBX*), mediante secuenciación masiva de 2 amplicones: nt 1255-1611 (5' *HBX*) y 1596-1912 (3' *HBX*).

Resultados: Se observaron un total de 22 cambios de nt en ratones WT, 22 (100%) en VHB_VHD vs 16 (72,7%) en VHB_mi. Los ratones IFNaR KO mostraron un total de 39 cambios de nt, 37 (94,9%) en VHB_VHD vs 28 (71,8%) en VHB_mi. La mayoría de estos cambios se acumularon en 5' *HBX*, donde las medias de sus frecuencias fueron generalmente más altas en VHB_VHD que en VHB_mi en ratones WT pero no en IFNaR KO (fig.).

Conclusiones: Los ratones VHB_VHD WT mostraron tasas de cambios de nt más altas que los VHB_mi, indicando que el VHD potenció la variabilidad de la QS del VHB. Esas diferencias se redujeron en los animales IFNaR KO. En la región 3' *HBX* se observó una mayor tendencia a la conservación de la secuencia que en la 5' *HBX*, que podría explicarse por la importancia de preservar las secuencias reguladoras de esa región.

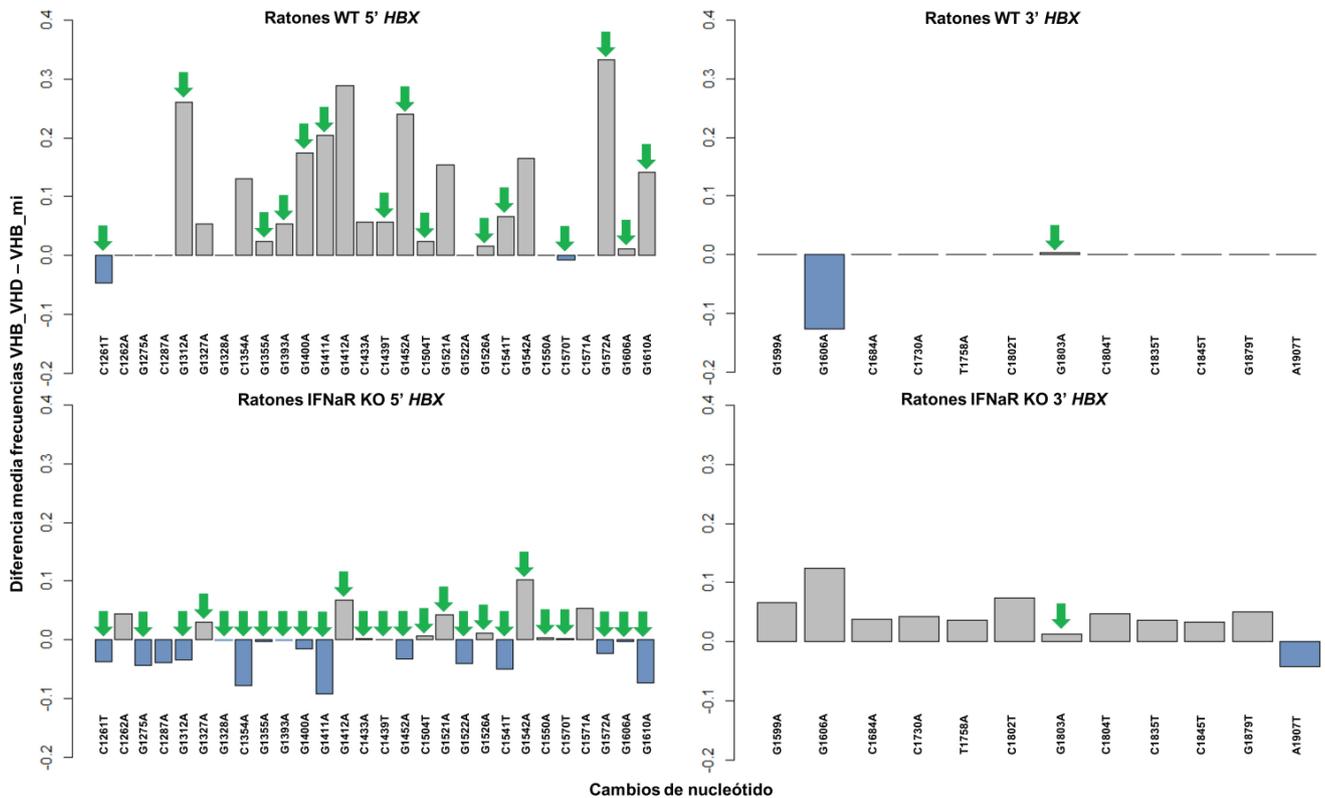
Financiado por Instituto de Salud Carlos III (beca PI18/01436), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

51. FACTORES VIRALES Y DEL HOSPEDADOR EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA

T. Leonel¹, E. García-Pras¹, S. Rodríguez-Tajes¹, M. García-López¹, S. Lens¹, Z. Mariño¹, Y.G. Tessema¹, F. Berby², B. Testoni², F. Rodríguez-Frías³, F. Zoulim², X. Forns¹ y S. Pérez-del-Pulgar¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²INSERM U1052-Cancer Research Center of Lyon (CRCL), University of Lyon, UMR_S1052, Lyon, Francia. ³Servicio de Hepatología, Departamento de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La hepatitis crónica delta es la forma más severa de las hepatitis virales, ya que se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular. El virus de la hepatitis delta (VHD) necesita las proteínas de la envuelta (HBsAg) del virus de la hepatitis B (VHB) para generar partículas infecciosas. Sin embargo, el conocimiento sobre la patobiología de la hepatitis delta es escaso debido, en parte, a las limitaciones de los modelos experimentales y la falta de estudios realizados en tejido hepático de pacientes coinfectados VHB/VHD. El objetivo de este estudio fue investigar los factores virales y del hospedador que contribuyen a la patogénesis de la hepatitis delta.



Diferencias entre las medias de las frecuencias de los cambios de nucleótidos (nt) identificados en los dos amplicones analizados: 5' *HBX* (nucleótidos 1255 – 1611), del que se obtuvieron una mediana de 111467 (rango intercuartil 83999 – 232731) secuencias/muestra y 3' *HBX* (nucleótidos 1596 – 1912), del que se obtuvieron una mediana de 218852 (155171 – 293022) secuencias/muestra.

- **Gráficos superiores:** resultados obtenidos en ratones C57BL/6 (WT). De 22 cambios de nt identificados 16 se detectaron en VHB_mi (monoinfección VHB) y VHB_VHD (coinfección VHB-VHD) (marcados con una flecha verde, el cambio G1606A solo se tuvo en cuenta en 5' *HBX*). En 14 (87,5%) las frecuencias medias fueron VHB_mi < VHB_VHD (columnas en gris) y en 2 (12,5%) VHB_mi > VHB_VHD (columnas en azul).

- **Gráficos inferiores:** resultados obtenidos en ratones *knock out* para el receptor de IFN alfa (IFNaR KO). De 39 cambios de nt identificados 26 se detectaron en VHB_mi y VHB_VHD (marcados con una flecha verde, el cambio G1606A solo se tuvo en cuenta en 5' *HBX*). En 11 (42,3%) las frecuencias medias fueron VHB_mi < VHB_VHD (columnas en gris) y en 15 (57,7%) VHB_mi > VHB_VHD (columnas en azul).

Figura P-50

Métodos: Se incluyeron 37 pacientes anti-VHD positivos en los cuales se determinaron los niveles intrahepáticos y serológicos de diferentes marcadores de replicación del VHB y VHD. Para estudiar la respuesta del hospedador frente al VHD, se analizaron los perfiles de expresión génica en tejido hepático parafinado mediante el sistema nCounter de Nanostring, que permite la detección simultánea de múltiples genes.

Resultados: Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad media de 50 años y el 68% fueron hombres. El 70% de los pacientes tenían cirrosis hepática y el 51% estaban bajo tratamiento antiviral con análogos de nucleós(t)idos (NUCs). Todos los pacientes presentaron niveles detectables de HBsAg (mediana 6.251 IU/ml), siendo el 94% HBeAg negativos. La determinación del ARN-VHD en suero reveló una infección activa (VHD+) en 25 pacientes (68%) mientras que los 12 restantes (32%) tenían ARN-VHD indetectable (VHD-). El porcentaje de pacientes tratados con NUCs fue similar entre los grupos VHD+ y VHD- (48% y 58%, respectivamente). Los niveles de ARN-VHD en suero se correlacionaron con los niveles de HBsAg ($r = 0,54$, $p = 0,010$) y del antígeno relacionado con el core (HBcrAg; $r = 0,52$, $p = 0,014$), pero no con la carga viral del VHB. El ARN-VHB circulante fue detectable solamente en 4 pacientes (16%) VHD+ y en ningún paciente VHD-. No obstante, a nivel intrahepático, el 88% de los pacientes VHD+ presentaron niveles detectables de ARN-VHB frente a un 43% de los pacientes VHD- ($p = 0,038$). Los resultados preliminares de los ensayos de expresión génica (14 VHD+ y 8 VHD-) mostraron una sobreexpresión de genes relacionados con vías proinflamatorias en los pacientes VHD+ (respuesta de interferón, señalización de quimiocinas, apoptosis y estrés oxidativo). Asimismo, dicho perfil transcripcional se asoció con un aumento de la presencia de células inmunes innatas y adaptativas en el hígado de pacientes VHD+.

Conclusiones: Los resultados del estudio sugieren que, en pacientes VHD+, el ARN pregenómico del VHB se traduciría preferencialmente a HBcrAg en lugar de ser empaquetado y retrotranscrito. La infección por el VHD induce una respuesta inflamatoria mediada por quimiocinas que favorecería la progresión de la enfermedad hepática.

52. PATRÓN DIFERENCIAL DE PROTEOLISIS DEL HBSAG INTRACELULAR EN GENOTIPOS DEL VHB Y MUTANTES NATURALES

A.I. Gil^{1,2,3}, A. Madejón^{1,2}, A. López-López^{3,4}, M. Cambor Murube⁴, M. Romero^{1,2}, A. García-Sánchez², A. Oliveira^{1,2}, P. Castillo², J.C. Erdozain², A. Sánchez-Pacheco⁴ y J. García-Samaniego^{1,2}

¹Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), España.

²Servicio de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ³Mirna Biosens, S.L., España. ⁴Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España.

Introducción: Los niveles de secreción de HBsAg se correlacionan con la proteólisis de sus formas larga y media (HBsAg-L y -M, respectivamente) en el retículo endoplasmático y el proteosoma. Los cambios en la eficiencia de este proceso tienen relevancia clínica, porque la persistencia intracelular del HBs puede estar involucrada en procesos oncogénicos.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue analizar los patrones de proteólisis del HBsAg-L intracelular, en ausencia de otras proteínas virales, en diferentes genotipos del VHB (VHB-A, C, D, E, F y H) y en dos mutantes naturales del genotipo VHB-A con deleciones de preS2 cercanamente relacionadas con un mayor riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC).

Métodos: Se clonaron en el vector de expresión eucariota pCMV-HA-N las regiones codificantes completas del HBsAg-L de los genotipos VHB-A, C, D, E, F y H y de dos mutantes de deleción VHB-A-

Del1 y VHB-A-Del2 (4 y 17 aminoácidos, respectivamente), y las construcciones se transfectoron en la línea celular de hepatoma Huh7. A los tres días de la transfección, los patrones del HBsAg se analizaron mediante Western-Blot, midiendo la proporción relativa de cada forma y normalizando los resultados frente a la histona H3 total. Los niveles del HBsAg secretado al medio celular se determinaron mediante el kit Monolisa™ HBsAg ULTRA system.

Resultados: Respecto al patrón de bandas observado mediante Western-Blot, todos los genotipos menos el VHB-C, presentaron las dos variantes alternativas [no-glicosilada (39 kDa) y glicosilada (42 kDa)] del HBsAg-L. La proporción de proteólisis fue del 100% para el genotipo VHB-C, 20% para el VHB-E, 16% para el VHB-F y 6% para el VHB-H. En el genotipo VHB-A y en los mutantes de deleción VHB-A-Del1 y -Del2 se encontraron resultados similares de proteólisis: 49%, 37% y 49%, respectivamente. No se observó degradación en el genotipo VHB-D. Sin embargo, los tamaños de los péptidos producidos fueron diferentes: 10 kDa en el VHB-A, VHB-A-Del1 y -Del2, 17 kDa en el VHB-C y VHB-E, y 23 kDa en el VHB-C. Analizando los niveles de HBsAg liberado en el cultivo celular, se observó que el genotipo VHB-C y el mutante VHB-A-Del2, las dos construcciones con mayor correlación con un mayor riesgo de desarrollo de CHC, presentaron los niveles más bajos de HBsAg liberado (43% y 30%, respectivamente).

Conclusiones: El patrón de proteólisis difiere entre los distintos genotipos ensayados del VHB y se mantiene conservado entre variantes del mismo genotipo. Las muestras que presentan una combinación de los mayores niveles de degradación del HBsAg y menores niveles de secreción al medio celular son el genotipo VHB-C y VHB-A-Del2, las dos variantes más cercanamente relacionadas con CHC.

53. CONSERVACIÓN Y VARIABILIDAD DEL ANTÍGENO DELTA (HDAG) EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA

B. Pacín-Ruiz^{1,2}, M.F. Cortese^{1,2}, J. Gregori², M. Vila^{1,2}, S. García-García^{1,2}, D. Taberero^{1,3}, R. Casillas^{1,2}, A. Rando¹, A. Palom⁴, M. Riveiro-Barciela^{3,4}, F. Rodríguez-Frías^{1,2,3} y M. Buti^{3,4}

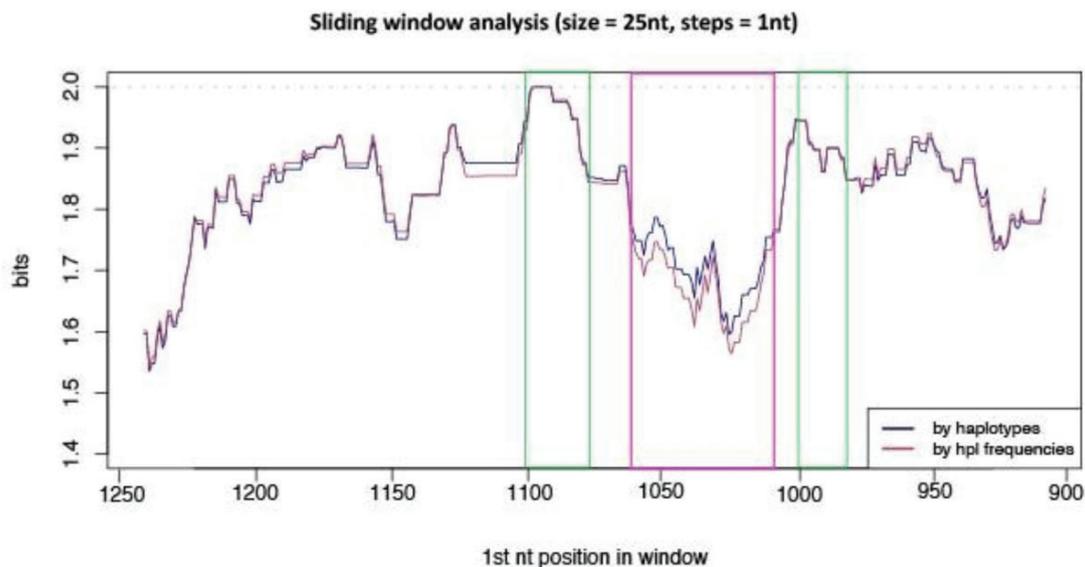
¹Unidad de Bioquímica y Microbiología/Patología Hepática, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

²Enfermedades hepáticas-hepatitis virales, Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Vall d'Hebron Barcelona Hospital campus, Barcelona, España. ³Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁴Servicio de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La coinfección con el virus de la hepatitis delta (VHD) afecta alrededor del 5% de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B, causando hepatitis severa. El VHD codifica para una proteína presente en dos isoformas (S-HDAG y L-HDAG) mediante la edición de un codón de stop canónico. Debido a su alta tasa de mutación el VHD circula en forma de quasiespecies (QS) y mutaciones en el HDAG pueden alterar la respuesta inmune antiviral. El análisis por secuenciación masiva (NGS) de las QS del HDAG permitiría identificar regiones conservadas y mutaciones que puedan afectar la evolución de la hepatopatía.

Métodos: El ARN del VHD se extrajo de dos muestras longitudinales de suero de 10 pacientes con hepatitis crónica delta, y una región del HDAG entre los nucleótidos 910 a 1.270 (aminoácidos 111-215) se analizó por NGS (MiSeq Illumina). La conservación de la QS se analizó calculando el contenido de información. Las sustituciones aminoacídicas se identificaron respecto a la secuencia consenso de su genotipo.

Resultados: Se obtuvo una mediana de 31.384 lecturas por muestra. Al comparar las dos muestras longitudinales no se detectaron diferencias en la conservación de la QS. Se identificaron dos



Sliding window de la conservación de las QS del HDAg. La figura muestra el nivel de conservación de las QS del HDAg como el resultado de la media del contenido de información (bits) de la ventana de 25 nt de longitud con un desplazamiento entre ellos de 1nt a lo largo del alineamiento múltiple de todos los haplotipos (línea azul) y, teniendo en cuenta sus frecuencias relativas (línea roja). Los cuadrantes verdes muestran las regiones altamente conservadas, correspondiendo a los nt 1404-1383 (aa 159-172) y nt 1502-1483 (aa 191-197) del L-HDAg, mientras que el cuadrante rosa muestra una región de alta variabilidad, localizada entre los nt 1480-1423 (aa 171-190).

Figura P-53

regiones altamente conservadas y una de alta variabilidad (fig.). En 5/7 pacientes, 7 cambios aminoacídicos se seleccionaron en el tiempo (K113S,V144I/T,P148R,V149T/A,S159A,T180S,V188M/I) correspondiendo a regiones epitópicas de células T-CD8+.

Conclusiones: Las quasiespecies del VHD en el HDAg se conserva a lo largo del tiempo, sobretodo en el dominio de edición del codón de stop, acorde con su papel esencial. Las otras regiones hiperconservadas sugerirían una posible función en la replicación viral. Los cambios aminoacídicos identificados afectan a epítomos de células T-CD8+, sugiriendo un posible mecanismo de escape inmunológico.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (grant PI17/02233), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

54. LA COMBINACIÓN ENTRE GAPMERS Y/O SIRNA COMO POTENCIAL ESTRATEGIA DE TERAPIA GÉNICA FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B: RESULTADOS PRELIMINARES IN VITRO

M.F. Cortese^{1,2}, S. García-García^{1,2}, B. Pacín^{1,2}, R. Casillas^{1,2}, D. Tabernero^{1,3}, M. Riveiro-Barciela^{3,4}, M. Butj^{3,4} y F. Rodríguez-Frías^{1,3}

¹Unidad de Patología hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Servicio de Hepatología, Departamento de Medicina interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es incurable debido a la persistencia del ADN viral covalentemente cerrado, que permite la expresión de la proteínas virales contribuyendo al desarrollo de hepatocarcinoma. El silenciamiento génico podría ser una valiosa herramienta terapéutica y el gen X (HBX), debido a su localización co-terminal, una excelente diana. A continuación presentamos una estrategia de terapia génica basada en Gampers (GP) antisentido y ARN pequeño de interferencia (siRNA) dirigidos contra regiones hiperconservadas del HBX.

Métodos: La células HepG2-NTCP se trataron con DMSO 2,5% durante mínimo 14 días y seguidamente se infectaron con el VHB (500 equivalentes genómicos múltiples) centrifugando 1 hora (h) a 37 °C e incubando a 37 °C durante la noche. Las células infectadas se trataron con GP (GP1 y GP4 a 50 nM, Qiagen) y/o siRNA (50 nM) a 48h o 5 días posinfección (pi) por transfección con Transit-X2 (Mirus). En cada experimento las células se trataron con un GP control. Tanto células como sobrenadantes se recogieron después de 72h de tratamiento. El ARN pregenómico (ARNp) intracelular ha sido extraído (RNAeasy mini kit, Qiagen) y cuantificado por RT-qPCR (Roche, Lightcycler® 480). El nivel de las proteínas virales HBsAg y HBeAg en el sobrenadante se calculó mediante análisis por quimioluminiscencia (Roche, COBAS® 8000).

Resultados: El tratamiento precoz a 48hpi con el GP1 determinó una inhibición de la expresión viral respecto al GP control de más del 70% tanto por el ARNp, HBeAg y HBsAg (75,5 ± 9,9; 74,7 ± 6,4; 72,4 ± 7,7%, respectivamente). La inhibición con el GP4 fue 7,4 y 13 veces inferior que con GP1 (62 ± 17; 66,1 ± 11,2 y 64,7 ± 12% para ARNp, HBeAg y HBsAg, respectivamente). En caso de tratamiento más tardío (5 dpi) tanto con GP1 como GP4, la inhibición del ARNp fue más limitada (respectivamente 53,5 ± 29% y 58,5 ± 17%). Asimismo, la inhibición de la expresión proteica fue inferior al 48% para los dos GPs. Cabe destacar que la combinación entre los

dos GPs o entre GP y siRNA aumentó la eficiencia de inhibición del ARNpg ($69,1 \pm 16,5\%$; $66,7 \pm 12,2\%$; $63,8 \pm 21\%$ para GP1+GP4; GP1+siRNA; GP4+siRNA, respectivamente) y solo interfirió parcialmente con la expresión de las proteínas virales.

Conclusiones: Los Gappers son unas valiosas moléculas capaces de inhibir la expresión del VHB *in vitro*. La combinación entre GPs o entre GP y siRNA podría mejorar su capacidad inhibitoria cuando el tratamiento ocurre tras establecerse la infección (5pi). Ulteriores experimentos y otros sistemas de vehiculación son necesarios para mejorar la eficiencia de inhibición y crear una estrategia terapéutica efectiva en sistemas de infección *in vivo*.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (grant PI18/01436), cofinanciado por el European Regional Development Fund (ERDF).

55. UNA PROBABILIDAD ELEVADA DE PRESENCIA DE CÉLULAS CD8 REACTIVAS VHB-ESPECÍFICAS TRAS SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON AN PRONOSTICA UNA RÁPIDA DISMINUCIÓN DEL AGHBS EN LA HEPATITIS CRÓNICA B EAG(-)

J. Peña-Asensio^{1,2}, H. Calvo¹, J. Miquel¹, E. Sanz-de Villalobos¹, A. González-Praetorius¹, M. Torralba^{1,3} y J.R. Larrubia^{1,3}

¹Unidad de Hepatología Traslacional, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ³Departamento de Medicina y Especialidades Clínicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

Introducción y objetivos: El restablecimiento de una respuesta celular T citotóxica reactiva (RCTCR) durante el tratamiento de la hepatitis crónica B eAg(-)(HCB eAg(-)) con análogos de nucleós(t)idos (AN) podría conducir a la cura funcional. Desarrollamos un modelo para predecir la RCTCR con variables implicadas en el agotamiento celular y lo evaluamos como regla de parada del tratamiento.

Métodos: En pacientes HCB eAg(-) tratados con AN, analizamos la presencia de RCTCR VHB-específica. Realizamos un modelo de regresión logística (MRL) para predecir la probabilidad de detectar la RCTCR, basado en la edad de los pacientes (duración de la infección), duración del tratamiento con AN y nivel de AgHBs (presión

antigénica). Se interrumpió el tratamiento (subgrupo fibrosis hepática < F3) y se evaluó si hubo un descenso superior al 50% del AgHBs durante el seguimiento (mediana 24 meses), según la probabilidad de detección de RCTCR.

Resultados: En los casos tratados por un periodo largo (> 78 meses) el nivel de AgHBs fue menor, y la detección de la RCTCR frente a VHB-core₁₈₋₂₇ y VHB-pol₄₅₅₋₆₃ y de células secretoras de IFN-γ fueron más frecuentes. No se detectaron células VHB-env₁₈₃₋₉₁. La correlación entre la edad y el nivel de AgHBs fue también negativa. El MRL predijo significativamente la presencia de RCTCR de células VHB-core₁₈₋₂₇, correlacionándose positivamente con la duración del tratamiento y negativamente con la edad, pero no con el nivel de AgHBs. El MRL explicó el 55% de la variabilidad observada. El descenso del AgHBs fue más rápido en los pacientes con probabilidad de RCTCR > 90%, independientemente del nivel basal de AgHBs, aunque la pérdida de AgHBs fue mayor en los casos con AgHBs < 1.000 UI/ml.

Conclusiones: Un tratamiento de larga duración con AN, y un tiempo reducido de exposición al AgHBs más que su nivel, influyen en la presencia de una RCTCR VHB-específica. La alta probabilidad de detección de células tras la retirada de ANs se asocia a una rápida reducción del AgHBs.

56. BÚSQUEDA Y RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON VHC PERDIDOS EN EL SISTEMA (ESTRATEGIA RELINK-C): VALOR SANITARIO Y ECONÓMICO

J. Martínez-Campreciós^{1,2}, R. Domínguez-Hernández³, C. Marcos-Fosch¹, A. Rando-Segura^{4,5}, M. Riveiro-Barciela^{1,6}, F. Rodríguez-Frías^{6,7,8}, M. Ángel Casado³, R. Esteban^{1,6} y M. Buti^{1,6}

¹Unidad de Hígado, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. ²Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, España. ³Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España. ⁴Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. ⁵Departamento de Microbiología, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, España. ⁶CIBERehd, Instituto Carlos III, Barcelona, España. ⁷Departamento de Bioquímica, Laboratorios Clínicos Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España.

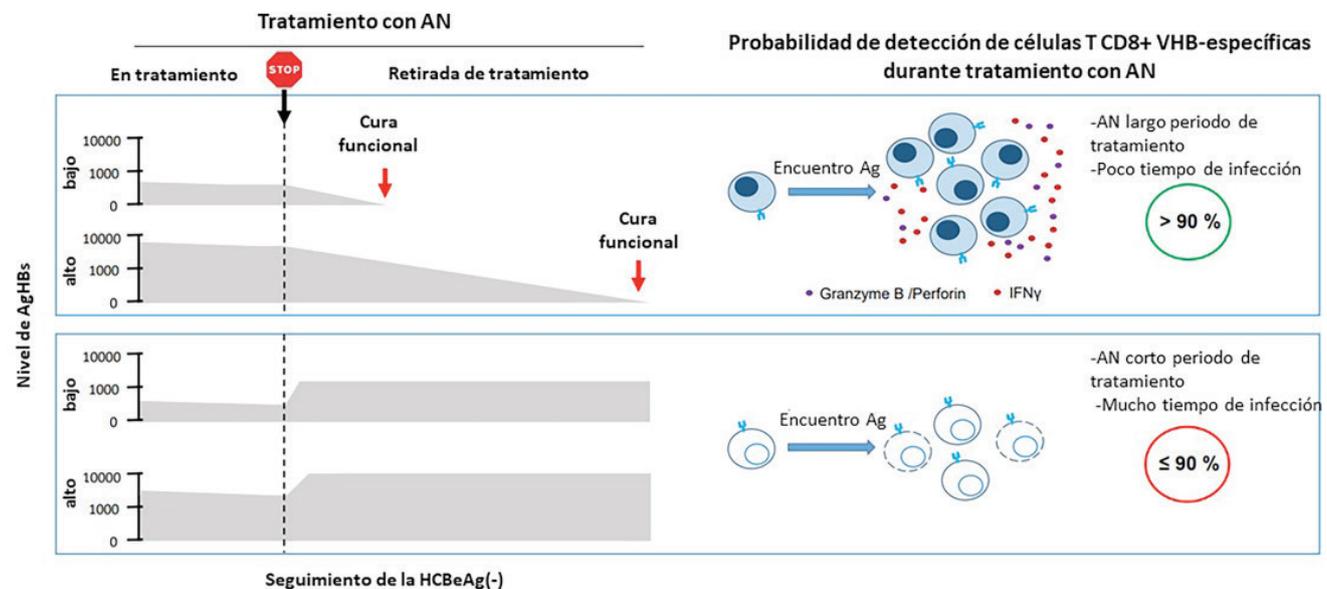


Figura P-55

⁸Unidad de Patología Hepática, Departamento de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La eliminación del virus de la hepatitis C (VHC) requiere un incremento en el diagnóstico y vinculación al cuidado de los sujetos infectados.

Objetivos: Identificar y recuperar pacientes con VHC perdidos en el sistema (estrategia RELINK-C), y realizar una evaluación económica.

Métodos: Se revisaron datos del laboratorio del área de salud norte de Barcelona (450.000 habitantes) para identificar casos ARN-VHC+ en 2019 y se realizó una revisión de historias clínicas para recuperar pacientes no remitidos, perdidos o con infección activa. Se contactó con los pacientes por teléfono para vincularlos al cuidado. En la evaluación económica, se valoró el coste/estrategia y, mediante un modelo Markov, se estimaron los resultados en salud y económicos de por vida de los pacientes candidatos a contactar susceptibles de tratamiento de la estrategia RELINK-C vs no intervención.

Resultados: Sobre un total de 781 casos ARN-VHC+, se identificaron 344 pérdidas en el sistema o casos recuperables, de los cuales 123 eran candidatos a contacto. Los motivos de no contacto fueron: esperanza de vida limitada, enfermedades potencialmente mortales o contraindicación del tratamiento en 80 casos y falta de datos de contacto en 141. Se localizaron 81 pacientes de los 123 candidatos a contactar, 32 de ellos accedieron a consulta médica (25 rechazan visita, 23 ya tratados y 1 fallecido). De estos, 27 pacientes acudieron a visita y 25 iniciaron tratamiento (fig.). La inversión asociada a la estrategia RELINK-C fue 13.877 € (búsqueda y diagnóstico). El modelo basado en 123 pacientes (excluyendo 23 ya tratados, 1 fallecido y 1 curación espontánea) mostró que tratar a 25 pacientes en la estrategia RELINK-C vs no intervención reduce las complicaciones hepáticas entre 22-27% y su coste en 278.534 €, y la mortalidad (-23%).

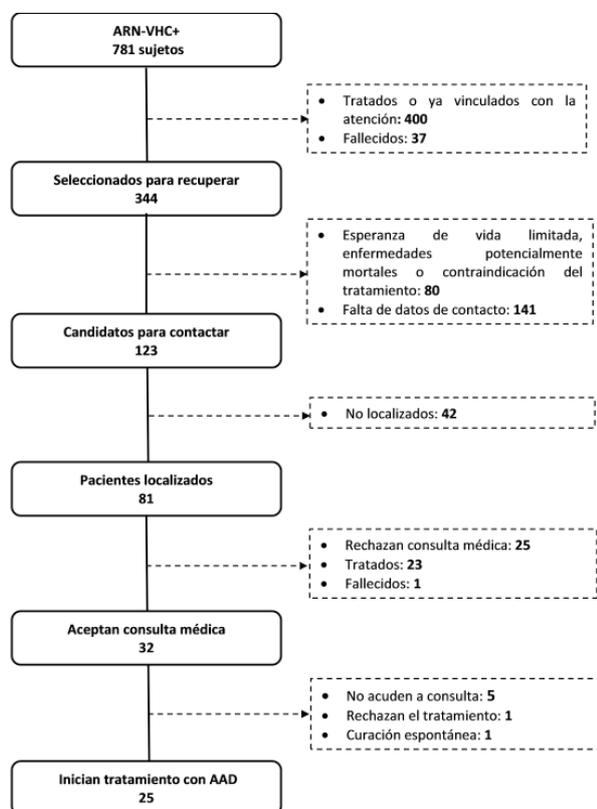


Figura 1. Diagrama de flujo de casos víricos por VHC y su vinculación al cuidado.

Conclusiones: La estrategia RELINK-C permite recuperar y tratar pacientes VHC perdidos en el sistema de manera eficiente contribuyendo a la eliminación de la hepatitis C.

57. IMPACTO EN SALUD PÚBLICA DE PRIMEROS 1.000 PACIENTES CON TEST DESCENTRALIZADO DE HEPATITIS C EN CENTROS DE ATENCIÓN A LAS DROGODEPENDENCIAS COMPARADO CON DIAGNÓSTICO CENTRALIZADO EN POBLACIÓN GENERAL

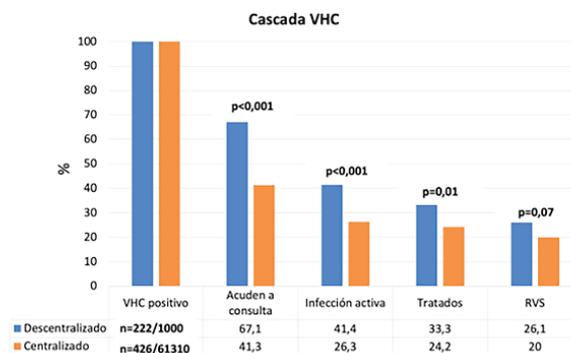
A. Hernández-Pérez¹, D. Morales Arraez¹, F. Benítez-Zafra¹, M.J. Medina-Alonso², L. Goretti Santiago³, V. Pérez-Pérez², F. Gutiérrez-Nicolás⁴, F. Díaz-Flores⁵ y M. Hernández-Guerra^{1,6}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²Centro de Atención a las Drogodependencias ANTAD, España. ³Centro de Atención a las Drogodependencias San Miguel Adicciones, España. ⁴Departamento de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ⁵Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ⁶Instituto Universitario de Tecnologías Biomédicas CIBICAN, Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y Dermatología, Universidad de la Laguna, España.

Introducción: Para lograr los objetivos de la OMS de eliminación del virus de la hepatitis C (VHC) se precisa de estrategias en poblaciones de alta prevalencia, como son los pacientes atendidos en los Centros de Atención a las Drogodependencias (CAD). Se han propuesto circuitos asistenciales con diagnóstico descentralizado mediante el test de gota de sangre seca (TGSS). Nuestro objetivo fue evaluar el impacto en salud pública de un circuito asistencial entre CAD y atención especializada basado en TGSS, y compararlo con el diagnóstico centralizado en población general.

Métodos: Se incluyeron entre 2017-2020 a todos los pacientes que voluntariamente participaron en un circuito asistencial diagnóstico con TGSS y de derivación entre 10 CAD y atención especializada. Se registraron variables epidemiológicas y clínicas. Se comparó la cascada de manejo de VHC con la de pacientes con diagnóstico serológico centralizado en el mismo periodo de tiempo.

Resultados: Durante 2017-2020 se realizó TGSS a un total de 1.000 pacientes (82% hombres, 43 ± 10 años) en los CAD y 61310 serologías en población general (50,2% hombres, 44 ± 18 años). La figura muestra la cascada de manejo de VHC en los positivos (222/1.000 y 426/61.310) de ambos grupos. El 79,3% de los pacientes víricos de CAD tenían una solicitud positiva de VHC previa a participar en el circuito (media 7,2 ± 4,7 años) y 25% eran cirróticos. Los pacientes de los CAD estaban inactivos laboralmente un 89,1%, con historia de uso de drogas por vía parenteral el 92,4%, consumo de alcohol 50% y en tratamiento con metadona un 41,3%.



Conclusiones: Un circuito asistencial entre CAD y especializada basado en TGSS descentralizado, es eficaz al rescatar más del 75% de pacientes infectados diagnosticados previamente sin asistencia.

No obstante, más de un tercio de los pacientes no acuden al especialista ni completan la evaluación, por lo que es necesario evaluar estrategias con mayor grado de descentralización o asistidas por telemedicina.

58. LA INTERCONSULTA ELECTRÓNICA DESDE ATENCIÓN PRIMARIA A ESPECIALIZADA ES MUY EFICAZ PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS C

F.J. Pérez Hernández¹, D.E. Morales Arraez², C. Amaral González², Y. González Méndez², J.A. Ortega Sánchez², R. de la Barreda Heuser², I. Alonso Abreu², L. Ramos López², O. Alarcón Fernández², M. Carrillo Palau² y M. Hernández-Guerra de Aguilar²

¹Unidad de Atención Familiar y Comunitaria de La Laguna-Tenerife Norte, Hospital Universitario de Canarias, Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, España.

Introducción: El mayor número de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) sin evaluación para tratamiento se encuentra bajo la influencia de atención primaria (AP). Se ha propuesto que AP evalúe y trate a estos pacientes para evitar pérdidas en la derivación. Sin embargo, la comunicación entre AP y especializada se establece actualmente mediante interconsultas electrónicas (ICE) sin que se haya evaluado su eficacia. Nuestro objetivo fue analizar el perfil de pacientes derivados desde AP, eficacia y factores predictores de acudir a la cita con el especialista a través de la ICE.

Métodos: Entre febrero-julio 2018 y enero-diciembre 2019, se registró el motivo de las ICE desde AP al Servicio de Aparato Digestivo. Se identificaron del total de ICE las relacionadas con el VHC y se registraron variables demográficas, clínicas y analíticas. Se registró, además, la tasa de derivación al hepatólogo y la cascada de seguimiento. Se consideró presentación tardía si fibrosis \geq F3 por APRI $>$ 1,5, FIB-4 $>$ 3,25, Fibroscan $>$ 9,5 kPa o F3 según Metavir en histología. Se efectuó un análisis de regresión para identificar variables predictoras.

Resultados: Se registraron 8.098 ICE de 6.356 pacientes (mediana 56,5 años, rango 43,5-69,4; 42,3% hombres), de las cuales se excluyeron los fallecimientos (n = 123), ICE incompletas (n = 383) y repetidas (n = 1.236). Del total, 118 (1,9%) fueron ICE de pacientes (mediana 50,8 años, rango 43-56; 74,6% hombres) relacionadas con el VHC realizadas por 89 de 306 (29%) médicos de AP. El 22% fue por anti-VHC positivo diagnosticado $<$ 6 meses (mediana 10 días), mientras que un 78% restante tenía anti-VHC positivo $>$ 6 meses (mediana 9,3 años). Los motivos de consulta fueron 33,1% para recuperar seguimiento, el 25,4% tras solicitud de VHC, el 23,7% por hipertransaminasemia, el 7,6% por síntomas, y el 10,2% por otros motivos. En respuesta a ICE fueron citados con el hepatólogo 105 (89%) pacientes, 13 (11%) no fueron citados por carga viral indetectable o disponer de seguimiento. De los 105 pacientes citados (68,6% con carga viral solicitada, 47,6% con carga viral positiva, y 28,6% con presentación tardía), 86 (81,9%) acudieron a la cita (90% de los vírémicos conocidos de AP). Después de la visita presencial finalmente 65 (75,6%) iniciaron tratamiento. Globalmente, solo el 9,7% de los vírémicos no inicia tratamiento. Se identificó como variable asociada a acudir a la cita el estado de presentación tardía (OR 0,05, IC 0,01-0,28, p $<$ 0,001).

Conclusiones: La ICE es eficaz en la derivación de pacientes con VHC desde AP a especializada sin pérdidas significativas en el seguimiento de los pacientes vírémicos. Sin embargo, la tasa de derivación por VHC desde AP a especializada es muy baja, heterogénea y escasa en nuevos diagnósticos. Con esto y dado que casi un tercio está en riesgo de presentación tardía en el momento de la derivación, urgen estrategias para aumentar el cribado y el diagnóstico desde AP.

59. INFECCIÓN POR VHE EN LA RIOJA ENTRE 2015 Y 2020

N. Alonso Bilbao, A. García Rodríguez, V. Escrich Iturbe, Á. Martínez Herreros, B. Lapeña Muñoz y B. Bernad Cabredo

Hospital San Pedro, Logroño, España.

Introducción: El virus de la hepatitis E (VHE) es una de las principales causas de hepatitis aguda. Se considera un patógeno emergente y se ha observado un incremento del impacto clínico en pacientes con hepatopatía de base, inmunodeprimidos y embarazadas. El objetivo del estudio fue determinar la epidemiología reciente de la hepatitis por VHE en el Hospital San Pedro de Logroño y su área de influencia.

Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de hepatitis E entre 2015 y 2020 en La Rioja. Se recogieron las serologías (Ac IgM/IgG) y la viremia de VHE. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, nacionalidad, inmunosupresión, fuente de contagio, forma de presentación, niveles máximos de AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina e INR, necesidad de tratamiento y efectos adversos.

Resultados: Se incluyeron diecisiete pacientes. Dieciséis pacientes presentaron una hepatitis aguda con serología IgM positiva y tan solo uno de ellos presentó alteración de la coagulación. El RNA VHE se detectó en el 29% de los pacientes. Se trataron con ribavirina cinco pacientes (600 mg/día, 12 semanas). Tres presentaban inmunosupresión y en los otros dos casos el tratamiento se administró por empeoramiento de la función hepática. La evolución de la hepatitis tras el inicio del tratamiento fue favorable. En dos casos fue necesario disminuir la dosis de ribavirina por anemia y en otro caso se objetivó trombopenia leve que no requirió ajuste de dosis. Aportamos el análisis descriptivo de nuestra serie.

Variables cualitativas		Variables cuantitativas	
	Total de la muestra (%)		Valor medio
Sexo (M / H)	♂ 42% / ♀ 58%	Edad	61 años
Inmunosupresión	29 %	AST	1477 UI
Identificación del foco de contagio	35 %	ALT	1909 UI
Nacionalidad española	82 %	GGT	322 UI
Hepatitis aguda grave	5.8 %	FA	161 UI
Necesidad de tratamiento	29 %	Br	5.7 mg/dL
		INR	1.3

Conclusiones: La infección por VHE es cada vez más frecuente en nuestro medio y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las hepatopatías. Aunque es común su presentación como hepatitis aguda, no es habitual la necesidad de tratamiento antiviral. En casos graves o inmunodeprimidos, el tratamiento con ribavirina resulta efectivo, siendo los efectos adversos poco frecuentes. Sin embargo, en algún caso ha sido necesario disminuir la dosis por citopenias.

Hepatitis virales “Clínica”

60. EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL VHC TIENE UN IMPACTO SIGNIFICATIVO EN LOS HÁBITOS DE CONSUMO Y CALIDAD DE VIDA EN LAS PERSONAS QUE SE INYECTAN DROGAS CON PRÁCTICAS DE RIESGO

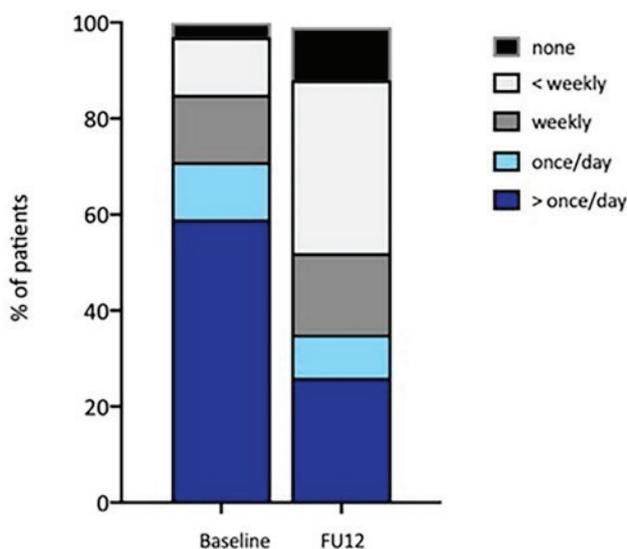
S. Lens¹, A. Miralpeix², M. Gálvez², E. Martró³, N. González⁴, S. Rodríguez-Tajes¹, Z. Mariño¹, V. Saludes⁵, J. Reyes-Urueña⁶, X. Majo⁷, J. Colom⁷ y X. Forn⁷

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España. ³Servicio de Microbiología, Laboratori Clínic Metropolitana Nord, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP), CIBERESP, Badalona, España. ⁴REDAN La Mina, Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar, Barcelona, España. ⁵Servicio de Microbiología, Laboratori Clínic Metropolitana Nord, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP), CIBERESP, Badalona, España. ⁶Centro de Estudios Epidemiológicos sobre las Infecciones de Transmisión Sexual y Sida de Cataluña (CEEISCAT), CIBERESP, Barcelona, España. ⁷Subdirección de Drogodependencias, Agencia de Salud Pública de Cataluña (ASPCAT), Generalitat de Cataluña, Barcelona, España.

Introducción: Las personas que se inyectan drogas (PID) con hepatitis C (VHC) presentan múltiples barreras en el acceso al tratamiento antiviral. Este estudio evalúa el impacto de la implementación de un modelo externalizado de diagnóstico y tratamiento de VHC en las PID que asisten al mayor centro de reducción de daños (CRD) de Barcelona.

Métodos: Cribado VHC, dispensación de terapia antiviral y evaluación de respuesta virológica sostenida (RVS12) en el CRD. Se recogió gota de sangre seca para diferenciar fracaso virológico de reinfección. Se realizaron cuestionarios conductuales y evaluación de la salud (SF-12) antes y después del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron prospectivamente 919 PID. De los 420 (46%) cribados, 234 (58%) presentaban ARN-VHC+. De las 168 (72%) PID que comenzaron el tratamiento, 48% eran extranjeros, 32% sin hogar, 73% desempleados y 62% habían sido encarcelados anteriormente. Además, en los 6 meses previos el 70% se inyectaba diariamente, el 30% había compartido agujas y/o parafernalia y el 37% tuvo relaciones sexuales de riesgo. Por intención de tratar la RVS12 fue del 61%, 6 pacientes presentaron recaída y hubo 42 reinfecciones (el 72% en el momento de RVS12). En el análisis multivariado, ser VIH+ y la inyección diaria se asociaron a un mayor riesgo de reinfección. No obstante, el número de PID sin hogar, las prácticas de riesgo y la frecuencia de inyección disminuyeron significativamente tras el tratamiento. Además, el tratamiento se asoció a una mejoría en el dominio mental y físico (fig.).



Conclusiones: Este circuito centrado en el paciente demuestra que el tratamiento contra el VHC tiene un beneficio significativo más allá de la RVS con reducción de la frecuencia de inyección y

una mejora en la salud global. No obstante, existen barreras intrínsecas a esta población (baja tasa de aceptación del cribado y pérdidas durante el seguimiento) y una alta tasa de reinfección que respaldan el papel de intervenciones específicas adicionales.

61. LOS NIVELES DE ALT Y EL DAÑO HEPÁTICO SE RELACIONA CON LA GRAVEDAD DEL COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

A. Pocrull¹, S. Rodríguez-Tajes^{1,2,3}, I. Olivas¹, G. Soy¹, L. Escudé¹, Z. Mariño^{1,2,3}, S. Lens^{1,2,3}, X. Forn^{1,2,3}

¹Hospital Clínic de Barcelona, España. ²IDIBAPS, España. ³CIBERehd, España.

Introducción: La infección por coronavirus SARS Cov-2 (COVID-19) es una enfermedad sistémica que afecta principalmente el sistema respiratorio, pero puede causar afectación hepática. Se ha sugerido que la elevación de transaminasas podría suponer un factor de peor pronóstico. El objetivo de nuestro estudio fue analizar los patrones de alteración del perfil hepático en diferentes grupos con COVID-19.

Métodos: Analizamos una cohorte de 250 pacientes ingresados por COVID-19 con datos recogidos prospectivamente durante el ingreso hospitalario. La enfermedad fue caracterizada según la gravedad: Ingreso en unidad de críticos (UCI) u oxigenoterapia no invasiva [grave; n = 150] o enfermedad moderada que precisa ingreso (n = 100). Se consideró alteración de perfil hepático (APH) la elevación de transaminasas o bilirrubina total (BiT) > límite de la normalidad (LSN), se definió el daño hepático (DH) como ALT o AST > 3LSN o FA, GGT o BiT > 2LSN.

Resultados: La mediana de edad fue 66 años (rango 22-94) y el 51% eran hombres. Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión (47%) y dislipemia (36%). El 56% de los pacientes recibió inmunomoduladores (IM) siendo tocilizumab el más frecuente (42%), todos se trataron con hidroxiquina y lopinavir/ritonavir. Los pacientes con COVID-19 grave tenían más elevación de ALT que los que tuvieron un COVID-19 moderado (87 vs 53%). Encontramos APH en 224 (90%) y DH en 127 de los (51%) pacientes durante la hospitalización. El patrón de afectación hepática fue hepatocelular en 89 (42%), colestásico en 58 (27%) y mixto en 66 (31%). No se encontraron diferencias en tiempo de hospitalización e ingreso en UCI entre los diferentes patrones. La presencia de APH se asoció con mayor elevación de la ferritina (95 vs 35%), d-dímero (92 vs 36%), proteína C-reactiva (99% vs 69%) y linfopenia (78 vs 50%); [p < 0,05]. El DH fue más frecuente en aquellos pacientes con COVID-19 severo comparado con enfermedad moderada (63% vs 33%) [p < 0,05]. En el 86% de los pacientes el DH se desarrolló después del tratamiento IM. Los individuos con DH tuvieron un ingreso más prolongado (15 vs 9,9 días) y mayor probabilidad de hospitalización en UCI (34 vs 7%; OR 6,74 [IC95% 2,96-15,3]). Analizamos la cinética de ALT durante el ingreso, detectamos que la presencia del pico de ALT precoz (≤ 4 días) [32%] se relacionaba con hospitalización más prolongada (10,2 vs 8,5 días) y con mayor ingreso en UCI (19% vs 2%) aunque sin diferencias en la mortalidad. La persistencia de ALT elevada (58%) también se relacionó con mayor ingreso en UCI comparado con los pacientes que normalizaron o no elevaron este valor (26 vs 14%) [p < 0,05].

Conclusiones: La alteración del perfil hepático y la disfunción hepática se correlaciona con mayor gravedad del COVID-19. La ALT aislada podría ser un buen predictor de la gravedad de la enfermedad sobre todo si ocurre de forma precoz durante el ingreso.

62. DESPISTAJE SUBÓPTIMO DE LA HEPATITIS B Y C EN PACIENTES QUE INICIAN INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA

L. Aceituno¹, J. Bañares¹, L. Ruiz¹, A. Callejo-Pérez², E. Muñoz-Couselo², N. Díaz-Mejía², A. Barreira-Díaz¹,

M.J. Carreras³, A. Farriols³, M. Buti^{1,4}, M. Riveiro-Barciela^{1,4} y C. Ortiz-Velez²

¹Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Servicio de Oncología, Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas, España.

Introducción y objetivos: La inmunoterapia con inhibidores de check-point (CPIs) se ha convertido en un pilar del tratamiento del cáncer avanzado. Los CPIs pueden reactivar el VHB en pacientes con infección crónica. Sin embargo existen pocos datos sobre su posible efecto en pacientes con VHC o infección curada por VHB. No hay evidencia sobre la concienciación de los especialistas del riesgo de prescribir CPIs en pacientes con antecedentes de hepatitis virales.

Métodos: Estudio retrospectivo-prospectivo de todos los sujetos que recibieron inmunoterapia oncológica entre el enero y diciembre 2019 en un hospital Universitario. Retrospectivamente se recogieron datos sobre el despistaje de hepatitis virales previo al inicio de la inmunoterapia, y en los sujetos sin despistaje, se solicitó de forma prospectiva.

Resultados: Un total de 261 sujetos recibieron CPIs: 148 (56,7%) fueron varones, edad media 63 ± 11 años, 96% caucásicos. Los cánceres más frecuentes fueron pulmón (31,4%), melanoma (17,6%), urinario (14,2%), ginecológico (11,9%), gastrointestinal (11,1%), cabeza y cuello (5,4%) y hepatocarcinoma (1,9%). CPIs prescritos: anti-PD1 (56,7%), anti-PD-L1 (24,1%), combo anti-PD1 con anti-CTLA-4 (13,4%), anti-CTLA-4 (1,1%), otros (4,6%). El tiempo entre diagnóstico del tumor e inicio de CPI fue de 18 meses. Solo 12 (4,6%) sujetos tenía enfermedad hepática previa, 3 de ellos en fase de cirrosis. Cuarenta y ocho (18,4%) sujetos ya habían recibido inmunoterapia previamente. En 211 (80,8%) pacientes se solicitó el anti-VHC antes del inicio de la inmunoterapia, el HBsAg en 215 (82,4%) y el anti-HBc en 148 (56,7%), y el despistaje completo (anti-VHC, HBsAg y anti-HBc) en 146 (55,9%). En los restantes casos se completaron prospectivamente las serologías. La prevalencia de anti-VHC fue de 4 (1,7%), HBsAg 3 (1,2%), anti-HBc 37 (16%). Los 4 sujetos anti-VHC+ presentaban ARN VHC indetectable (previamente tratados con antivirales). Los 3 sujetos HBsAg+ y un anti-HBc+ aislado (infección por VIH) recibieron profilaxis con análogos mientras que el resto de sujetos anti-HBc no recibieron profilaxis. La duración media de la inmunoterapia fue de 16 meses. Tras una mediana de seguimiento de 22 meses desde el inicio de los CPIs, no se objetivó ningún caso de reactivación entre los sujetos HBsAg+ y 1 (2,7%) caso entre los sujetos anti-HBc+ sin profilaxis.

Conclusiones: El despistaje de la infección crónica por VHB y VHC previo al inicio de la inmunoterapia es subóptimo, especialmente de los anticuerpos anti-HBc. Éste último fue positivo en el 16% de los pacientes. Se necesitan datos de cohortes más amplios y con mayor seguimiento para conocer el riesgo a largo plazo de reactivación del VHB en sujetos anti-HBc+ tratados con CPIs.

63. SIMPLIFICACIÓN DEL CRIBADO DE HEPATITIS B EN CATALUÑA EN POBLACIÓN MIGRANTE PROCEDENTE DE ÁFRICA OCCIDENTAL: DATOS PRELIMINARES DEL MODELO DE CUIDADO DE HBV-COMSAVA

C.A. Picchio¹, D.K. Nomah², A. Rando-Segura³, S.G. Araujo¹, E. Fernández^{1,4}, S. Rodríguez-Tajes^{5,6}, M. Buti^{7,5}, S. Lens^{5,6}, F. Rodríguez-Frías³, E. Borràs^{8,9}, J. Colom⁸ y J.V. Lazarus¹

¹Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España. ²Center for Epidemiological Studies on HIV/AIDS and STIs in Catalonia

(CEEISCAT), Barcelona, España. ³Unidad de Patología de Hígado, Servicio de Bioquímica y Microbiología, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España. ⁴Unidad de VIH, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁵CIBER Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Instituto Carlos III, Madrid, España. ⁶Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁷Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁸Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España. ⁹CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción: Los migrantes de África occidental residentes en Cataluña generalmente no conocen el estado de su infección por VHB a pesar de tener acceso a los servicios sanitarios. El objetivo de este estudio es realizar un cribado de VHB en sus centros comunitarios, vincular al cuidado las personas infectadas con el fin de evaluar el tratamiento, y vacunar contra el VHB a aquellos que no estén inmunizados.

Métodos: Del 21/11/2020 al 07/03/2021 se cribaron 179 personas en centros comunitarios del área metropolitana de Barcelona. En una primera visita se estudió la presencia del antígeno de superficie (HBsAg) del VHB mediante un test rápido (DETERMINE™ HBsAg 2, Abbott Laboratories) y se colectó una muestra de sangre mediante una tarjeta de separación de plasma (cobas® Plasma Separation Card, Roche Diagnostics) para la posterior determinación de DNA-VHB (límite de detección 6,6 UI/mL) y anti-VHD o anti-HBc en casos HBsAg+/-, respectivamente. En una segunda visita se comunicaron los resultados. Las personas HBsAg+ se derivaron a 2 hospitales, y a las personas HBsAg-/anti-HBc- se les ofreció la primera dosis de la vacuna frente VHB *in situ*.

Resultados: Se disponen de resultados completos de 130 (72,6%) de las 179 personas cribadas y 103 (79,2%) de ellos acudieron a la segunda visita. La prevalencia de infección por VHB fue del 13,8% (n = 18), el DNA-VHB fue detectable en 8 casos y en 0 se detectaron anticuerpos anti-VHD. La prevalencia de infección previa (anti-HBc+) fue del 28,9% (n = 31). De los HBsAg-/anti-HBc-, únicamente 11 (14,5%) reportaron estar vacunados. Se ofreció la primera dosis de la vacuna VHB a 51 personas y 44 (86%) aceptaron.

Tabla 1. Tabla descriptiva de la población cribada por el proyecto HBV-COMSAVA en la zona metropolitana de Barcelona, Nov 2020-Mar 2021.

	N 130 (%)	HBsAg+ n(%)	Anti-HBc+ n(%)
Edad media (SD)	41 (11.5)	41 (11.7)	42 (9.2)
Mujer	62 (47.7)	6 (33.3)	19 (61.3)
Años de residencia en España			
1-5	37 (28.5)	6 (33.3)	11 (35.5)
6-10	17 (13.1)	2 (11.1)	5 (16.1)
11-19	60 (46.1)	8 (44.4)	12 (38.7)
20-25	13 (10.0)	1 (5.6)	3 (9.7)
26+	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
Sin datos	2 (1.5)	1 (5.6)	0 (0)
País de origen			
Ghana	125 (96.1)	17 (94.4)	31 (100)
Camerún	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)
Nigeria	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
Liberia	1 (0.8)	1 (5.6)	0 (0)
Reino Unido	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)
Nivel de educación			
Sin estudios	4 (3.1)	1 (5.6)	2 (6.5)
Primaria	23 (17.7)	4 (22.2)	3 (9.7)
Secundaria	74 (56.9)	10 (55.6)	22 (71.0)
Universidad	15 (11.5)	1 (5.6)	1 (3.2)
Formación profesional	6 (4.6)	0 (0)	2 (6.4)
Máster o doctorado	8 (6.1)	2 (11.1)	1 (3.2)
Intervenciones quirúrgicas de las cuales fuera de España			
39 (30)	8 (44.4)	10 (32.3)	
18 (46.1)	1 (5.6)	4 (12.9)	
Países de realización			
Ghana	15 (83.3)	1 (5.6)	3 (7.8)
Nigeria	1 (5.5)	0 (0)	0 (0)
Rusia	1 (5.5)	0 (0)	0 (0)
Reino Unido	1 (5.5)	0 (0)	0 (0)
Familiar VHB+	12 (9.2)	3 (16.7)	2 (6.5)
Mismo domicilio que el familiar VHB+	6 (50)	3 (0)	1 (3.2)
Viajes a África en el último año o intención de viajar próximamente	65 (50.8)	8 (44.4)	19 (61.3)

Conclusiones: Este modelo comunitario de cuidado logra aumentar el cribado de la infección por VHB, derivar a especialistas los casos positivos y ofrecer la vacuna a una población con alta prevalencia. Estrategias de este tipo contribuyen a lograr el objetivo de eliminación de la hepatitis vírica propuesto por la OMS.

64. EFICACIA DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR (SOF/VEL) EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS: RESULTADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN 6 PAÍSES

M. García Retortillo^{1,2}, S. Milligan³, L. Barrett⁴, E. Teti⁵, H. Wedemeyer^{6,7}, C. Fraser⁸, L. Morano⁹, S. Rodríguez-Tajes¹⁰, S. Acosta-López¹¹, J. O'Loan¹², M. Milella¹³, M. Buti¹⁴, M.F. Guerra Veloz¹⁵, A. Ramji¹⁶, C.M. Fernández-Rodríguez^{17,18}, L. Martins Figueiredo¹⁹, M. Fenech²⁰, E. Jiménez Mutiloa²¹, G. Macedo^{22,23}, I. Maida²⁴, P. Ryan²⁵, F. Campanale²⁶, A. Bascia²⁷, B. Conway²⁸, R. Ranieri²⁹, S. Borgia³⁰, V. de Lédighen³¹, A. Mangia³², M. Mertens³³, K. Vanstraelen³⁴, I. Ntalla³⁵, C. Hernández-Lopez³⁴ y V. di Marco^{36,37}

¹Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España. ²Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, España. ³Trio Health Analytics, California, EEUU. ⁴Infectious Diseases, NSHA/Dalhousie University, Halifax, NS, Canadá. ⁵Infectious Diseases Clinic, Tor Vergata University, Rome, Italia. ⁶Leberstiftungs-GmbH Deutschland, Hannover, Alemania. ⁷Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania. ⁸Cool Aid Community Health Centre, Victoria, BC, Canadá. ⁹Unit of Infectious Diseases, Álvaro Cunqueiro University Hospital, Vigo, España. ¹⁰Liver Unit, Hospital Clínic IDIBAPS, Ciberehd, Barcelona, España. ¹¹Digestive Diseases, Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ¹²Kombi Clinic & Medeco Inala, Brisbane, Australia. ¹³Clinic of Infectious Diseases, University of Bari, Italia. ¹⁴Liver Unit, Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ¹⁵Virgen Macarena University Hospital, Sevilla, España. ¹⁶University of British Columbia, Canadá. ¹⁷Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ¹⁸Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. ¹⁹Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal. ²⁰Qld, Injectors Health Network Ltd, Better Access Medical Clinic, Brisbane, Australia. ²¹Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Tenerife, España. ²²Department of Gastroenterology and Hepatology, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal. ²³Faculty of Medicine, Porto, Portugal. ²⁴Department of Medical, Surgical, and Experimental Sciences; University of Sassari, Italia. ²⁵Infanta Leonor Hospital, Madrid, España. ²⁶Local health department BAT, ASL BAT and Infectious disease Consultant of Detention Center, Trani, Italia. ²⁷Infectious Disease Department Polyclinic "Cittadella della Salute" ASL Lecce and Infectious disease Consultant of San Borgo San Nicola detention center, Lecce, Italia. ²⁸Infectious Diseases, Vancouver Infectious Diseases Centre, Vancouver, Canadá. ²⁹Penitentiary Health Service Region Lombardy, San Paolo Hospital University of Milano, Italia. ³⁰Infectious Diseases, William Osler Health System, Brampton, Ontario, Canadá. ³¹Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Francia. ³²Ircs-Ospedale Casa Sollievo Della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia. ³³Medical Affairs, Gilead Sciences Europe Ltd, Reino Unido. ³⁴Medical Affairs, Gilead Sciences Europe Ltd, Reino Unido. ³⁵Pharmacovigilance and Epidemiology, Gilead Sciences Europe Ltd, Reino Unido. ³⁶Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Health Promotion Sciences Maternal and Infantile Care, Internal Medicine and Medical Specialties, PROMISE, Italia. ³⁷University of Palermo, Italia.

Introducción: La población con hepatitis C (VHC) está cambiando y existe un número creciente de pacientes con VHC y trastornos mentales (TM). Factores como la falta de adherencia, el consumo de drogas por vía intravenosa (IV) o el uso de antipsicóticos, con el consiguiente incremento del riesgo de interacciones farmacológicas (IF), exigen regímenes simplificados de tratamiento para el VHC. Esta cohorte de vida real evalúa la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), un régimen libre de inhibidores de la proteasa, de comprimido único, pangénotípico, panfibrótico y con un perfil de seguridad y de interacciones favorable, en pacientes con VHC y TM.

Métodos: Se incluyeron adultos con VHC y ≥ 1 TM de 29 cohortes de 6 países, sin antecedentes de descompensación ni exposición previa a inhibidores NS5A, que fueron tratados con SOF/VEL sin ribavirina, durante 12 semanas antes de febrero de 2020. Se calculó la tasa de curación del VHC (respuesta virológica sostenida ≥ 12 semanas tras el final del tratamiento, RVS12) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (primer ARN-VHC positivo) al inicio del tratamiento (TT).

Resultados: El análisis incluyó 1.345 pacientes con TM, 64% varones, edad media 51 ± 14 años, 43% con genotipo (GT) 1 y 34% con GT3. El 19% de los pacientes presentaba cirrosis compensada (CC) y el 13% había recibido tratamiento previo (TP). Los trastornos mentales como la esquizofrenia eran los más prevalentes (41%), seguidos de ansiedad (39%), depresión (37%) y el trastorno bipolar (9%), en línea con los patrones de TM descritos previamente en pacientes con VHC. El 32% de los pacientes utilizaba antipsicóticos: quetiapina (43%), aripiprazol (11%), paliperidona (9%), clozapina (7%), desconocido (30%). Se documentó el antecedente de uso de drogas IV en el 50% y consumo activo en el 18%. De los pacientes con dato disponible de TT (n = 913), solo el 9% fue tratado en la semana posterior al diagnóstico y el 27% (245/913), en el primer mes. La RVS12 no pudo evaluarse en 138 pacientes (12%), el 76% por pérdida de seguimiento. La RVS12 global en el resto fue del 98% (1152/1181) y se mantuvo muy elevada entre los diferentes subgrupos con factores tradicionalmente considerados como desfavorables: 97% en pacientes con TP (149/154), 95% en pacientes con CC (218/229), 97% en usuarios de antipsicóticos (373/383), 97% en usuarios de drogas IV activos (181/186), 97% en pacientes con GT3 (363/375), 94% en pacientes con GT3 con fibrosis F3/F4 (126/134), 97% en usuarios de antipsicóticos con GT3 (115/119) y 100% en pacientes con cumplimiento del tratamiento < 90% (16/16).

Conclusiones: SOF/VEL es un tratamiento simple contra el VHC que logra la curación en la mayoría de los pacientes infectados por VHC con trastornos mentales y factores desfavorables asociados, lo que permite la eliminación de la infección en esta población de alta prioridad.

65. ES POSIBLE ELIMINAR EL VHC EN PACIENTES SIN HOGAR: ANÁLISIS AGRUPADO EN VIDA REAL DE PACIENTES SIN HOGAR CON VHC TRATADOS CON SOFOSBUVIR/VELPATASVIR (SOF/VEL) DURANTE 12 SEMANAS

S. Rodríguez-Tajes¹, J. O'Loan², M. García Retortillo³, F. Pérez Hernández⁴, L. Barrett⁵, E. Teti⁶, P. Ryan⁶, C. Fraser⁷, M.F. Guerra Veloz⁸, G. Macedo⁹, L. Morano¹⁰, V. De Lédighen¹¹, M. Fenech¹², A. Martins¹³, I. Ntalla¹⁴, C. Hernández¹⁵, M. Mertens¹⁵, K. Vanstraelen¹⁵ y B. Conway¹⁶

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Ciberehd, Barcelona, España. ²Enfermedades Infecciosas, Universidad NSHA/Dalhousie, Halifax, NS, Canadá. ³Servicio de Patología, Departamento de Digestología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ⁵Clinica de Enfermedades Infecciosas,

Universidad Tor Vergata, Roma, Italia. ⁶Hospital Infanta Leonor, Madrid, España. ⁷Cool Aid Community Health Centre, Victoria, BC, Canadá. ⁸Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ⁹Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Centro Hospitalario S. João, Oporto; Facultad de Medicina, Oporto, Portugal. ¹⁰Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ¹¹Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Francia. ¹²QulHN Ltd. Better Access Medical Clinic, Brisbane, Australia. ¹³Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal. ¹⁴Farmacovigilancia y Epidemiología, Gilead Sciences Europe Ltd. Reino Unido. ¹⁵Departamento de Registro, Gilead Sciences Europe Ltd. Reino Unido. ¹⁶Enfermedades Infecciosas, Centro de Enfermedades Infecciosas de Vancouver, Vancouver, Canadá.

Introducción: La hepatitis C (VHC) afecta de forma desproporcionada a los pacientes sin hogar, que desde siempre han mostrado tasas de curación más bajas. Esto se debe principalmente a fracasos no virológicos, atribuidos a complicaciones, como el consumo activo de drogas intravenosas (IV), los trastornos mentales y la inestabilidad social, que dan lugar a falta de cumplimiento y pérdida de seguimiento (PS). En este análisis de datos de vida real se evalúa la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), un régimen libre de inhibidores de la proteasa, de comprimido único, pangénico, panfibrótico y con un perfil de seguridad y de interacciones favorable, que se toma con o sin alimentos; en una población problemática de pacientes sin hogar infectados por el VHC.

Métodos: En este análisis se incluyeron pacientes adultos sin hogar de 15 cohortes de 6 países tratados con SOF/VEL, sin ribavirina, durante 12 semanas hasta febrero de 2020, sin antecedentes de descompensación ni exposición previa a inhibidores de NS5A. Los criterios de valoración de este análisis fueron la curación del VHC (ARN VHC indetectable \geq 12 semanas después del final del tratamiento, RVS12) y el tiempo hasta el tratamiento (TT), definido como el tiempo desde el diagnóstico más reciente de ARN de VHC y el comienzo del tratamiento con SOF/VEL, cuando se disponía de esta información.

Resultados: En el análisis se incluyeron 153 pacientes sin hogar (89% varones), con una edad media de 45 ± 11 años, 43% con genotipo (GT) 3 y 37% con GT1. El 12% de los pacientes presentaba cirrosis compensada (CC) y el 9% había recibido tratamiento previo. El 63% de los pacientes tenía al menos un trastorno mental y el 27% tomaba antipsicóticos. El 94% de los pacientes eran usuarios de drogas IV y el 64% de ellos eran usuarios activos. No se evaluó la RVS12 en 31 pacientes debido a fracaso no virológico, principalmente por PS en el 74% ($n = 23$). Las tasas de cumplimiento en el resto de los pacientes fueron altas y solo 20 tuvieron un cumplimiento $< 90\%$. La RVS12 fue del 100% (122/122), con independencia de las características basales y de una combinación de varias complicaciones disponibles para el análisis. De los pacientes con datos del TT ($n = 149$), el 18% fue tratado en la semana posterior al diagnóstico y el 53% en el primer mes.

Conclusiones: Se observaron tasas elevadas de RVS con SOF/VEL como opción sencilla y potente para el tratamiento del VHC en una población de personas sin hogar que resulta difícil de implicar en la asistencia y tratamiento. Una estrategia de “testar y tratar”, fácil de aplicar con SOF/VEL, podría mejorar aún más la eficacia del tratamiento del VHC en la población al reducir la tasa de fracaso no virológico por PS y factores relacionados.

66. EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE LA ALTERACIÓN HEPÁTICA POR SARS-COV2

L. Canillas^{1,2}, G. Pagano¹, A. Soriano¹, T. Broquetas^{1,2}, E. Garrido^{1,2}, R. Fernández^{1,2}, J. Romero^{1,2}, A. Viu^{1,2}, G. Díaz^{1,2}, N. Cañete^{1,2}, S. Coll^{1,2}, J.A. Carrión¹, X. Bessa^{1,2}, M. Garcia Retortillo^{1,2} y M. Puigvehí^{1,2}

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²IMM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Se ha reportado alteración de pruebas hepáticas en 22-53% de los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV2, y se ha relacionado con una mayor gravedad de la afectación respiratoria, el uso de fármacos hepatotóxicos y mayor mortalidad. Nuestro objetivo fue evaluar los factores relacionados con la alteración del perfil hepático (A-PHEP) durante la infección por SARS-CoV2, y su evolución posterior.

Métodos: Estudio observacional ambispectivo incluyendo los 600 primeros pacientes consecutivos ingresados por infección por SARS-CoV2 en nuestro centro (marzo 2020). Se realizó: 1) análisis retrospectivo para evaluar factores relacionados con la A-PHEP durante la hospitalización; y 2) evaluación prospectiva para determinar la persistencia de la A-PHEP. La A-PHEP se evaluó utilizando AST, ALT y bilirrubina (Br), según la CTCAE, grado 1-4, y se categorizó en leve (ausente/grado 1) o grave (grado 2-4). Se realizó analítica y elastografía para evaluar la rigidez hepática (ET) y el coeficiente de atenuación (CAP) a los 9 meses del ingreso. Se definió enfermedad por hígado graso metabólico (EHGM) como la presencia de IMC ≥ 30 kg/m², diabetes (DM) y/o ≥ 2 factores de síndrome metabólico junto con CAP ≥ 300 db/m o CAP ≥ 250 db/m con presencia de esteatosis detectada por otra prueba de imagen.

Resultados: Se evaluaron 595 pacientes: edad media 62 años y 361 (61%) hombres, 244 (41%) con hipertensión (HTA), 99 (17%) DM, 115 (42%) IMC ≥ 30 Kg/m² y 22 (5%) consumo de alcohol ≥ 3 UBEs/día. Cinco (1%) presentaban cirrosis. Durante el ingreso, se identificó A-PHEP en 366 (62%) pacientes. Se detectó AcVHC+ en 13 (2%) y AgHBs+ en 5 (1%). En el análisis multivariado [OR (IC95%)], la A-PHEP grave se relacionó con una PaFi < 200 [2,47 (1,18-5,14), $p = 0,016$], y valores mayores de IL-6 [1,63 (1,01-2,62), $p = 0,046$] y ferritina [2,68 (1,64-4,37), $p < 0,001$]. La mortalidad global fue del 10%: 9% y 15% en pacientes con A-PHEP leve/grave, respectivamente ($p = 0,061$). Se realizó seguimiento a 123 pacientes consecutivos: 75 (61%) y 48 (39%) con/sin A-PHEP al ingreso. Se detectó A-PHEP en 9 (12%) y 2 (4%) de los pacientes con/sin A-PHEP al ingreso ($p = ns$), todos ellos grado 1. Se observó HTA, DM e IMC ≥ 30 Kg/m² en 48 (39%), 18 (15%) y 48 (39%) pacientes. Los pacientes con A-PHEP en el seguimiento presentaron valores más altos de ET (5,7 vs 4,4 kPa, $p = 0,001$) y CAP (331 vs 276 db/m, $p = 0,021$), y mayor aumento de IMC (+9,4% vs +5,8%, $p = 0,031$) en comparación con los que presentaron un PHEP normal. Se diagnosticó EHGM en 9 (82%) y 44 (39%) de los pacientes con/sin A-PHEP en el seguimiento ($p = 0,009$). En cambio, se diagnosticó EHGM en 30 (40%) y 23 (48%) de pacientes con/sin A-PHEP durante la hospitalización ($p = ns$).

Conclusiones: La A-PHEP durante el ingreso se relaciona con la gravedad de la infección por SARS-CoV2. Los pacientes con A-PHEP durante el seguimiento tienen una causa subyacente, la mayoría EHGM, independientemente de los hallazgos durante la hospitalización.

67. CRIBADO DE INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

J. Gómez Camarero¹, R.M. Sáiz Chumillas¹, R. Quiñones Castro², L. Alcoba Vega², S. Diez Ruiz², R. Vinuesa Campo¹, N. Gómez Manero³, E. Badia Aranda¹ y F. Jorquera Plaza²

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Burgos, España.

Introducción y objetivos: Las hepatitis virales constituyen un problema de salud global, ocasionando aún gran morbilidad y mor-

talidad. La OMS se ha propuesto como uno de sus objetivos la eliminación de las hepatitis virales para el año 2030. Sin embargo, la llegada de la pandemia COVID-19 en 2020 ha supuesto una ralentización en el diagnóstico y tratamiento de las hepatitis B y C, poniendo en riesgo la consecución de este objetivo. A pesar de ello, el gran número de ingresos hospitalarios derivado de la infección por el SARS-CoV-2 puede constituir una oportunidad para el cribado de hepatitis virales. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el resultado de un programa de cribado de hepatitis B y C en pacientes ingresados con COVID-19.

Métodos: Estudio transversal, realizado en dos hospitales españoles de tercer nivel (Hospital Universitario de Burgos y Complejo Asistencial Universitario de León). A los pacientes hospitalizados con COVID-19 del 1 de marzo al 31 de diciembre de 2020 se les realizó estudio de marcadores de hepatitis B (HBsAg, anti-HBc) y C (anti-VHC, ARN VHC).

Resultados: En el periodo de estudio ingresaron 4513 pacientes con COVID-19: 57,7% fueron varones, la edad mediana fue 74 (0-104) años. Se realizó serología de hepatitis B a 3159 (70%) pacientes; 303 (9,6%) presentaban anti-HBc+ y 11 HBsAg+, lo que estima una prevalencia infección activa por el VHB de 0,35% (IC95% 0,14-0,55). De los 11 pacientes con hepatitis B, solo 4 (0,13%) desconocían el diagnóstico (edad mediana 80 (70-85) años, todos APRI < 0,5). Siete pacientes HBsAg + (63,6%) fueron tratados con corticoides durante el ingreso; de ellos solo uno recibió profilaxis con entecavir (14,2%) y otro (14,2%) presentó una reactivación leve (ADN VHB 69900 UI/ml), por lo que fue tratado posteriormente con entecavir. En cuanto a la infección por el VHC, se determinaron anticuerpos anti-VHC a 3152 (69,8%) pacientes; 24 (0,72%) fueron anti-VHC positivos. De ellos, 13 pacientes habían sido previamente diagnosticados: 10 habían recibido tratamiento y presentaban RVS, 2 consiguieron la curación espontánea y uno no había sido tratado por su avanzada edad. De los 11 pacientes sin diagnóstico previo de infección, 9 tenían ARN VHC indetectable. En total, solo 3 (0,1%; IC95% 0-0,2) pacientes tenían infección activa por el VHC. Sin embargo, ninguno recibió tratamiento (2 mayores de 90 años, 1 falleció por COVID-19).

Conclusiones: El cribado de hepatitis B y C en pacientes ingresados por COVID-19 en nuestro medio parece una herramienta poco útil. La baja prevalencia de infección por VHC tras la generalización del tratamiento antiviral, la dificultad para la aplicación del cribado en el contexto de la pandemia y la alta edad media de nuestra población limitan la detección de potenciales candidatos a tratamiento. El cribado de hepatitis B en esta situación debería dirigirse a prevenir la reactivación del virus debido al tratamiento con fármacos inmunosupresores.

68. EL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS C EN UN SOLO PASO ASOCIADO A LA GENERACIÓN AUTOMÁTICA DE UNA CITA EN CONSULTA ES INSUFICIENTE PARA REDUCIR PÉRDIDAS DE SEGUIMIENTO DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19

F. Benitez-Zafra¹, D. Morales Arraez¹, F. Diaz-Flores², M. Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: El diagnóstico en un solo paso o reflex simplifica el diagnóstico y ha demostrado reducir la tasa de pérdidas de seguimiento de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes infectados permanecen sin tratamiento, por lo que en este estudio, nuestro objetivo fue evaluar la efectividad y factores predictivos del

reflex como estrategia aislada, y asociada a una notificación automática de cita en consulta en aquellos pacientes con ARN positivo, antes y durante la pandemia por COVID-19.

Métodos: Se compararon dos cohortes: a) reflex (jul/2018-oct/2019) y b) reflex+derivación (nov/2019-nov/2020), y se evaluaron las características y la tasa de pacientes que acudieron a consulta y recibieron tratamiento en cada cohorte, identificando factores predictivos incluyendo específicamente el periodo pandemia por COVID-19 (abr-nov/2020). La notificación de la cita a consulta con el hepatólogo consistió en un mensaje de texto automático al teléfono móvil del paciente. La fibrosis hepática se estimó mediante el cálculo del score APRI.

Resultados: Entre jul/2018-nov/2020, se identificaron 268 serologías de VHC positivas. Tras excluir 17 pruebas repetidas y 2 pacientes con < 2 años de edad, se incluyeron 249 pacientes (63,9% hombres, 49,4 ± 16,3 años). El 33,1% (51/154 pacientes) y el 32,6% (31/95) fueron ARN positivo en la cohorte reflex y reflex+derivación, respectivamente (p = 1,000). El 52,4% fueron pruebas solicitadas desde atención primaria, 20,7% desde prisiones y 26,8% por especialidades hospitalarias. 50% de los pacientes con ARN positivo tenían al menos fibrosis significativa (≥ F2), y un 18,3% presentación tardía (≥ F3). Recibieron tratamiento 34 de 51 (66,7%) y 17 de 31 (54,8%) pacientes en la cohorte reflex y reflex+derivación, respectivamente (p = 0,350). Aunque la cohorte reflex+derivación, en comparación con reflex aislada, fue más eficaz al programar la consulta (93,5% frente a 68,6%, p = 0,012) y en un periodo de tiempo menor (44,1 ± 58,5 vs 122,1 ± 134,7 días, p = 0,003), la estrategia combinada fue insuficiente para mantener la asistencia a las consultas con el especialista (58,1% frente a 72,5%, p = 0,227) ni aumentar la tasa de tratamiento (54,8% frente a 66,7%, p = 0,350). El periodo de pandemia por COVID-19 (OR 21,3; p = 0,005), la solicitud de pruebas desde prisión (OR 90,9; p = 0,007) y los antecedentes de consumo de drogas (OR 6,9; p = 0,041) fueron factores predictivos independientes asociados a que los pacientes no acudieran a consulta.

Conclusiones: Añadir al reflex una cita automática de consulta con el especialista sin mediación por parte de atención primaria no mejora la adherencia a consulta ni la tasa de tratamientos. Urge implementar estrategias de evaluación y tratamiento a distancia basadas en telemedicina con centros de atención al drogodependiente, prisiones y especialmente durante la pandemia por COVID-19, para disminuir las presentaciones tardías en el diagnóstico del VHC.

69. TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO HASTA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN POBLACIONES VULNERABLES FRENTE A LA POBLACIÓN GENERAL: ¿TESTAMOS Y TRATAMOS A NUESTROS PACIENTES CON VHC DE LA MISMA FORMA?

N. Cañete¹, M. Khalili², F. Carrat³, L. Barrett⁴, A. Mangia⁵, S. Lardo⁶, A. Ramji⁷, E. Teti⁸, S. Acosta-López⁹, A. Wong¹⁰, S. Rodríguez-Tajes¹¹, C. Fraser¹², E. Jiménez Mutiloa¹³, S. Castro¹⁴, M. Young¹⁵, G. Macedo¹⁶, M. Milella¹⁷, M. Buti¹⁸, M.F. Guerra Veloz¹⁹, L. Martins Figueiredo²⁰, E. Princic²¹, A. Bascià²², C. Brixko²³, V. de Lédighen²⁴, J. Valencia²⁵, B. Conway²⁶, M. Fenech²⁷, M.L. Gutiérrez²⁸, S. Fagioli²⁹, R. Giuliani³⁰, F. Campanale³¹, M. Mertens³², C. Hernández-Lopez³², Iona Ntalla³³, K. Vanstraelen³², V. Calvaruso³⁴

¹Liver Section, Gastroenterology Department, España. Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, España. Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain, España. ²University of California San Francisco, CA, USA - TARGET cohort, España. ³Sorbonne Université, INSERM, IPLESP, APHP, France - ANRS

Hepather cohort, España. ⁴Infectious Diseases, NSHA/Dalhousie University, Halifax, NS, Canada, España. ⁵Ircs-Ospedale Casa Sollievo Della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy, España. ⁶SAN RAFFAELE PISANA IRCCS-ROME, España. ⁷University of British Columbia, Canada, España. ⁸Infectious Diseases Clinic, Tor Vergata University, Rome, Italy, España. ⁹Liver Unit, España. Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, Spain, España. ¹⁰Department of Medicine, University of Saskatchewan, Regina, SK, Canada, España. ¹¹Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS, Ciberehd, Spain, España. ¹²Cool Aid Community Health Centre, Victoria, BC, Canada, España. ¹³Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Spain, España. ¹⁴Galicia South Health Research Institute, España. Vigo, Spain, España. ¹⁵Kombi Clinic & Medeco Inala, Brisbane, Australia, España. ¹⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Centro Hospitalar S, España.João,Porto; Faculty of Medicine, Porto, Portugal, España. ¹⁷Clinic of Infectious Diseases, University of Bari, Italy, España. ¹⁸Liver Unit, Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, España. ¹⁹Virgen Macarena University Hospital, España. Seville Spain, España. ²⁰Hospital Prof Dr Fernando Fonseca, Amadora, Portugal, España. ²¹Department of Medical, Surgical, and Experimental Sciences; University of Sassari, Italy, España. ²²Infectious Disease Department Polyclinic "Cittadella della Salute" ASL Lecce and Infectious disease Consultant of San Borgo San Nicola detention center, Lecce, Italy, España. ²³CHR Citadelle, Dept Gastroenterol & Digest Oncol, Liege, Belgium, España. ²⁴Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, France, España. ²⁵Harm reduction unit, Madrid, Spain, España. ²⁶Infectious Diseases, Vancouver Infectious Diseases Centre, Vancouver, Canada, España. ²⁷Qld, España. Injectors Health Network Ltd, España. Better Access Medical Clinic, España. Brisbane, España. Australia, España. ²⁸Hospital Universitario Fundación Alcorcon, Spain, España. ²⁹Asst Papa Giovanni XXIII, Italy - Lombardia HCV Network, España. ³⁰Penitentiary Infectious Disease Service San Paolo Hospital University of Milano, Italy, España. ³¹Local health department BAT, ASL BAT and Infectious disease Consultant of Detention Center, Trani, Italy, España. ³²Medical Affairs, Gilead Sciences Europe Ltd, España. U, España.K, España. ³³Pharmacovigilance and Epidemiology, Gilead Sciences Europe Ltd, España. U, España.K, España. ³⁴Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Health Promotion Sciences Maternal and Infantile Care, Internal Medicine and Medical Specialities, PROMISE; University of Palermo, Italy, España.

Introducción: El estigma y la escasa vinculación con la asistencia sanitaria, intensificados durante la pandemia de COVID-19, son barreras importantes para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) en pacientes vulnerables, lo que reduce nuestra capacidad para aplicar una estrategia rápida de "Testar y Tratar" (TnT) con un seguimiento mínimo en una cascada simplificada para el paciente; como nos permitirían hacer los tratamientos del VHC disponibles en la actualidad. En este análisis de datos en vida real se evalúa nuestra capacidad para aplicar esta estrategia en las poblaciones general (PG) y vulnerables (PV).

Métodos: En este análisis se incluyeron pacientes infectados por el VHC de 32 cohortes clínicas de 8 países tratados con sofosbuvir/velpatasvir, sin antecedentes de descompensación ni exposición previa a inhibidores de NS5A. Las PV incluían reclusos, pacientes sin hogar y pacientes con trastornos mentales. Se calculó el tiempo hasta el tratamiento (TT), definido como el tiempo desde la determinación más reciente de ARN de VHC hasta el inicio del tratamiento con AAD a partir de los datos disponibles.

Resultados: Se incluyeron 2,449 pacientes en total, 937 de PG (58% varones) y 1,512 (72% varones) de PV (59% con trastornos mentales, 31% sin hogar, 10% reclusos). La edad media [desviación estándar] era de 55 [14] y 50 [14] años en la PG y las PV, respectivamente.

Se detectó genotipo 3 en el 35% y 33%, respectivamente, y cirrosis compensada confirmada en el 20% y 18% de los pacientes de la PG vs la PV. La mediana del TT [MTT, intervalo intercuartílico] fue de 55 días [23-107] en la PG y 60 días [27-132] en las PV. La MTT más larga, de 66 días [32-134], correspondió a los pacientes con trastornos mentales. La MTT fue de 63 días [29-149] en los reclusos y de 27 días [13-71] en las personas sin hogar. Solo el 13% de la PG y el 8% de las PV se trataron el mismo día del diagnóstico, y el 70% de la PG y el 63% de las PV se trataron dentro de los 3 meses siguientes. Solo el 4% de los pacientes con trastornos mentales se trataron el mismo día del diagnóstico. Las tasas de curación fueron elevadas y coincidieron con las descritas previamente.

Conclusiones: La MTT varía entre más de 6 meses y 1 día en los grupos de pacientes con VHC. Este análisis demuestra que es posible un inicio rápido del tratamiento, tanto en la población general como en las vulnerables, lo que respalda la viabilidad de un abordaje TnT en todas las poblaciones. Hay que considerar nuevas estrategias para implicar a los pacientes con trastornos mentales en este modelo asistencial de forma más eficaz.

70. INICIO DIFERIDO DE GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (GLE/PIB) EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL (TR) PROCEDENTE DE DONANTE ARN-VHC+

G. Pagano¹, E. Solà², N. Cañete^{3,4}, T. Broquetas^{1,4}, J.A. Carrión¹, M. Puigvehí^{1,4}, S. Coll^{1,4}, E. Garrido^{1,4}, A. Viu^{1,4}, J. Romero^{1,4}, M.J. Pérez², A. Zapatero³, X. Bessa¹, M. Crespo², M. Garcia Retortillo^{1,4}

¹Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, España. Hospital del Mar, Barcelona, España. ²Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España. ³Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, España. Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁴Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España. ⁵Coordinación de trasplantes, PSMAR, Barcelona, España.

Introducción: La utilización de donantes ARN-VHC+ en receptores seronegativos ha mostrado excelentes resultados cuando los antivirales se inician pre-TR o inmediatamente después. La tolerancia oral y las interacciones farmacológicas en el post-TR pueden limitar esta estrategia.

Objetivo: Analizar la eficacia y seguridad del inicio diferido de GLE/PIB (8 semanas) para tratar la infección aguda por VHC producida en receptores seronegativos con injertos de donantes virémicos.

Métodos: Inclusión prospectiva de receptores anti-C negativos de donantes ARN-VHC+. Se determinó ARN-VHC: pre-TR, los días 3 y 7 post-TR, a l final del tratamiento, a las 12, 24 y 48 semanas post-finalización. El tratamiento debía iniciarse entre la semana 2-4 post-TR. Se registraron los niveles de inmunosupresores según protocolo.

Resultados: Se han incluido 8 TR realizados entre 1/2020 y 9/2020, 7 hombres, mediana de edad de 56 años y mediana de seguimiento de 256 días. Recibieron inmunosupresión con esteroides, tacrolimus y micofenolato (n = 4) o everolimus (n = 4). El ARN-VHC se detectó en todos los pacientes a la semana del TR. Los valores de transaminasas post-TR se elevaron en 7/8 pacientes (87,5%) y alcanzaron el pico máximo entre los 11 y 27 días post-TR (fig. 1). GLE/PIB se inició a los 19 días post-TR (rango: 12-33 días). Los niveles de tacrolimus a las 2 y 4 semanas post-inicio se incrementarían en un 99% y 52%, respectivamente, esto se acompañó de una reducción de dosis del 22% y 13% en esos mismos puntos (fig. 2). Todos los pacientes alcanzaron la semana 12 post-fin de tratamiento y en todos ellos se ha confirmado la RVS.

Figura 1: niveles de transaminasas pre, durante y postratamiento AAD

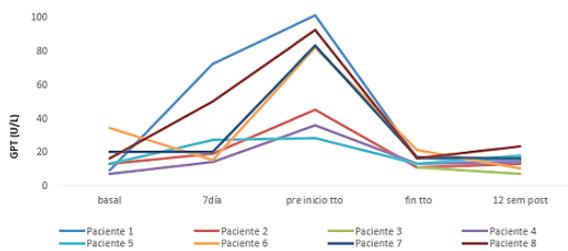
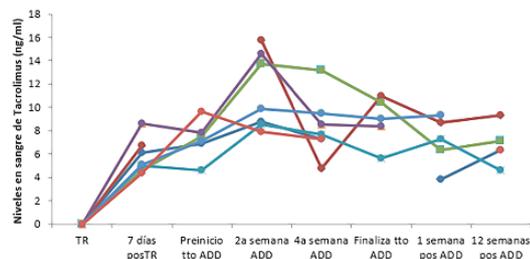


Figura 2: niveles de tacrolimus pre, durante y postratamiento AAD



Conclusiones: El inicio diferido de GLE/PIB para la infección aguda por VHC post-TR con injerto ARN-VHC+ en receptores seronegativos es una estrategia segura y eficaz ya que evita el periodo de mayor riesgo de interacciones farmacológicas. Es preciso realizar monitorización estrecha de los niveles de tacrolimus para un adecuado ajuste de dosis.

71. UTILIDAD DE SOF/VEL COMO TRATAMIENTO PANGENOTÍPICO Y PANFIBRÓTICO DEL VHC EN UNA ESTRATEGIA DE TESTAR Y TRATAR EN PRISIONES: MANEJO ASISTENCIAL EN VIDA REAL EN 6 PAÍSES

E. Jiménez Mutilloa¹, A. Wong², V. di Marco³, F.A. Pérez Hernández⁴, G. Macedo⁵, C. Brixko⁶, R. Ranieri⁷, F. Campanale⁸, A. Bascia⁹, C.M. Fernández Rodríguez¹⁰, V. de Lédinghen¹¹, I. Maida¹², A. Mangia¹³, L. Barrett¹⁴, E. Teti¹⁵, L. Martins Figueiredo¹⁶, L. Morano¹⁷, M. García Retortillo¹⁸, S. Borgia¹⁹, M. Mertens²⁰, C. Hernández Lopez²⁰, I. Ntalla²¹, K. Vanstraelen²⁰ y S. Rosati²²

¹Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España.

²Department of Medicine, University of Saskatchewan, Regina, Canadá. ³Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Health Promotion Sciences Maternal and Infantile Care, Internal Medicine and Medical Specialties, PROMISE; University of Palermo, Italia. ⁴Head of Digestive Disease Department, Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Centro Hospitalar S. João, Porto; Faculty of Medicine, Porto, Portugal.

⁶CHR Citadelle, Department of Gastroenterol & Digest Oncol, Liege, Belgium. ⁷Penitentiary Health Service Region Lombardy, San Paolo Hospital University of Milano, Italia. ⁸Local health department BAT, ASL BAT and Infectious disease Consultant of Detention Center, Trani, Italia. ⁹Infectious Disease Department Polyclinic "Cittadella della Salute" ASL Lecce and Infectious disease Consultant of San Borgo San Nicola detention center, Lecce, Italia. ¹⁰Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ¹¹Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Francia. ¹²Department of Medical, Surgical, and Experimental Sciences; University of Sassari, Italia.

¹³Ircs-Ospedale Casa Sollievo Della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia. ¹⁴Infectious Diseases, NSHA/Dalhousie University, Halifax, NS, Canadá. ¹⁵Infectious Diseases Clinic, Tor Vergata University, Rome, Italia. ¹⁶Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal. ¹⁷Álvaro Cunheiro University Hospital, Vigo,

España. ¹⁸Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España. ¹⁹Infectious Diseases, William Osler Health System, Brampton, Ontario, Canadá. ²⁰Medical Affairs, Gilead Sciences Europe Ltd, Reino Unido. ²¹Pharmacovigilance and Epidemiology, Gilead Sciences Europe Ltd, España. Reino Unido. ²²I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani IRCCS ROME, Italia.

Introducción: La OMS reconoce que una estrategia de "testar y tratar" (TnT) con pautas terapéuticas sencillas es un factor clave que facilita la eliminación de la hepatitis (VHC), en especial en las prisiones. Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) es un régimen libre de inhibidores de la proteasa, de comprimido único, pangenotípico, panfibrótico y con un perfil de seguridad y de interacciones favorable, que se toma con o sin alimentos. Este análisis de datos de vida real evalúa la eficacia de SOF/VEL para el VHC en una estrategia TnT en prisiones.

Métodos: Se incluyeron reclusos adultos con VHC tratados con SOF/VEL, sin ribavirina, durante 12 semanas, de 20 cohortes clínicas de 6 países. Los antecedentes de descompensación y exposición previa a inhibidores NS5A fueron criterios de exclusión. Los criterios de valoración fueron la tasa de curación del VHC (respuesta virológica sostenida ≥ 12 semanas tras el final del tratamiento, RVS12) y el tiempo hasta el tratamiento (TT), definido como el tiempo desde el diagnóstico más reciente de ARN de VHC y el comienzo del tratamiento con SOF/VEL.

Resultados: El análisis incluyó 526 presos (91% varones), edad media 44 ± 9 años, 45% con genotipo (GT) 3 y 43% con GT1. El 15% de los pacientes tenía cirrosis compensada (CC) y el 11% había recibido tratamiento previo. El 22% de los pacientes tenía trastornos mentales, el 12% tomaba antipsicóticos y el 56% había usado drogas intravenosas (IV), el 24% de ellos usuarios activos. Solo el 10% de los pacientes fueron tratados el mismo día del diagnóstico, el 15% en la primera semana, el 31% en el primer mes y el 61% en los 3 primeros meses. El cumplimiento fue $< 90\%$ (número de pastillas) solo en 7 pacientes (1,5%). Se evaluó la RVS12 en 442 pacientes (84%), se documentó fracaso no virológico o fracaso por causa desconocida en 84 pacientes (16%), el 87% por pérdida de seguimiento (PS). La RVS12 fue del 99% (437/442) en total y en pacientes sin cirrosis (359/361) y del 95% (62/65) en pacientes con CC. Las tasas de RVS12 fueron $> 97\%$ en varios subgrupos, 100% (53/53) en usuarios de drogas IV activos, 98% (100/102) en pacientes con ≥ 1 trastorno mental, 100% (52/52) en pacientes que tomaban antipsicóticos, 99% (163/165) y 97% (29/30) en pacientes con GT3 con o sin CC, respectivamente. Los pacientes que empezaron el tratamiento 1 día o una semana tras el diagnóstico mostraron tasas de RVS12 tan altas (98%, $n = 60/61$) como aquellos que lo empezaron en los 6 meses posteriores al diagnóstico (99%, $n = 297/300$).

Conclusiones: SOF/VEL es una sencilla pauta de tratamiento del VHC que consigue altas tasas de curación en prisiones, donde hay pacientes difíciles de tratar. La sencillez de esta pauta brinda la oportunidad de acortar aún más la cascada asistencial, tratar a los reclusos más rápido tras el diagnóstico y reducir potencialmente la tasa de pérdidas en el seguimiento.

72. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

J. Martínez-Campreciós^{1,2}, R. Muñoz-Gómez³, M.C. Londoño^{4,5}, M. Roget⁶, M.Á. Serra⁷, D. Escudero-García⁷, L. Puchades⁷, M. Rodríguez⁸, J.E. Losa-García⁹, M.L. Gutiérrez¹⁰, I. Carmona¹¹, J. García-Samaniego^{5,12}, L. Morano^{13,14}, I. Martín-Granizo¹⁵, M. Montero-Alonso¹⁶, M. Prieto¹⁷, M. Delgado¹⁸, N. Ramos¹⁹, M.A. Azancot¹⁹, M. Riveiro-Barciela^{1,5} y M. Buti^{1,5}

¹Servicio de Hepatología y Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ³Departamento de Gastroenterología, Hospital General Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴Servicio de Hepatología, Hospital Clínic/IDIBAPS, Barcelona, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁶Servicio de Hepatología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España. ⁷Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic Universitario de Valencia, Valencia, España. ⁸Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España. ¹⁰Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España. ¹¹Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ¹²Departamento de Hepatología, Hospital Universitario La Paz/IdiPaz, Madrid, Madrid, España. ¹³Unidad de Enfermedades Infecciosas, Medicina Interna, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ¹⁴RIS (Red Española de Investigación en SIDA), España. ¹⁵Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ¹⁶Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ¹⁷Departamento de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ¹⁸Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España. ¹⁹Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Los antivirales de acción directa (AAD) son altamente efectivos y seguros en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Existen pocos datos de la evolución a largo plazo de la enfermedad renal tras la curación de la hepatitis C con AADs. El objetivo de este estudio es describir la evolución de la función renal, los episodios de descompensación hepática y la mortalidad de una cohorte de pacientes con ERCT que recibieron tratamiento con AADs.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo-prospectivo en el que se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3b-5 y en diálisis que habían participado previamente en el estudio Vie-KinD (Londoño, et al. PLoS ONE. 14(9): e0221567) que evaluó la efectividad y seguridad del tratamiento con OBV/PTV/r ± DSV durante 12-24 semanas para la infección por VHC GT 1 y 4. Para el presente estudio se recogieron datos a largo plazo de función renal, hepática y mortalidad. Los pacientes incluidos tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses.

Resultados: de los 135 pacientes que participaron en el estudio Vie-KinD se consiguieron datos clínicos de seguimiento de 67 (49,6%). Características al inicio del tratamiento con AADs: varones (70%), caucásicos (98,5%), edad media de 59,8 (± 12,1) años, 73% hipertensión, 24% diabetes y 28% dislipemia, 3 coinfección por VIH. Presentaban fibrosis avanzada 37 (55%) siendo cirróticos 24 (36%) de ellos. 31 (46%) habían sido trasplantados de riñón previamente. La media de creatinina y filtrado glomerular (FG) era de 5,8 (± 3) mg/dl y 13 (± 8,7) ml/min/1,73m². 3 (4%) pacientes presentaban ERC estadio 3b, 10 (15%) estadio 4 y 54 (81%) estadio 5. 54 (81%) de los pacientes estaban bajo terapia renal sustitutiva (93% en hemodiálisis). 66 (99%) de 67 alcanzaron RVS. El tiempo medio de seguimiento fue de 48 (± 17,7) meses. Durante este periodo 19 (28%) pacientes fallecieron (cardiovascular n = 5, cáncer no hepático n = 4, causa hepática n = 2, causa renal n = 1, otros n = 7). 4 (6%) pacientes presentaron eventos hepáticos: 2 descompensación y 2 hepatocarcinoma, todos ellos cirróticos y durante el primer año después del tratamiento. Eventos renales: 25 (37%) recibieron un trasplante renal (21 ERC estadio 5; 4 estadio 4; 19 de ellos en diálisis). En los 42 pacientes no trasplantados, no se objetivaron cam-

bios significativos en la media de creatinina y FG antes del tratamiento del VHC con respecto al último seguimiento (5,6 (± 3,3) vs 5,9 (± 3) mg/dl, p = 0,3; 14,6 (± 10,2) vs 15,4 (± 14,6) ml/min/1,73 m², p = 0,7), aunque en 5 (7,4%) pacientes se objetivó mejoría de al menos un estadio de función renal. No se documentó ninguna reinfección por VHC durante el seguimiento.

Conclusiones: Los pacientes con ERC estadio 3b-5 y hepatitis C resuelta presentan una alta mortalidad a largo plazo. El 40% requirieron trasplante renal y en el resto la función renal se estabilizó. Un 6% desarrolló eventos hepáticos. No se observó ningún caso de reinfección.

73. LA CURACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C MEJORA LA FUNCIÓN COGNITIVA DE LOS PACIENTES CON Y SIN CIRROSIS: RESULTADOS DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL

L. Ibáñez Samaniego^{1,2,3}, M. Rapado-Castro^{4,5,6}, L. Cabrero^{2,3}, C. Navarrete¹, S. García-Mulas¹, A. Ahumada¹, L. Márquez¹, M.D. Pérez-Valderas¹, D. Rincón^{1,2,3,6}, R. Bañares^{1,2,3,6} y R. García-Martínez^{2,3,7,6}

¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Instituto de investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. ³CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁵Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, The University of Melbourne & Melbourne Health, Victoria, Australia. ⁶Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ⁷Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción y objetivos: La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha asociado con la presencia de alteraciones neurocognitivas que influyen sobre el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Se desconoce la reversibilidad de estas alteraciones en las distintas fases de la enfermedad. El objetivo fue evaluar la función cognitiva, el funcionamiento y la CVRS en los diferentes estadios de la enfermedad hepática y su evolución tras la erradicación del VHC.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó a pacientes con VHC a los que se realizó una extensa evaluación clínica, bioquímica, cognitiva, de la CVRS (SF-36, CLDQ y CLDQ-VHC), del estado de ánimo (escala HADS) y del funcionamiento (escala FAST) antes de iniciar el tratamiento antiviral y a las 12 y 48 semanas de completarlo. Se analizaron los resultados en función de la presencia de cirrosis. Las variables relacionadas con la presencia basal o persistente de deterioro cognitivo y los cambios observados en la función cognitiva tras la erradicación viral se analizaron mediante modelos multivariantes de regresión logística y lineal.

Resultados: Se incluyeron 136 pacientes (45 con cirrosis, 12% descompensados). Un paciente cirrótico no alcanzó RVS y se excluyó del análisis. El 23% de los pacientes incluidos (16% de los pacientes sin cirrosis y 37% de los cirróticos) presentaron deterioro cognitivo basal cuya presencia se relacionó con la hipertensión arterial (OR 3,5, IC95% 1,1-11,4), con haber presentado encefalopatía hepática previamente (OR 13,8, IC95% 1,7-273), con la puntuación HADS-ansiedad (OR 1,2, IC95% 1,1-1,4) y con los años de educación (OR 0,8, IC95 0,7-0,9). La erradicación del VHC se asoció con una mejoría del rendimiento cognitivo global y con una disminución del deterioro cognitivo al 27% en pacientes cirróticos y al 7% en pacientes no cirróticos. El beneficio fue mayor en los pacientes con deterioro cognitivo basal (B = 3,6, IC95% 1,5-5,6) y

en los de edad más avanzada ($B = 0,1$ IC95% 0,03-0,2). El deterioro cognitivo persistente se asoció con un mayor riesgo cardiovascular, con la cirrosis, con un bajo nivel educativo y con una mayor puntuación en las escalas de ansiedad y depresión. Así mismo la erradicación del VHC mejoró la ansiedad, el funcionamiento y la CVRS de los pacientes sin cirrosis y la depresión y la CVRS de los pacientes cirróticos.

Conclusiones: La infección por el VHC se asocia con un deterioro de la función cognitiva en una proporción importante de los pacientes infectados que es tanto mayor cuanto más avanzada sea la enfermedad hepática. La erradicación del VHC se asocia a una mejoría del rendimiento cognitivo tanto en pacientes con cirrosis como sin cirrosis, especialmente en los pacientes que basalmente presentaban deterioro cognitivo leve. La identificación y tratamiento precoz de pacientes VHC mediante programas de cribado puede contribuir a una mejoría de la función cognitiva y de la calidad de vida.

74. HACIA UN HOSPITAL LIBRE DE HEPATITIS C: RESULTADOS DE UN AÑO DE CRIBADO DEL HEPATITIS C EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

J. Llaneras Artigues¹, A. Barreira-Díaz², A. Rando-Segura³, J. Bañares Sánchez², B. Meza Ramos¹, L. Ruiz-Ortega², J.R.M. Soares⁴, A. Monforte Pallares⁵, O. Orozco Gálvez¹, M. Riveiro-Barciela^{2,6}, F. Velasquez Orozco³, F. Rodríguez-Frías^{3,6}, M. Arranz Betegón¹, R. Esteban Mur^{2,6} y M. Buti Ferret^{1,6}

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ³Servicio de Microbiología y Bioquímica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁵Servicio de Medicina Interna-Infeciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

Introducción: La prevalencia de anti-VHC en España es de aproximadamente el 0,8% y ARN-VHC+ el 0,22%. Con el objetivo de incrementar la detección de pacientes y preservar el hospital libre de hepatitis C, se inició un programa de cribado en el servicio de urgencias, con posterior vinculación de los casos ARN-VHC+ al servicio de hepatología.

Métodos: Estudio prospectivo, unicéntrico realizado en urgencias de un hospital universitario (Estudio FOCUS-A hospital free of hepatitis C). A todos los sujetos > 16 años que acudieron a urgencias y requirieron una flebotomía se realizó cribado de anti-VHC y test reflejo de ARN-VHC y cálculo del FIB-4 si anti-VHC+.

Resultados: Entre febrero/20 y marzo/21 se cribaron un total de 8,268 sujetos: 49% hombres, edad 76 años. Se detectó anti-VHC en 331 (4%) y ARN-VHC en 57 (0,7%). Factores de riesgo asociado al anti-VHC: 34 (10%) coinfección por VIH, 50 (15%) usuarios de drogas por vía parenteral, 75 (23%) consumo de alcohol y 118 (36%) diagnosticados de trastorno psiquiátrico, principalmente por abuso de sustancias (53%) y/o síndrome ansioso-depresivo (38%). El 45% (N = 122) de los anti-VHC+ y el 26% (n = 15) ARN-VHC+ desconocían la infección por VHC. Entre éstos, 9 (60%) tenían ≥ 1 determinación de ARN-VHC+ pero no habían sido derivados al especialista. El FIB-4 fue significativamente mayor en los virémicos, con el 53% sugestivo de cirrosis (FIB-4 > 3,25). Todos los ARN-VHC+ fueron evaluados por un hepatólogo. 23 (40%) candidatos a tratamiento, del resto, 6 fallecieron, 18 tenían corta esperanza de vida o deterioro cognitivo y 10 pérdida de seguimiento.

De los 23 candidatos, han iniciado tratamiento 13 y 10 han alcanzado ya SVR.

Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes anti-VHC positivos (N=331)

	Anti-HCV positivos (N=331)	HCV RNA indetectable (N=274)	HCV RNA detectable (N=57)	p*
Hombres, n (%)	162 (49%)	135 (49%)	27 (47%)	0,8
Edad (años), Md (IQR)	76 (57-86)	74 (57-86)	83 (58-88)	0,3
UDVP, n (%)	50 (15%)	37 (14%)	13 (23%)	0,1
Coinfección VIH, n (%)	34 (10%)	28 (10%)	6 (11%)	0,9
Trastorno psiquiátrico, n (%)	118 (36%)	98 (36%)	20 (35%)	0,9
Desconocimiento VHC por el paciente, n (%)	137 (41%)	122 (45%)	15 (26%)	<0,05
Pacientes previamente tratados, n (%)	96 (29%)	92 (34%)	4 (7%)	<0,05
ALT (U/L), Md (IQR)	18 (12-31)	16 (12-28)	28 (18-60)	<0,05
APRI, Md (IQR)	0,4 (0,25-0,71)	0,38 (0,24-0,6)	0,82 (0,42-1,86)	<0,05
FIB-4, Md (IQR)	2,35 (1,49-3,64)	2,27 (1,42-3,2)	3,52 (2,05-6,5)	<0,05
Diagnóstico tardío (FIB-4 >3,25), n (%)	95 (29%)	65 (24%)	30 (53%)	<0,05

* comparación entre pacientes con ARN-VHC detectable y no detectable

Conclusiones: La prevalencia de hepatitis crónica C entre los adultos que acuden a urgencias es casi cuatro veces mayor que en atención primaria. Más de la mitad de los pacientes con viremia presentaron fibrosis avanzada. El cribado en urgencias permite vincular y tratar un elevado número de pacientes.

75. ESTUDIO DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA PERDIDOS EN EL ÁREA SANITARIA DE PONTEVEDRA E O SALNÉS: IDENTIFICACIÓN Y RECUPERACIÓN

P. Parada Vázquez^{1,2}, S. Pérez Cachafeiro^{2,3}, J.A. Ferrero Martínez⁴, B. Castiñeira Domínguez¹, M.J. Rodríguez Otero^{1,2}, J.M. Mera Calviño^{1,2}, I.M. Pérez Medrano^{1,2}, Y. Falagan Cachafeiro^{1,2}, R. Souto Rodríguez^{1,2} y J. Turnes Vázquez^{1,2}

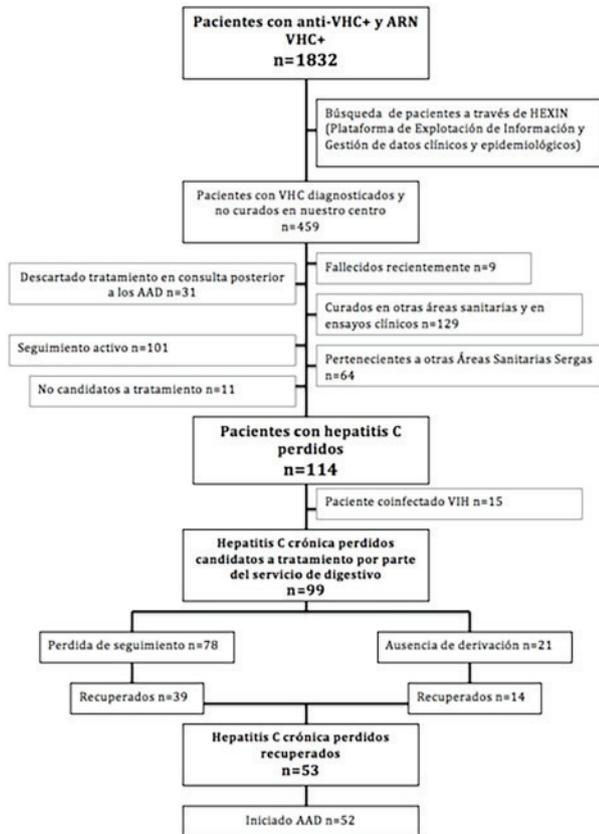
¹Complejo Hospitalario de Pontevedra, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), España. ³CS de Atención Primaria de Cambados, Área Sanitaria Pontevedra e O Salnés, España. ⁴Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: En la actualidad existe un número considerable de pacientes que tras ser diagnosticados de hepatitis C no se han curado por diversas razones. De cara al objetivo de erradicar la enfermedad es importante identificar a estos pacientes, estudiar los motivos de no curación y recuperarlos para ofrecerles tratamiento.

Métodos: Se realizó una búsqueda por medio de la plataforma de inteligencia artificial HEXIN del SERGAS (Servicio Gallego de Salud) para identificar los casos de hepatitis C crónica diagnosticada que no fueron curados en nuestra área sanitaria entre 2007-2019. Se contactó con los pacientes identificados para evaluar su grado de daño hepático y ofrecerles un tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). Durante la visita médica se realizó una encuesta para conocer los motivos de no tratamiento y pérdida de seguimiento.

Resultados: Un total de 114 pacientes fueron identificados catalogándose como pacientes con hepatitis C crónica perdidos. Un 13,1% (n = 15) presentaba coinfección por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) siendo derivados al Servicio de Infecciosas. El resto de pacientes (n = 99) se consideraron recuperables de cara a ofrecerles tratamiento. Se logró recuperar a 53 pacientes, revaluándolos en la consulta de Digestivo, presentando un 24,5% datos de cirrosis (Fibroscan®), iniciándose tratamiento en 52 de ellos. Por último, en la encuesta realizada se señalaron como principales motivos el miedo a los efectos adversos (30,2%) y la imposibilidad de desplazarse al centro hospitalario (20,7%).

Conclusiones: La identificación y recuperación de pacientes con hepatitis C crónica perdidos a través de plataformas de inteligencia artificial es una medida efectiva de cara a erradicar el Virus de la Hepatitis C (VHC). Además, conocer las características de estos pacientes y los motivos de no tratamiento y pérdida de seguimiento nos permitirá optimizar los programas de eliminación de la hepatitis C.



76. EN LOS PACIENTES HBEAG NEGATIVO CON HCB, LOS NIVELES DE ARN-VHB PLASMÁTICOS ESTÁN MÁS ELEVADOS Y SE RELACIONAN CON EL CCCDNA A DIFERENCIA DE LOS PORTADORES INACTIVOS

A. Palom¹, M. Riveiro-Barciela^{1,2}, S. Pérez del Pulgar^{2,3}, L. Roade^{1,2}, D. Taberner^{2,4}, A. Kuchta³, T. Leonel³, E. García-Pras³, M. García-López³, A. Rando-Segura⁴, F. Rodríguez-Frías^{2,4}, R. Esteban^{1,2} y M. Buti^{1,2}

¹Unidad de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³Laboratorio de Hepatitis Virales, Hospital Clinic IDIBAPS, Barcelona, España. ⁴Laboratorio de Bioquímica y Microbiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: El ARN-VHB es un nuevo marcador plasmático del VHB. En sujetos HBeAg positivo se correlaciona con la actividad transcripcional del cccADN. Sin embargo, en los sujetos HBeAg negativo la transcripción del cccADN está disminuida, por lo que existen menos datos del papel de ARN-VHB sérico. Nuestro objetivo fue valorar la correlación entre el ARN-VHB determinado por una técnica estandarizada y la actividad de transcripcional del cccADN en pacientes HBeAg negativo tanto con infección crónica (ICs) como con hepatitis crónica B (HCB).

Métodos: Estudio colaborativo que incluyó pacientes 74 HBeAg negativo, 22 Hepatitis Crónica B (HCB) y 52 infección crónica (ICs), todos con niveles de ADN-VHB > 2.000 UI/mL ± niveles elevados de ALT a los que se realizó biopsia hepática. Semestralmente se determinó ARN-VHB en plasma mediante una técnica estandarizada totalmente automatizada (Cobas® HBV RNA test Roche; LIQ 10 IU/mL, LID 6,6 IU/mL) así como otros biomarcadores del VHB (qHBsAg, HBcrAg). En un subgrupo (N = 22) se realizó cuantificación en hígado fresco de los marcadores intrahepáticos.

Resultados: Se incluyeron 74 sujetos HBeAg negativos naïve: 38 (51,5%) varones, edad 47 ± 14 años, 58% caucásicos, 30% africanos. El ARN-VHB se detectó en 63 sujetos. El 100% de las HCB tenían ARN-VHB detectable vs 72% de los ICs ($p = 0,01$), siendo los niveles medios más elevados en las HCB ($2,3$ vs $0,8$ logUI/mL, $p < 0,001$). En global, los sujetos con HCB presentaban niveles más elevados de elastografía hepática, ALT y biomarcadores (ADN-VHB, qHBsAg, HBcrAg, ARN-VHB). El marcador no invasivo que presentó una mayor área bajo la curva (AUROC) para la identificación de los pacientes con HCB fue el ARN-VHB (0,868), seguido del HBcrAg (0,774), ADN-VHB (0,767), HBsAg (0,754), APRI (0,700) y elastografía (0,663). El 92% de los sujetos con ARN-VHB < 0,5 logUI/mL eran ICs observándose una alta correlación entre los valores de ARN-VHB y HBcrAg ($R = 0,815$) y ADN-VHB ($R = 0,797$). No existió correlación con qHBsAg ($R = 0,264$). En el subgrupo de 22 pacientes (7 HCB y 15 ICs) con biopsia fresca no se objetivaron diferencias significativas en los niveles intracelulares de ARN-VHB, ADN-VHB, cccADN o la actividad transcripcional del cccADN entre los pacientes con HCB e ICs. En las HCB se observó una tendencia a correlacionarse el ARN-VHB plasmático y el cccADN ($R = 0,795$), ausente en los ICs ($R = -0,148$). También se constató una correlación positiva entre los niveles de HBcrAg y los niveles intracelulares de ADN-VHB ($R = 0,64$, $p = 0,003$) y ARN-VHB ($R = 0,5$, $p = 0,03$), pero no con el ARN-VHB plasmáticos y los marcadores intracelulares.

Conclusiones: En los sujetos HBeAg negativos con HCB, los niveles de ARN-VHB son más elevados y se detectan más a menudo que en los ICs, y muestran tendencia a correlacionarse con el cccADN, a diferencia de los ICs, sugiriendo una mayor actividad transcripcional del cccADN.

Estudio financiado por el Instituto Salud Carlos III (PI17/02233).

77. MICROELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE HOSPITAL GENERAL

M.T. Pomares Más¹, I. Montiel Higuero², J.C. Rodríguez Díaz³, S. Pascual Bartolomé⁴, P. Bellot García⁴, M. Rodríguez Soler⁴, C. Miralles Maciá⁴ y J.M. Palazón Azorín⁵

¹Unidad de Hepatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. ²Atención Primaria del Departamento de Salud Alicante, Hospital General, Dirección, Alicante, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. ⁴Unidad de Hepatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. ⁵ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España.

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública. Se estima que hay en el mundo 71 millones de personas con VHC y en España la prevalencia de la infección es del 0,2%. Desde 2015 se dispone de antivirales de acción directa (AAD), más eficaces, seguros y mejor tolerados que las terapias precedentes. Como consecuencia, la OMS ha establecido como objetivo una cobertura terapéutica del 80% de la población mundial (2030) y en España se dispone de un plan para el abordaje de la hepatitis C auspiciado por el Ministerio de Sanidad. Por tanto, es necesario diseñar estrategias para localizar a los pacientes con VHC y establecer un circuito asistencial que permita, de manera rápida, ofrecerles los AAD que consiguen la eliminación de la infección ("microeliminación").

Objetivos: Evaluar la efectividad de un programa de intervención para realizar microeliminación de hepatitis C mediante la detección de estos pacientes -en el ámbito de Atención Primaria del Departamento de Salud Alicante Hospital General (DAHG)- y su tratamiento.

Métodos: Población de los Centros de Salud (CS) adscritos al DAHG. Medidas de intervención: 1) Reuniones de trabajo en los CS en las que se invitará a los Médicos de Medicina Familiar y Comuni-

taria (MFyC) a evaluar a pacientes con sospecha de infección crónica por VHC. 2) Creación de una consulta específica (CE-VHC) en el Hospital General de Alicante (HGUA), con acceso directo por los médicos de MFyC, para confirmación diagnóstica y tratamiento en su caso.

Resultados: Desde 12/2017 a 12/2020 se han celebrado 12 reuniones de trabajo con los CS del DAHG y han sido remitidos a la CE-VHC del HGUA 134 pacientes para su evaluación; de ellos; 67 (50%) pacientes presentaban infección activa por VHC, 44/67 (66%) conocían de la existencia de su enfermedad sin embargo la mayoría de ellos 38/44 (86%) no habían recibido tratamiento para la misma; los otros 67 eran sujetos con infección curada (Anti-VHC +/RNA VHC -) o con otros tipos de hepatopatía crónica. La edad media fue de 55 años (30-98) y la distribución por sexo: 43 hombres (64%) frente a 24 mujeres (36%). Los genotipos 1a, con 15 casos (26,7%), 1b con 17 (30,3%) y 3 con 15 (26,7%) constituían el 83,7% de todos los casos. Los pacientes, considerados globalmente, presentaban un grado medio de fibrosis de 10,6 kPa; con una distribución por grupos "bimodal": 38 pacientes eran F1-F2 (61%) y 24 F3-F4 (38%). Hasta la fecha 58 pacientes han recibido AAD: 56 con las combinaciones glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir. En los 37 pacientes en que fue posible evaluar la "Respuesta Viral Sostenida" (RVS) el RNA resultó negativo, en 8 pacientes adicionales el RNA fue negativo al finalizar el tratamiento pero no se pudo determinar la RVS.

Conclusiones: El trabajo conjunto con los médicos de MFyC, la creación de una consulta específica y de fácil acceso junto al uso de los AAD es un método eficaz para la microeliminación de la hepatitis C.

78. EL CONSUMO ACTIVO DE DROGAS, LA PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA Y EL SINHOGARISMO NO AFECTAN A LA CURACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS C EN LOS USUARIOS DE UNIDADES DE ATENCIÓN AL DROGODEPENDIENTE

S. Acosta-López¹, E. Rodríguez-Candelaria¹, L. Goretta Santiago², J.C. Fernández³, P. Díaz⁴, M. Lara⁵, M.C. Martínez-García³, A.M. La Serna Ramos², D. Rodríguez-Galloway², R.L. González-Guerra³, M.Á. Rodríguez-Pérez², R. Suárez-Darías¹, A. González Rodríguez¹, T. de la Rosa² y F. Pérez-Hernández¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ²San Miguel Adicciones, Santa Cruz de Tenerife, España. ³ANTAD, Santa Cruz de Tenerife, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción: Para eliminar la infección por virus de hepatitis C (VHC) se debe tratar poblaciones con alta prevalencia y baja adherencia, como los usuarios de las Unidades de Atención al Drogodependiente (UAD). El protocolo Fast Track (FT) ha demostrado una alta tasa de curación en estos pacientes. El objetivo del estudio es analizar las características de vulnerabilidad de los usuarios de las UAD y su impacto en la curación del VHC.

Métodos: Se incluyeron todos los usuarios de UAD que iniciaron tratamiento antiVHC entre marzo de 2019 y septiembre de 2020. Se registraron variables demográficas y factores de vulnerabilidad. El FT se basa en el cribado, captación y supervisión del tratamiento en las UAD y diagnóstico hospitalario y dispensación del tratamiento en un solo día. Para el análisis se utilizaron métodos de estadística descriptiva y test no paramétricos (test exacto de Fisher y chi cuadrado), determinando significación estadística cuando $p < .05$.

Resultados: Se incluyeron 166 pacientes (18 mujeres, 49,1 años [DE 7,12]). El 39,8% presentó fibrosis avanzada o cirrosis. Respues-

ta viral sostenida en 153 (92,2%), ningún fallo virológico. Al programa de sustitución de opiáceos pertenecía el 88,6% de los pacientes y al libre de drogas el 11,4%. El 51,2% consumía droga intravenosa o intranasal (51 cocaína y 27 heroína). El consumo activo no se asoció a diferencias en la curación ($p = 0,704$). El 10,2% eran "sin techo", tampoco influyó en la curación ($p = 0,505$). El 29,5% tenía otra patología psiquiátrica además de la adicción a sustancias, siendo la depresión la más frecuente. El 51,2% consumía psicofármacos, siendo las benzodiacepinas las más comunes (43,4%). Ninguna de estas variables se relacionó con diferencias en la tasa de curación.

	RVS-12 (n=153) N (%)	No RVS-12 (n=13) N (%)	p-value
Etiología COVID (prepost)	126 (27)	10 (3)	.425
Náusea	138 (90.2)	11 (84.6)	.524
Programa			.642
PSO	136 (88.9)	11 (84.6)	
PLD	17 (11.1)	2 (15.4)	
Droga intranasal o intravenosa (u)	79 (51.6)	6 (46.2)	.704
Heroína (u)	23 (15)	4 (30.8)	.140
Cocaína (u)	46 (30.1)	5 (38.5%)	.529
Cannabinoide (u)	24 (15.7)	1 (7.7)	.439
Alcohol	16 (10.5)	1 (7.7)	.505
Trastorno Psiquiátrico (u)	46 (30.1)	3 (23.1)	.596
Ansiedad	9 (5.9)	-	.169
Depresión	22 (14.4)	3 (23.1%)	.400
Españolista	11 (7.2)	-	.317
T. Bipolar	1 (0.7)	-	.770
T. Personalidad	10 (6.5)	1 (7.7)	.872
Paranoia	2 (1.3)	-	.678
T. por sustancias	4 (2.6)	-	.555
Psicofármacos (u)	76 (49.7)	9 (69.2)	.176
Benzodiacepinas	43 (28.1)	9 (69.2)	.25
Antidepresivos	27 (17.6)	2 (15.4)	.837
Antipsicóticos	21 (13.7)	3 (23.1)	.357

Tabla 1. Comparación de factores de vulnerabilidad entre pacientes curados y no curados. RVS: respuesta viral sostenida. PSO: programa de sustitución de opiáceos; PLD: programa libre de drogas.

Conclusiones: Una alta proporción de los pacientes VHC usuarios de UAD tienen factores de vulnerabilidad. Sin embargo, ninguna de estas variables parece afectar a la curación de la VHC con un programa de microeliminación adaptado.

79. EL USO DE LOS REGISTROS SANITARIOS ES UNA HERRAMIENTA ÚTIL Y RÁPIDA PARA ELIMINAR LA HEPATITIS C EN PACIENTES LARGAMENTE PERDIDOS EN EL SISTEMA

S. Acosta-López¹, E. Rodríguez-Candelaria¹, G. Suárez-Rodríguez², H. Sánchez-Janariz², M. Lara³, P. Díaz⁴, A.M. La Serna Ramos⁵, M.Á. Rodríguez-Pérez⁵, A. González Rodríguez¹, T. Santana⁵, C. Cabrera Hernández⁵, D. Rodríguez-Galloway⁵, A. Estévez⁵, R.L. González-Guerra⁶, L. Goretta Santiago⁵, J.C. Fernández⁶, M.C. Martínez-García⁶, T. de la Rosa² y F. Pérez-Hernández¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ²Dirección de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ⁵San Miguel Adicciones, Santa Cruz de Tenerife, España. ⁶ANTAD, Santa Cruz de Tenerife, España.

Introducción: Para eliminar la hepatitis C (VHC) son necesarios planes de microeliminación en poblaciones de alta prevalencia y baja adherencia como los usuarios de las Unidades de Atención al Drogodependiente (UAD). Hay un gran número de pacientes diagnosticados de VHC y no tratados, pacientes perdidos en el sistema.

Objetivos: Evaluar el uso de los Registros Sanitarios como herramienta para identificar pacientes usuarios de UADs y con diagnóstico de VHC perdidos en el sistema.

Métodos: Se realizó un cruce de información entre la historia clínica electrónica, el registro de las UAD, el registro de tratamientos con antivirales orales y la Tarjeta Sanitaria. Se accedió a los registros de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de VHC en algunos de los registros previos para conocer la situación del RNA.

Aquellos con RNA positivo o desconocido fueron localizados en las UAD y tratados siguiendo un circuito adaptado (Acosta López et al. THU-441, EASL 2020).*

Resultados: Se listaron 227 pacientes, de los que 224 presentaron serología positiva. Se incluyeron para el estudio los pacientes con RNA positivo (90) o desconocido (48); en los otros 86 el RNA fue negativo. Pacientes RNA desconocido: se excluyeron 7 por coinfección VIH. En 16 (43%) de los 41 pacientes se conocía serología positiva hacia más de 10 años y en 14 (38%) entre 5 y 10 años. De los 41 pacientes se localizaron 33 (81%). Diecinueve pacientes (38%) tuvieron RNA positivo y todos iniciaron tratamiento (uno de ellos en otro centro y otro actualmente en tratamiento). En 14 pacientes (82%) se inició antes de 6 meses de su detección mediante el cruce de registros. El 59% de los pacientes presentaba fibrosis avanzada o cirrosis en el momento del inicio del tratamiento. La curación virológica se consiguió en 16 de los 17 pacientes (94%). Solo 1 abandonó tratamiento. Pacientes RNA positivo: se excluyeron 15 pacientes por coinfección VIH y 2 en los que se demostró RNA negativo. De los 73 pacientes, 25 (34%) tenían serología positiva hacia más de 10 años y 20 (27%) entre 5 y 10 años. Pudieron localizarse 62 pacientes (85%) e iniciaron tratamiento 56 (90%); en 3 no se inició por decisión médica y en otros 3 por negativa del paciente. En 47 (86%) el tratamiento se inició antes de 6 meses de su detección. En este grupo de pacientes, el 36% tenían fibrosis avanzada o cirrosis en el momento del inicio del tratamiento. Se consiguió la curación virológica en 53 de los 56 pacientes (95%): un paciente falleció por causas no relacionadas con el tratamiento, un paciente abandonó el tratamiento y uno perdió el seguimiento.

Conclusiones: Como objetivo de Salud Pública de microeliminación de VHC en las UAD, el uso de los registros de salud es una herramienta altamente eficiente. Además, la localización de pacientes perdidos en el sistema proporciona beneficios de salud individuales a través de la curación de pacientes con enfermedad hepática avanzada.

80. EFICACIA DE UNA NUEVA ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN ASISTENCIAL DIRECTA EN EL CENTRO DE DROGODEPENDENCIAS (CAS) DE TARRAGONA (“TEST AND TREAT IN POINT OF CARE”), PARA EL TRATAMIENTO DE LOS INDIVIDUOS CON HEPATITIS CRÓNICA C (HCC) USUARIOS DE DROGAS EN TERAPIA CON AGONISTAS OPIÁCEOS (TAO), RESULTADOS PRELIMINARES

M. Vilanova Serra¹, A. Rodríguez-Castellano¹, M.A. Sendra Soler², M.Á. Roch Ventura³, S. Montoliu Llopis¹, A. Pardo Balteiro¹¹, I. Sáenz de Miera Olivera¹, M. Vargas Laguna¹, P. Méndez Sierra², J. Colom Farran⁴ y J.C. Quer Boniquet¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. ²Centro de Drogodependencias de Tarragona, España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. ⁴Dirección del programa PCAVIHV, Subdirección General de Drogodependencias, España. Agencia de Salud Pública de Catalunya, España.

Introducción: Los usuarios de drogas son un colectivo vulnerable con difícil acceso al diagnóstico y tratamiento de la HCC, por lo que se han propuesto estrategias de microeliminación dirigidas a actuar de forma específica en este colectivo, con la intención de facilitar el acceso al tratamiento.

Objetivos: Valorar la eficacia de una nueva estrategia de actuación en el propio CAS (“test and treat in point of care”) para lograr caracterizar, tratar y curar a los pacientes con HCC en programa TAO dentro del mismo centro.

Métodos: Aplicando la estrategia de detección virológica en un solo paso, los pacientes con viremia positiva fueron valorados en la propia consulta del CAS por: un hepatólogo, una farmacéutica y dos

enfermeras (de hepatitis y del CAS). En la misma visita se determinaron las características clínicas, analíticas, ecográficas y elastográficas basales, así como las potenciales interacciones farmacológicas, antes de iniciar los antivirales de acción directa (AAD). La terapia se inició el mismo día de la visita y fue facilitada totalmente por el propio CAS, donde han realizado el seguimiento. La respuesta viral sostenida fue evaluada a la semana 12 post tratamiento (RVS12). Presentamos datos descriptivos de los primeros 33 pacientes visitados y tratados en el CAS en los periodos enero-marzo del 2020 y noviembre 2020 febrero 2021.

Resultados: Un 87,9% de los pacientes fueron hombres con edad media de 45,8 años. El 90,9% eran naïves, siendo el genotipo 1 el más frecuente (57,6%). La mayoría eran F0-1 (72,7%) y solo dos (6,1%) eran F4. Del total, 25 recibieron tratamiento durante 8 semanas con glecaprevir/pibrentasvir y el resto durante 12 semanas con sofosbuvir/velpatasvir. En el estudio de interacciones previo, solo dos pacientes precisaron modificaciones de su tratamiento habitual. En total 8 pacientes presentaron efectos secundarios, 4 leves y 4 moderados, sin precisar modificaciones del tratamiento. La adherencia de los pacientes que ya han finalizado el tratamiento (29), ha sido excelente en el 89,7% de los casos y muy buena en el 6,9%. De los 18 pacientes que ya han sido evaluados en la semana 12 post-tratamiento, 17 (94,4%) han alcanzado la RVS12, mientras que el paciente restante, que tenía carga viral indetectable al final del tratamiento, ha sido una pérdida de seguimiento.

Conclusiones: Los resultados de eficacia obtenidos con el tratamiento han sido excelentes, similares a los de la población general, lográndose una adherencia al tratamiento muy elevada. Estos datos preliminares sugieren que esta estrategia de actuación en el propio centro (“test and treat in point of care”) puede ser altamente efectiva para esta población difícil de tratar y claramente superior a las estrategias habituales (standard of care); los resultados deberán ser confirmados con la inclusión de más pacientes.

81. CRIVALVIR-FOCUS-2 CRIBADO POBLACIONAL DE VHB Y VHC EN TIEMPOS DE PANDEMIA SARSCOV-2. DEPARTAMENTO DE SALUD HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI DE VALÈNCIA

M. García Deltoro¹, M.D. Ocete Mochón², M. Diago Madrid³, C. Gimeno Cardona², R. Salcedo Casabán⁴, M. Martínez Roma⁵, B. Ponce Buj⁶, R. Navarro Tarín⁷, F. Quiles Anón⁸, A. Cuesta Mirapeix⁹, M.J. Soriano Benet⁴ y E. Ortega González⁵

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas, Consorci Hospital General Universitari de València, España. ²Servicio de Microbiología, Consorci Hospital General Universitari de València, España. ³Sección de Hepatología, Consorci Hospital General Universitari de València, España. ⁴Dirección Médica de Atención Primaria, Consorci Hospital General Universitari de València, España. ⁵Fundación de Investigación, Consorci Hospital General Universitari de València, España. ⁶CS Alaquas, España. ⁷CS Picanya, España. ⁸CS Torrent I, España. ⁹CS Virgen de la Fuensanta, España.

Introducción: La pandemia Sars-CoV-2 ha supuesto que muchas otras actividades asistenciales no urgentes hayan sido relegadas. En el caso de la hepatitis C sin un cribado adecuado no se alcanzarían los objetivos de eliminación y se ha resaltado la importancia de su vinculación asistencial. Presentamos los resultados del segundo año del proyecto CRIVALVIR-FOCUS realizado en tiempo de pandemia.

Objetivos: Cribado oportunista en atención primaria VHB yVHC. Cumplir los objetivos de OMS para el 2030 (90-80-65), mejorar conocimiento de la enfermedad y alentar una práctica proactiva en su diagnóstico.

Métodos: El CHGV atiende 285.000 personas adultas 41.000 de ellas migrantes, Cribado oportunista en adultos del VIH, VHB, VHC

en atención primaria. Modificación del circuito asistencial. La determinación del VHC en “un solo paso” y la del VHB por los habituales.

Resultados: Datos de prevalencia del cribado de 1.543 personas 44% mujeres y hombres 56%. Un 31,5% eran foráneos. En la población cribada el 16,78% era menor de 25 años; 36,68% (26-35); 26,63% (36-45); 17,30% (46-55); 8% (56-65); 3,69 (66-75) y 1,29 superior a 75 años. VHB: La prevalencia total en la población cribada de Anti-HBc fue del 6,86% (106/1543). Esta prevalencia fue del 5% (57/1121) en nacidos en España frente al 15,47 (60/422) de los foráneos La prevalencia global del HBsAg fue de 0,38% (6/1543). Uno nacido en España, Honduras, Moldavia y China y dos en Rumania cinco hombres y una mujer media de edad fue de 41,3 (33-55) años. tres de los pacientes tenían conocimiento de su situación virológica y tres fueron nuevos diagnósticos. Todos ellos tenían un DN-VHB inferior a 1.000 UI/ml. Prevalencia de infecciones desconocidas de 0,19%. VHC: la prevalencia de anticuerpos frente al VHC en la población cribada fue de 2,1% (33/1543), en los nacidos en España 1,91% y en los foráneos 1,36%. La prevalencia de viremia ARN-VHC positivo fue del 0,64% (10/1543) y supuso el 30% de los Anti VHC positivos. En 5 pacientes se identificaron antecedentes de viremia pero no habían recibido tratamiento y en 5 fueron nuevos diagnósticos. Prevalencia de infección desconocida 0,32%. Ocho de los pacientes se encontraban entre los 46-55; uno entre la franja de edad de 36-45 años y el último de 56-65 años.

Conclusiones: El cribado poblacional oportunista es una estrategia apropiada para detectar infecciones asintomáticas no diagnosticadas y vincular a la asistencia aquellas personas con diagnósticos anteriores sin seguimiento. En estos datos provisionales la prevalencia del VHB (0,43%) mayoritariamente se ha obtenido en personas foráneas. El 50% desconocía la infección. La prevalencia de la infección activa por el VHC, confirma los datos obtenidos en el CRIVALVIR-1 y es superior a los estudios de seroprevalencia nacional y se agrupan mayoritariamente en el rango de edad de 46-55 años. El 50% fueron nuevos diagnósticos, y supone un 0,32% de infección desconocida por VHC.

82. TARGETING A HIGHLY VULNERABLE POPULATION, THE MIGRANT POPULATION, FOR HCV MICROELIMINATION

Â. Carvalho-Gomes^{1,2}, A. Cubells^{1,2}, E. Núñez¹, V. Martínez³, A. Sánchez³ and M. Berenguer^{1,2,4}

¹Liver Transplantation and Hepatology Laboratory, Hepatopathology, Hepatobiliarypancreatic Surgery and Transplants Unit, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, València, Spain.

²Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ³AVACOS-H. Asociación Valenciana de VIH, Sida y Hepatitis, Valencia, Spain. ⁴Department of Medicine, Universitat de València, Valencia, Spain.

Introduction: A large effort has been made in the last years to achieve the goal of World Health Organization of eliminating hepatitis C by 2030. Several approaches were performed in order to target HCV: Population-based screening, and high-risk populations. The “non documented” migrant population is a high-risk group for HCV infection and should be targeted to reach HCV elimination by 2030.

Objectives: (1) To define the prevalence of unadverted HCV infection using a non-invasive anti-HCV test in oral fluid in migrant populations with aid from non-governmental organizations (NGOs) working in the city of Valencia; (2) To identify groups at risk of chronic HCV infection on migrant populations in order to establish the most appropriate screening protocol for at risk subgroups (by age group, nationality) and (3) to integrate the infected migrants in the Spanish National Health System.

Methods: A cross-sectional study was performed during 2019 and 2020 in a large city (Valencia) focusing on NGO centers for migrants. Free HCV screening was offered to individuals aged 18 and over in six NGOs centers from Valencia. All participants filled in a questionnaire about HCV infection risk factors and were tested using a non-invasive point-of-care test (POCT) (OraQuick-HCV rapid test) in oral fluid. In case of a positive POCT, results were confirmed by enzyme-immunoassay and HCV-RNA.

Results: 348 persons agreed to participate. 4 (1.15%) were anti-HCV-positive, with confirmed positive HCV-RNA (1 woman and 3 men). All were unaware of their serological and virologic condition and were effectively treated with DAA agents. Most (75%) were born after 1965, 3 in Europe (1 in Africa) and 50% had at least two known risk factors (intravenous drugs use and liver enzymes above the upper limit).

Conclusions: These preliminary data suggest that HCV screening with a POCT in NGO is feasible. The prevalence of HCV active infection in the immigrant participants (1.15%) is higher compared to autochthonous population (0.56%). Screening can be considered successful since all detected HCV positive were unaware of the infection and after the study received treatment for the disease.

83. IMPLEMENTACIÓN DE SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO COMO APOYO A LAS ESTRATEGIAS DE MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN UN HOSPITAL TERCIARIO

A. Madejón Seiz^{1,2}, M. Precioso³, A.A. Varela-González⁴, M.J. Hernández-Nieves⁴, D. Montero⁵, M. Romero^{1,2}, A. García-Sánchez², A. Oliveira^{1,2}, P. Castillo², J.C. Erdozain² y J. García-Samaniego^{1,2}

¹Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), España.

²Servicio de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ³Centro de Atención Integral a Drogodependientes de Colmenar Viejo, España. ⁴Centro de Salud Colmenar Viejo Norte, España. ⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción: La implementación de técnicas de análisis rápido en puntos de diagnóstico y/o centros hospitalarios, permite la optimización de la ruta de diagnóstico/tratamiento de la infección por VHC, especialmente en poblaciones vulnerables con escasa proximidad al sistema sanitario.

Objetivos: Estudiar la utilidad de una estrategia unificada de diagnóstico rápido que incluye la identificación de los pacientes, toma de muestras, diagnóstico clínico y comunicación a la Unidad de Hepatología para su derivación y tratamiento.

Métodos: Se reclutaron pacientes procedentes de Centros de Atención Integral a Drogodependientes (CAID) y de Centros de Atención Primaria (CAP) que cumplieran los criterios de inclusión: A) pertenencia a poblaciones de riesgo y ausencia de diagnóstico de infección por VHC, y B) pacientes con diagnóstico previo de infección por VHC que no habían sido tratados. La ruta diagnóstica consistió en: A) Reclutamiento de los pacientes; B) Toma de muestras en sus CAP; C) Envío de la muestra al laboratorio de análisis; D) Comunicación de resultados al hepatólogo del hospital. La carga viral y genotipo del VHC se testaron con un kit rápido (HCV-kit, Epistem) y se confirmaron con las técnicas diagnósticas estándar del Hospital Universitario La Paz.

Resultados: Se incluyeron todos los pacientes remitidos al hospital para cribado del VHC entre el 1/01/2019 y el 10/03/2020 (momento de interrupción del estudio por el cierre de los CAP por la pandemia COVID-19). Sesenta pacientes presentaban antecedentes de adicción a drogas parenterales. En total, 51 pacientes presentaron ARN-VHC detectable; 3 (6%) procedentes de un CAD y el resto de CAP. Cinco (4%) eran conocedores de la infección por VHC y no habían sido tratados, incluyéndose en este grupo a los 3 pacientes

con prácticas de adicción activa. Todos presentaron infección por el genotipo 1. En todos los casos se observó una correlación exacta entre los resultados de los sistemas de análisis en el punto de diagnóstico y los obtenidos con los sistemas diagnósticos estándar del hospital. El tiempo entre la recepción de la muestra y la obtención de resultados notificables a la Unidad de Hepatología utilizando la estrategia de análisis rápido fue en todos los casos inferior a 5 horas, con lo que se pudieron comunicar los resultados el mismo día. El tratamiento antiviral se propuso a todos los pacientes y todos excepto los 3 procedentes de los CAIDs aceptaron recibirlo.

Conclusiones: A) los sistemas diagnósticos utilizados fueron equiparables, en términos de sensibilidad y especificidad, a las técnicas estándar hospitalarias. B) La utilización de estas técnicas permite disponer al hepatólogo hospitalario de los datos necesarios para prescribir el tratamiento antiviral el mismo día de la toma de muestra. C) La captación de pacientes de poblaciones vulnerables con diagnóstico previo de infección por VHC no garantiza el tratamiento final y ello requerirá el desarrollo de estrategias adicionales.

84. EFICACIA DE LAS VACUNAS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B HBVAXPRO® Y FENDRIX® EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

D. Horta, A. Agustí, M. Forné, A. Raga, A. Martín-Cardona, P. Ruiz-Ramírez, J.M. Hernández-Soto y M. Esteve

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, España.

Introducción y objetivos: La enfermedad hepática crónica conlleva una menor tasa de respuesta a la vacuna del virus de la hepatitis b (VHB) en la dosis estándar. La respuesta a la vacunación con la vacuna adyuvada Fendrix® y adsorbida HBVaxpro40® es muy escasa. Estudio prospectivo observacional en la práctica clínica con la utilización de HBVaxpro40® y Fendrix®. **Objetivos:** a) evaluar la eficacia de las vacunas del VHB HBVaxpro40® y Fendrix® en pacientes con enfermedad hepática crónica 2) evaluar la cinética de los títulos de anti-HBs a los seis y doce meses.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente los pacientes con enfermedad hepática crónica no cirrótica y cirrótica con serologías víricas negativas por el VHB. El grado de hepatopatía se evaluó con parámetros analíticos (alteración hepática analítica ≥ 6 meses), elastograma, marcadores séricos de fibrosis, ecografía y biopsia si disponible. Se administró HBVaxpro40® (0-1-6 meses) o Fendrix® (0-1-2-6 meses) según disponibilidad. Se recogieron las variables clínicas, analíticas y los niveles de anti-HBs a los dos, seis y doce meses. Se realizó un análisis multivariante para evaluar las variables con valor independiente de respuesta a la vacuna. Se consideró respuesta clásica (anti-HBs ≥ 10 IU/L) y no clásica (anti-HBs ≥ 100 IU/L).

Resultados: Se incluyeron 103 pacientes (edad media 62,4 años; 56,3% de hombres, 36,9% cirróticos los cuales 89,5% Child A). La etiología de la enfermedad hepática crónica fue 33% alcohol, 27,2% origen metabólico, 23,3% VHC y 16,5% autoinmune/CBP. 73 pacientes se vacunaron con HBVaxpro40® y 30 con Fendrix®. No hay diferencias significativas entre ambas vacunas en cuanto a la respuesta. La respuesta global a la vacunación fue 75,7% (anti-HBs ≥ 10 IU/L) y 56,3% (anti-HBs ≥ 100 IU/L). A los seis meses la respuesta global fue del 73,8% (anti-HBs ≥ 10 IU/L) y 44,7% (anti-HBs ≥ 100 IU/L) y a los doce meses de 63% (anti-HBs ≥ 10 IU/L) y 45% (anti-HBs ≥ 100 IU/L). En el análisis univariante se encontró que el sexo masculino, la cirrosis y signos indirectos ecográficos de hipertensión portal se asociaron a una menor respuesta a la vacunación. En el análisis multivariante únicamente la cirrosis hepática aumentó 10,2 veces la probabilidad de no respuesta a la vacuna (OR 10,2; IC95% 3,18 a 32,71; $p < 0,001$).

Conclusiones: HBVaxpro40® y Fendrix® son una buena pauta de vacunación del VHB en los pacientes con enfermedad hepática crónica en fases iniciales de la enfermedad hepática.

85. ESTUDIO LIVERATE: RESULTADOS DE REINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE OPIÁCEOS (TAO) A LOS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO EN UN ESTUDIO DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN ESPAÑA

F. Chacón García¹, L. Morano², R. Granados³, M. Cervantes⁴, J. Navarro⁵, J.M. Llibre⁶, P. Ryan⁷, I. Clotet-Codina¹, N. Sánchez-Vega¹, E. Vacas¹, Ó. Rincón¹, A. Vila¹, C. Roncero⁸, J. Berenguer⁹ y J. Crespo¹⁰

¹Merck Sharp & Dohme España, Madrid, España. ²Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ³Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España. ⁴Hospital Universitario Parc Tauli, Sabadell, España. ⁵Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁷Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ⁸Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España. ⁹Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹⁰Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción y objetivos: La infección por el VHC en las personas que se inyectan drogas (PID), representa una carga considerable para el sistema sanitario y la sociedad en términos de morbimortalidad. Los altos niveles de reinfección podrían poner en peligro los beneficios del tratamiento individual pero también obstaculizarían los esfuerzos de la población para limitar la epidemia del VHC. No poseemos datos de práctica clínica real de la durabilidad de la respuesta virológica sostenida (RVS) y las tasas de reinfección a largo plazo en las PID infectadas con el VHC tratadas con pautas sin IFN. Se presentan resultados de los pacientes del estudio LIVERate a los dos años de seguimiento tras haber alcanzado la respuesta virológica sostenida (RVS).

Métodos: Estudio observacional, no intervencionista, prospectivo, descriptivo y multicéntrico. Los datos se extraen de los registros médicos e historia clínica recogidos de manera rutinaria en la práctica clínica. Este estudio se enfocará específicamente en PID adultos que hayan sido tratados para el VHC con terapias libres de IFN que hayan alcanzado RVS y que estuvieran en TAO antes de iniciar el tratamiento para el VHC.

Resultados: Se han reclutado 208 pacientes de los cuales 184 son válidos para este análisis. La edad media fue de 50,2 (5,9) años y el 85,9% fueron hombres. La mayoría de los pacientes (47,8%) tenían estudios primarios, el 63% estaban desempleados y el 87,5% tenían un domicilio estable. El 51,6% de los pacientes presentaban coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el 3,8% con el virus de la hepatitis B (VHB). El 34,2% presentaban enfermedades psiquiátricas y un 58,7% cumplía con las visitas de seguimiento de psiquiatría. Fueron 61 pacientes (33,2%) los usuarios de drogas activos y en un 9,4% de los casos ($n = 9$) la vía de administración fue la inyectada. A los dos años de seguimiento se observa que fueron 4 los pacientes reinfectados (tasa reinfección: 1.087 reinfecciones por 100 personas-año). De estos 4, 2 se dieron en el marco de un programa de reducción de daños; 2 de ellos presentaban coinfección con el VIH, ninguno presentaba coinfección con el VHB y en 2 existían comorbilidades psiquiátricas. Tres de los 4 pacientes con reinfección eran usuarios activos de drogas (2 inyectables y 1 sin información disponible). El tiempo medio de reinfección (DT) desde RVS fue de 15,0 (9,8) meses, observándose que 2 de las 4 reinfecciones se producen antes de los 12 meses de seguimiento.

Conclusiones: Los datos a dos años del estudio LIVERate muestran una posible relación entre el consumo activo de drogas inyectables y la reinfección por VHC tras haber alcanzado RVS. Además, teniendo en cuenta el tiempo medio de reinfección y el momento de aparición de las primeras reinfecciones, debería considerarse un seguimiento de los pacientes más estrecho al menos durante el primer año tras alcanzar RVS.

86. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B, C, VIH Y PATOLOGÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV2. IMPLICACIONES CLÍNICAS

M.M. Calvo Bernal, M.M. Moya Montoya, N. Campos Serrano, J.M. García Torrecillas, A. Collado Romacho y M. Casado Martín

Complejo Hospitalario Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción: La infección por SARS-COV-2 se asocia a alteraciones hepáticas de origen multifactorial. Existe riesgo de reactivación de infecciones virales hepáticas subyacentes por el uso de inmunosupresores. Además, parece que la enfermedad hepática previa avanzada condiciona un peor pronóstico. Los objetivos de nuestro estudio son: 1. Evaluar la prevalencia de infección por VHB, VHC Y VIH en pacientes ingresados por COVID-19. 2. Analizar las alteraciones del perfil hepático y su implicación clínica. 3. Analizar la evolución clínica de los pacientes con infección SARS-CoV-2 y enfermedad hepática previa.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el Hospital Torrecárdenas de Almería. Incluimos todos los pacientes ingresados por infección SARS-CoV-2 desde marzo hasta noviembre de 2020. Se han analizado variables epidemiológicas, clínicas y analíticas.

Resultados: El estudio incluyó 476 pacientes, 65% varones, edad media 63,3 años (DE = 16,26). El 80% de ellos caucásicos. En el 50% de los pacientes se realizó serología VHB, VHC y VIH al ingreso. Se detectaron 5 casos de infección por VHB, 3 por VHC y ninguna por VIH. Su evolución clínica fue similar al resto de pacientes. Ninguno fue tratado con inmunosupresores. Durante la hospitalización 294 pacientes (64%) presentaron elevación de AST y ALT, de ellos, 122 mostraban dichas alteraciones al ingreso. El 95% presentaron hipertransaminasemia de bajo rango (< 300 UI), 13 en rango de hepatitis aguda (> 300 UI) y uno presentó fallo hepático agudo. La evolución clínica de los pacientes con transaminasas elevadas fue similar a los que las mantuvieron normales excepto la mortalidad, que fue significativamente inferior en este grupo de pacientes (13,9% vs 23,6%, $p = 0,009$). La media de ALT de los pacientes tratados con inmunosupresores fue significativamente mayor que la de los no tratados (136,24 vs 89,33, $p = 0,004$). 27 pacientes (5,7%) presentaban patología hepática previa. De estos, 6(1,3%) eran cirróticos. Su evolución clínica fue similar al resto de pacientes. En el análisis multivariante, la hipertransaminasemia se relacionó con menor mortalidad (OR 0,38, IC95% 0,2-0,7, $p = 0,003$). La cardiopatía isquémica se asoció con mayor mortalidad (OR 2,42, IC95% 0,89-2,4, $p = 0,081$) así como la linfopenia (OR 7,85, IC95% 2,85-21,61, $p < 0,001$). La prueba de Hosmer y Lemeshow fue no significativa ($p = 0,87$). El área bajo la curva fue de 0,87 (IC 0,82-0,91), por lo que la calibración fue adecuada y el modelo presentó una capacidad discriminativa moderada.

Conclusiones: La prevalencia de la infección por VHB y VHC en pacientes ingresados por infección SARS-CoV2 es mayor a la estimada para la población general, sin implicaciones en su evolución clínica. En los pacientes hospitalizados por COVID-19, la elevación de las transaminasas durante el ingreso es frecuente y se asocia con una menor mortalidad. La evolución clínica de los pacientes COVID-19 con patología hepática previa es, en nuestro estudio, similar a la del resto de pacientes.

87. HEPATOCARCINOMA DE NOVO EN PACIENTES CON INFECCIÓN VHC TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Á. Martínez Herreros¹, A. García Rodríguez¹, B. Sangro², V. Escrich Iturbe¹, B. Lapeña Muñoz¹, N. Alonso Bilbao¹

¹Hospital San Pedro, Logroño, España. ²Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España.

Introducción: La cirrosis es la lesión precursora más importante para el carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con VHC, y los curados con AAD no son una excepción. El riesgo absoluto de CHC sigue siendo alto en cirróticos en el momento de la RVS con AAD (Gastroenterology. 2017;153:996-1005; J Hepatol. 2017;67:1204-12). Mostramos la experiencia de nuestro hospital sobre la aparición CHC en este grupo de pacientes.

Métodos: Inclusión: pacientes con infección VHC tratados con AAD con RVS entre abril 2015 y diciembre 2016. Exclusión: lista de espera de trasplante hepático, CHC, otras causas de hepatopatía. Variables cualitativas (chi cuadrado): sexo, estadios Child-Pugh y ALBI, consumo de alcohol y tabaco, diabetes mellitus (DM), hipertensión (HTA), dislipemia (DLP), genotipo y grado de fibrosis leve (F0-2) o grave (F3-4). Como variables cuantitativas (t de Student): edad y plaquetas, albúmina e INR pretratamiento.

Resultados: Se evaluaron 497 pacientes con un seguimiento medio de 30 meses. 38,8% fueron mujeres y el 61,2% hombres. La edad media fue de 56 años. 16 pacientes desarrollaron CHC en el tiempo de seguimiento con una incidencia anual del 1,6%. El intervalo medio de tiempo hasta el diagnóstico de CHC fue de 15,94 meses. Aportamos el análisis descriptivo de nuestra serie.

Variables cualitativas

		No CHC	CHC	Valor de p
Sexo	M/F	292 / 190	12 / 3	0,129
HTA	SI/NO	125 / 357	2 / 13	0,271
DM	SI/NO	56 / 425	3 / 12	0,325
DLP	SI/NO	20 / 461	0 / 15	0,420
IMC	Normal/sobrepeso/obesidad	261 / 154 / 64	6 / 8 / 1	0,531
Alcohol	SI/NO/EX	55 / 352 / 75	1 / 11 / 3	0,789
Tabaco	SI/NO/EX	142 / 279 / 61	4 / 8 / 3	0,705
Fibrosis	Leve/Grave	264 / 217	1 / 14	0,000
Tratamiento previo	SI/NO	192 / 290	10 / 5	0,037

	No CHC	CHC	Valor de p
Genotipo 1a	132	3	
Genotipo 1b	233	7	
Genotipo 1b	14	0	0,699
Genotipo 3	61	4	
Genotipo 4	41	1	

	No CHC	CHC	Valor de p
Child Pugh A/B/C	459 / 13 / 0	13 / 2 / 0	0,020
ALBI 1/2/3	425 / 52 / 5	11 / 4 / 0	0,151

Variables cuantitativas

	No CHC	CHC	Valor de p
Edad	57,62 (Dt 12,14)	61,73 (Dt 10,31)	0,422
Plaquetas	187.275 (Dt 68631)	115.333 (Dt 69381)	0,803
Albúmina	4,275 (Dt 0,39)	3,947 (Dt 0,49)	0,147
INR	1,08 (Dt 0,31)	1,13 (Dt 0,13)	0,834

Conclusiones: Los factores que se asociaron de forma significativa con el desarrollo de CHC de novo fueron: peor función hepática

ca evaluada mediante la clasificación de Child-Pugh, la presencia de grados de fibrosis avanzada y haber recibido tratamiento previo. Un porcentaje no despreciable de pacientes que habían desarrollado CHC eran genotipo 3. Este dato está acorde con el trabajo de Nkontchou (J Viral Hepat. 2011;18(10):e516-22) en el que se mostró que en pacientes con cirrosis VHC y replicación viral persistente, la infección con genotipo 3 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar CHC. La incidencia anual justifica el cribado de CHC en este grupo de pacientes en nuestro medio.

88. UTILIDAD DE LA IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE “ALERTA MICROBIOLOGÍA” EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ DE HEPATITIS C EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

L. Alcoba Vega¹, R. González Núñez¹, S. Diez Ruiz¹, I. Latras Cortés¹, I. González Puente¹, V. Blázquez Ávila¹, E. Valdés Vázquez², E. Gutiérrez Gutiérrez³, P. Linares Torres¹, L. Rodríguez Martín¹, B. Álvarez Cuenllas¹, R. Quiñones Castro¹ y F. Jorquera Plaza¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Microbiología; ³Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España.

Introducción: La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se diagnostica habitualmente en Atención Primaria, derivando a los pacientes a una consulta de Digestivo general y posteriormente a la consulta de Hepatología para, finalmente, acceder al tratamiento en la Farmacia Hospitalaria. Estos múltiples pasos hasta la consulta especializada suponen a menudo un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C, haciendo difícil que algunos colectivos puedan acceder al tratamiento. El objetivo de este estudio es mostrar la utilidad de la activación de un sistema de “Alerta Microbiología” que facilite el acceso a médicos y pacientes a la consulta de Hepatología con la aplicación del diagnóstico en un solo paso.

Métodos: Se recogen de forma prospectiva todos aquellos pacientes con una serología positiva para VHC y con antígeno (Ag) del core/RNA VHC positivo. El Servicio de Microbiología emite una alerta a la Secretaría de Digestivo con el listado de pacientes con RNA VHC/Ag positivo. El médico especialista se pone en contacto con el Servicio peticionario y le pone a disposición la primera cita disponible para el paciente en una agenda específica de hígado que no tiene demoras. Se excluyen todos aquellos pacientes con serología previa positiva o derivados a nuestra consulta sin aviso de Microbiología. Se realiza un estudio descriptivo de estos pacientes recogiendo variables analíticas, el tratamiento empleado y el tiempo medio de espera desde la serología hasta el inicio del tratamiento.

Resultados: Desde noviembre de 2019 hasta diciembre de 2020 se ha recogido un total de 28 pacientes. La edad media de los mismos es de 58 años, siendo varones el 82%. El grado medio de fibrosis basal fue F2. El tratamiento empleado fue con pauta de 8 semanas en 26 pacientes (93%) y terapia de 12 semanas en 2 pacientes (7%). La tasa de respuesta viral sostenida a la semana 12 fue del 100%. El porcentaje de pacientes que perdieron seguimiento fue del 21% (6 pacientes), la mayoría por traslado a otra ciudad. Todos los pacientes acudieron a la primera cita en ayunas, en la misma cita se realizó Fibroscan. El tiempo medio desde la serología positiva hasta el acceso a la consulta de especializada fue de 14 días. En la misma fecha de la consulta todos ellos fueron citados con Farmacia para la obtención del tratamiento, comenzándolo al día siguiente.

Conclusiones: La aplicación de un sistema de “Alerta Microbiología” y el trabajo multidisciplinar con Farmacia nos ha permitido facilitar el acceso al tratamiento de la hepatitis C con un ahorro temporal importante.

89. LA MICROELIMINACIÓN DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS C DE TODOS LOS HOSPITALES PÚBLICOS DE MADRID

J.V. Lazarus¹, J.L. Calleja², M. Villota Rivas¹, I. Fernández³, F. Gea⁴, P. Ryan⁵, S. Alonso López⁶ y J. García-Samaniego⁷

¹Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ²Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid, España. ³Unidad de Hepatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴Departamento de Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ⁶Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁷Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid, España.

Introducción: Los antivirales de acción directa (AAD) pueden curar al $\geq 95\%$ de los casos del virus de la hepatitis C (VHC) pero no llegan a todos los que lo necesitan. Este estudio analiza la cascada de atención del VHC en Madrid en pacientes de riesgo para informar las medidas de micro-eliminación que se deberían implementar.

Métodos: Desde el 1/9/2019 se recopilaron datos de 6 hospitales públicos de Madrid de pacientes: en programas de hemodiálisis/pre-diálisis, coinfectados con VIH, con enfermedad hepática avanzada (EHA), con enfermedades hematológicas hereditarias (EHH) y trasplantados y de personas que se inyectan drogas (PID). Los datos que se analizaron se obtuvieron de historias clínicas e incluyen información de la cascada de atención y de la enfermedad hepática.

Resultados: De las 3.993 personas incluidas (69% hombres), se realizó la prueba anti-VHC en el 91% y 29% fueron positivos. Del total, al 35% se le realizó la prueba de ARN-VHC y 62% de estos fueron positivos. De aquellos, el 98% fueron adecuados para tratamiento: en 8% continúa en activo y en 89% se completó. De los tratados, el 85% obtuvo respuesta virológica sostenida después de 12 semanas (RVS12); en 10% el seguimiento discontinuó o no se

Tabla 1. Tabla descriptiva de los resultados del análisis de la cascada de atención del VHC en los hospitales públicos de Madrid.

	Hemodiálisis n (%)	Pre- diálisis n (%)	VIH n (%)	PID n (%)	EHH n (%)	EHA n (%)	Trasplante n (%)	Total n (%)
Número de pacientes	633 (15.9%)	31 (0.8%)	869 (21.8%)	427 (10.7%)	271 (6.8%)	876 (21.9%)	886 (22.2%)	3.993 (100.0%)
Anti-VHC realizada	630 (99.5%)	31 (100.0%)	813 (93.6%)	290 (67.9%)	210 (77.5%)	845 (96.5%)	824 (93.0%)	3.643 (91.2%)
Anti-VHC positivo	54 (8.5%)	1 (3.2%)	338 (38.9%)	274 (64.2%)	9 (3.3%)	295 (33.7%)	183 (21.7%)	1.154 (28.9%)
ARN-VHC realizada	240 (37.9%)	1 (3.2%)	327 (37.6%)	247 (57.8%)	13 (4.8%)	302 (34.5%)	246 (27.8%)	1.376 (34.5%)
ARN-VHC positivo	46 (19.2%)	0 (0.0%)	237 (72.5%)	122 (49.4%)	6 (46.2%)	284 (94.0%)	163 (66.3%)	858 (62.4%)
Adecuado para tratamiento	45 (97.8%)	NA	235 (99.2%)	121 (99.2%)	3 (50.0%)	280 (98.6%)	157 (96.3%)	841 (98.0%)
Tratamiento en activo	0 (0.0%)	NA	12 (5.1%)	33 (27.3%)	0 (0.0%)	17 (6.1%)	2 (1.3%)	66 (7.8%)
Tratamiento finalizado	44 (97.8%)	NA	219 (93.2%)	68 (56.2%)	3 (100.0%)	260 (92.9%)	154 (98.1%)	748 (88.9%)
RVS12 obtenida	44 (100.0%)	NA	208 (90.0%)	49 (48.5%)	2 (66.7%)	232 (83.8%)	155 (99.4%)	690 (84.7%)
Seguimiento discontinuado/ RVS12 desconocida	0 (0.0%)	NA	13 (5.6%)	41 (40.5%)	0 (0.0%)	25 (9.0%)	0 (0.0%)	79 (9.7%)
CHC	2 (4.5%)	NA	7 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	19 (6.9%)	68 (43.6%)	95 (11.6%)
Cirrosis descompensada	5 (11.4%)	NA	10 (4.3%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	44 (15.9%)	78 (50.0%)	135 (16.6%)

Notas: ¹Porcentaje del n total de pacientes. El total suma más de 100.0 al redondear los números.

²Porcentaje del n del número de pacientes del grupo/la columna correspondiente.

³Porcentaje del n de la celda de encima.

⁴Porcentaje del n de los adecuados para tratamiento del grupo/la columna correspondiente.

⁵Porcentaje de la suma del n del tratamiento en activo y el n del tratamiento finalizado.

CHC, carcinoma hepatocelular; EHA, enfermedad hepática avanzada; EHH, enfermedades hematológicas hereditarias; NA, no aplica; PID, personas que se inyectan drogas; RVS12, respuesta virológica sostenida después

de 12 semanas; VHC, virus de la hepatitis C.

conoce la RVS12; el 12% desarrolló carcinoma hepatocelular y el 17% cirrosis descompensada. Los pacientes con EHA tuvieron el mayor porcentaje de ARN-VHC positivos (32%) y los de pre-diálisis el menor (0%). La proporción más alta de tratados fue en pacientes con EHH (100%) y la menor en las PID (83%), quienes tuvieron la pérdida de seguimiento o el desconocimiento de la RVS12 más alto (41%).

Conclusiones: La carga del VHC en el sistema de salud de Madrid es alta en pacientes de riesgo. Estos resultados pueden contribuir a informar las medidas para eliminar el VHC en hospitales ya que persiste el problema de pérdida de seguimiento, sobre todo en las PID, y a alcanzar la meta de la Organización Mundial de la Salud de eliminar el VHC para 2030.

90. DESPISTAJE DE LA INFECCIÓN POR VHC EN INMIGRANTES A SU LLEGADA: UNA OPORTUNIDAD PARA LA VINCULACIÓN AL SISTEMA SANITARIO DE UNA POBLACIÓN VULNERABLE

M. Riveiro-Barciela^{1,2}, B. Treviño³, N. Serre³, A. Rando⁴, F. Salvador³, A. Barreira-Díaz¹, A. Palom¹, E. Vargas¹, D. Pou³, L. Roade^{1,2}, I. Molina³, F. Rodríguez-Frías^{2,4} y M. Buti^{1,2}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto Carlos III, Madrid, España. ³Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, PROSICS, Barcelona, España. ⁴Departamento de Bioquímica y Microbiología, VHIR, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La infección por VHC es superior en inmigrantes que población autóctona. Sin embargo, estos sujetos suele tener un acceso limitado al sistema sanitario, por lo que los centros que los atienden a su llegada al país podrían jugar un papel importante en el despistaje del VHC.

Métodos: Todos los inmigrantes visitados en el Centro Drassanes de Barcelona (Programa de salud internacional del ICS) fueron testados contra el anti-VHC entre enero/20 y febrero/21. En las muestras anti-VHC+, se realizó el test reflejo para ARN-VHC. Los sujetos con ARN VHC+ fueron evaluados para iniciar tratamiento.

Resultados: Se realizó despistaje del VHC en 1.000 individuos: 60,9% varones, edad 32 ± 14 años. La mayoría desconocía su status sobre el VHC. Prevalencia de anti-VHC+ del 2% (20 casos), con 4 (23,5%) de 18 sujetos ARN-VHC+ (0,4% del total). Procedencia más frecuente de sujetos testados y prevalencia de anti-VHC+: Europa del Este (sujetos testados = 28, tasa de anti-VHC+ = 14,3%), Asia Central (80, 7,5%), África Central (51, 7,8%), África Occidental (159, 1,3%), América Central (77, 1,3%), África Septentrional (144, 0,7%), Sur América (318, 0,6%), Europa Central (177, 0%) y Asia Occidental (17, 0%). Países con mayor tasa de anti-VHC+: Ucrania (2/11, 18,2%), Guinea Ecuatorial (4/27, 14,8%) y Pakistán (5/54, 9,3%). En la figura se resume los países de procedencia de los sujetos (verde) y aquellos con sujetos anti-VHC+ (rojo). Solo 4 (20%) de los anti-VHC+ sabían que tenían la infección. La prevalencia de anti-VHC+ fue diferente según la región de origen ($p < 0,001$) y los niveles de AST ($p = 0,008$), sin embargo la edad, género masculino, niveles de ALT, plaquetas, APRI o FIB-4 fueron similares. Los 4 sujetos con ARN VHC están actualmente recibiendo tratamiento antiviral con alta adherencia.

Conclusiones: el despistaje de VHC a la llegada al país permite detectar y tratar sujetos infectados, la mayoría procedentes de Asia Central, África Subsahariana y Europa del Este.

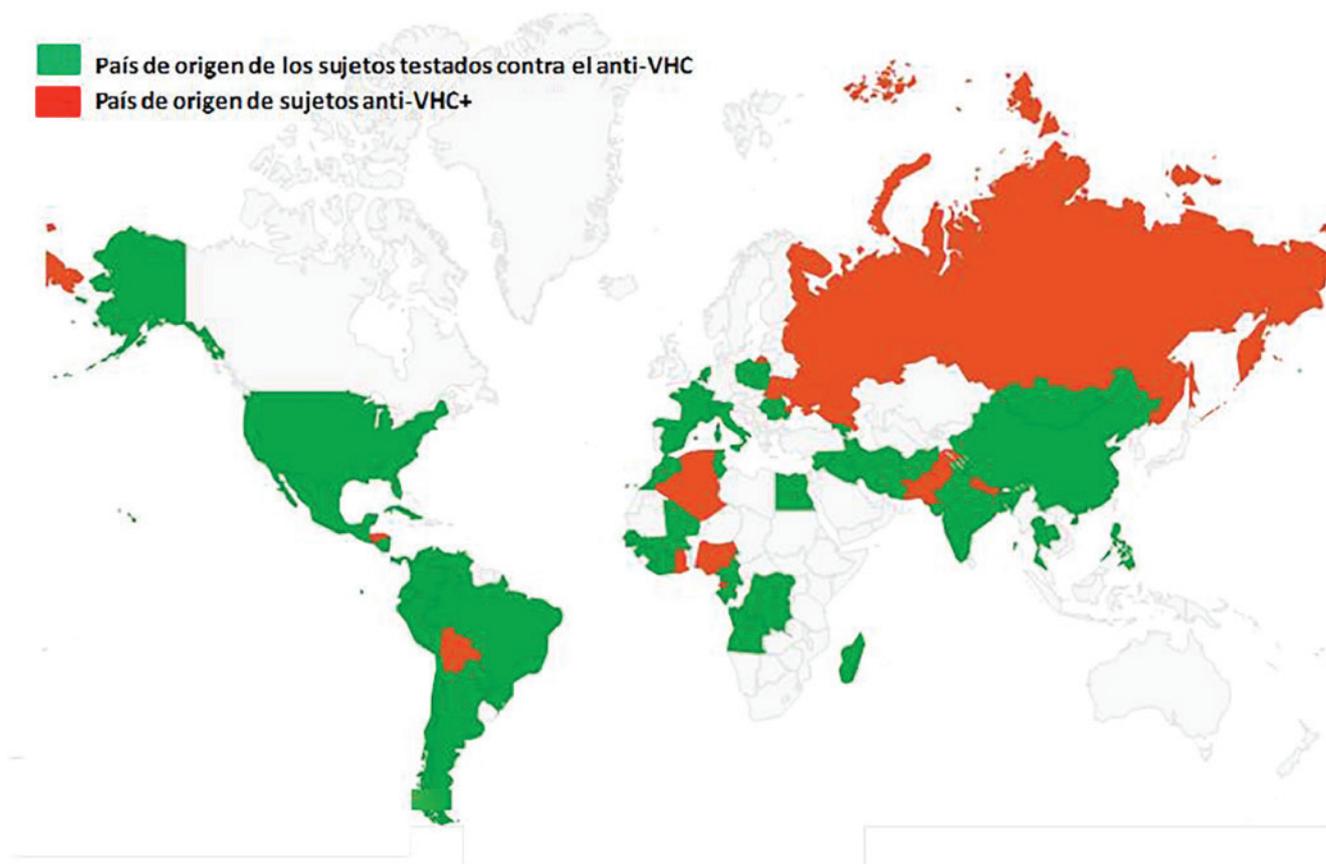


Figura P-90

91. RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROYECTO LOCAL DE MICROELIMINACIÓN DE HEPATITIS C

M.F. Guerra Veloz¹, P. del Pino Bellido¹, P. Navajas Hernández¹, P. Cordero Ruiz¹, F. Bellido Muñoz¹, E. Ramírez de Arellano², Á. Pascual Hernández², Á. Caunedo Álvarez¹ e I. Carmona Soria¹

¹Hepatology; ²Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción: Hacia el camino de la eliminación de la hepatitis C es importante realizar proyectos locales de búsqueda de pacientes con infección activa. El objetivo de nuestro estudio fue comparar la efectividad de varias estrategias de intervención en la reducción de tasa de no derivación y tasa de pérdida de seguimiento de pacientes con Hepatitis C crónica vs una cohorte histórica.

Métodos: Estudio ambispectivo que incluye una cohorte histórica de pacientes identificados con serología VHC positiva desde 2013 a mayo del 2018; y una cohorte prospectiva junio 2018-septiembre 2020 en el área sanitaria Virgen Macarena. En la cohorte prospectiva se han realizado las siguientes intervenciones: Formación a médicos de atención primaria (AP); Reuniones con los responsables de centros de tratamiento de adicciones (CTA) Curso de formación de residentes de AP de tercer y cuarto año; Creación de un circuito simplificado de derivación telemática a hepatología desde AP y CTA y creación de una consulta monográfica.

CARACTERÍSTICAS	Cohorte histórica 2013-2018	Cohorte prospectiva (2018 -2020)	P
DEMOGRÁFICAS			
Pacientes, n (%)	1330 (100.0)	565 (100)	
Hombres, n (%)	1088 (81.8)	408 (72.2)	p<0.0001
Age (años), mediana (IQR)	54 (48-61)	55 (49-62)	
>80 años, n (%)	73 (5.5)	46 (8.1)	0.03
Alcohol activo, n (%)	36 (2.7)	57 (10.1)	p<0.0001
Ex-ADVP, n (%)	469 (35.3)	132 (23.4)	p<0.0001
Terapia sustitución Opioides, n (%)	102 (7.7)	36 (6.4)	0.36
Usuarios Activos de drogas, n (%)	9 (0.7)	25 (4.4)	p<0.0001
Migrantes, n (%)	44 (0.9)	2 (0.4)	<0.05
Sin hogar, n (%)	18 (1.4)	9 (1.6)	0.84
Comorbilidades, n (%)			
Trastornos psiquiátricos	83 (6.2)	48 (8.5)	0.94
Enfermedad cardiovascular	34 (2.6)	46 (8.1)	p<0.0001
Enfermedad Renal Crónica	17 (1.3)	23 (4.1)	<0.05
Hipertensión Arterial	150 (11.3)	15 (13.3)	<0.0001
Hepatitis B coinfección	10 (0.8)	10 (1.8)	0.82
VIH	No se incluyó	61 (10.8)	
PRINCIPALES RESULTADOS	Cohorte histórica 2013-2018	Cohorte prospectiva (2018 -2020)	P
¿Quién solicita serología?			
Atención primaria	854/1330 = 53,6%	209/565 = 37%	p<0.00001
Hospitalaria	740/1330 = 46,4%	305/565 = 54%	p=ns
Tasa de no derivación	289/ 1330 = 21.7%	36/565 = 6.4% ¹	p<0.00001
Atención primaria	(204) 70.6%	(27) 54 %	
Hospitalaria	(85) 29.4%	20 40%	
Se pide Carga viral	915/1041 = 87,9%	550/ 565 =97.3% ²	p<0.00001
	(no diagnóstico 1 solo paso)	1 solo paso (68%)	
Tasa Infección Activa	659/915 = 72%	236/550 = 42.9%	p<0.00001
Pérdida seguimiento	241 /1041 = 23.1%	37/402 = 9.2 % ³	p<0.00001

1. Se incluye paciente con CV positiva y CV no pedida.

2. Se incluye paciente que tiene CV realizada durante el tiempo de estudio.

Resultados: Se incluyeron 1.330 serologías positivas en la cohorte histórica y 565 en la cohorte prospectiva, en su mayoría hombres con una mediana de edad 54 (IQR 48-61) años. Destaca significativamente en la cohorte prospectiva un mayor porcentaje de pacientes añosos (> 80 años), patología cardiovascular y renal, así como mayor consumo activo de alcohol y drogas (tabla). La tasa de no derivación (6,4 vs 21,7% p < 0,0001) así como la tasa de pérdida de seguimiento (9,2 vs 23,1 p < 0,05) fue menor durante el 2018-2020 en comparación con la cohorte retrospectiva (tabla). La tasa de infección activa descendió del 72 al 42,9% en el periodo 2018-2020.

Conclusiones: Formación y creación de equipos multidisciplinares, así como la simplificación del proceso diagnóstico y de derivación reducen la tasa de no derivación al igual que la de pérdida de seguimiento. Medidas proactivas de búsqueda vinculan a paciente con consumo activo de tóxicos y hepatitis C al sistema.

92. MICROELIMINACIÓN DE HEPATITIS C EN POBLACIÓN INMIGRANTE: EXPERIENCIA EN ASENTAMIENTOS. RESULTADOS PRELIMINARES

M. Casado Martín¹, M. Estévez Escobar², C. Picón Marín³, I. Aguilar Martín⁴, C. Pérez Pérez² y T. Cabezas Fernández⁵

¹UGC Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. ²UGC Digestivo, APES Hospital de Poniente, Almería, España. ³Cruz Roja Almería, España. ⁴Distrito Sanitario de Poniente, Almería, España. ⁵UGC de Biotecnología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción: La población inmigrante procedente de áreas de alta endemicidad de hepatitis C constituye un grupo de elevada prevalencia de infección, cuyo abordaje requiere estrategias de diagnóstico y tratamiento "point of care" ya que una gran parte de ellos no tiene acceso a nuestro sistema sanitario. El objetivo de nuestro trabajo ha sido la puesta en marcha y evaluación de un plan de microeliminación de hepatitis C en asentamientos de inmigrantes en Almería.

Métodos: Proyecto iniciado en febrero 2021, llevado a cabo por los servicios de Aparato Digestivo de los hospitales de Torrecárdenas y Poniente en colaboración con personal sanitario de Cruz Roja Almería, en 2 asentamientos, donde residen inmigrantes procedentes de áreas de alta y media prevalencia de infección VHC. El proyecto se llevará a cabo durante el año 2021. El diagnóstico de la infección VHC se ha llevado a cabo mediante el test OraQuick en saliva realizado en el asentamiento por enfermeras de Cruz Roja. En los pacientes positivos se procederá a la determinación del RNA en laboratorio centralizado mediante recogida de muestra de sangre seca. Posteriormente, los pacientes con infección activa, tras agilización de la gestión de su tarjeta sanitaria en colaboración con atención primaria, acudirán a la consulta de hepatología con un acompañante de Cruz Roja, donde tras la evaluación del paciente, se procederá a la prescripción del tratamiento antiviral y recogida del mismo de farmacia hospitalaria por personal de Cruz Roja en una sola visita. El tratamiento será controlado y dispensado diariamente por personal sanitario de Cruz Roja.

Resultados: Desde el 1 febrero 2021 hasta el 30 de marzo se ha realizado la determinación de anti VHC en un total de 97 migrantes, en 2 asentamientos, uno en el área de Levante (74) y otro en el de Poniente (23). La mayor parte han sido varones (94). La edad media de los pacientes fue 33 años (19-58). 70 pacientes procedían de Marruecos, 26 de Senegal y 1 de Guinea-Ecuatorial. En esta primera evaluación, no hemos obtenido ningún resultado positivo, no obstante, son resultados preliminares de los dos primeros meses tras la puesta en marcha del programa.

Conclusiones: El abordaje de la infección VHC en población inmigrante sin acceso a nuestro sistema sanitario, requiere una descentralización del diagnóstico y tratamiento. La colaboración con

instituciones que habitualmente se encargan del cuidado de estos pacientes, como es Cruz Roja en nuestro caso, es crucial para la puesta en marcha de programas de microeliminación en dicha población.

93. LA ADHERENCIA A LOS CENTROS DE ADICCIÓN DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19 DE LOS INDIVIDUOS CON TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS ES BAJA, LO QUE DIFICULTA EL CRIBADO Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

C. Marcos-Fosch¹, L. Grau-López², R.F. Palma-Álvarez², C. Daigre², A. Rando-Segura³, J. Llaneras¹, M. Riveiro-Barciela¹, F. Rodríguez-Frias³, J. Colom⁴, R. Esteban¹ y M. Butí¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ³Laboratorio de Hepatitis virales, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España. ⁴Director del programa PCAVIHV (Prevención, Control y Atención al VIH, las ITS y las Hepatitis Viricas), España. Agencia de Salud Pública de Catalunya, Barcelona, España.

Introducción: El control de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) en individuos con trastornos por uso de sustancias (TUS) y usuarios de drogas por vía parenteral es clave para alcanzar el objetivo de la OMS de eliminación de la hepatitis C. A pesar de los esfuerzos volcados para llegar a esta población, el cribado y tratamiento sigue suponiendo un reto. El objetivo del estudio fue analizar la incidencia de infección de VHC en una cohorte de sujetos con TUS que previamente habían sido cribados y tratados y conocer el grado de adherencia a los centros de adicción especialmente durante la pandemia por COVID-19.

Métodos: Estudio prospectivo realizado en un centro de adicciones vinculado a un hospital universitario que incluyó sujetos con TUS, a los que previamente (2018-2019) se les realizó cribado de VHC y se les ofreció tratamiento por un equipo multidisciplinar en la unidad de adicciones. Durante la pandemia de COVID 19 se les ofreció nuevamente cribado del VHC para valorar el grado de adherencia al centro de adicción y la incidencia de nuevas infecciones y reinfecciones.

Resultados: En el primer estudio se reclutaron 401 individuos con TUS de los cuales 112 (30%) eran anti-VHC positivos y 42 (10%) RNA-VHC positivo. Se logró iniciar tratamiento y verificar RVS12 en 15 de ellos, siendo el resto pérdidas de seguimiento. Dieciocho meses más tarde solo 242 pacientes (60,3%) seguían adheridos al centro de adicciones y de ellos, 176 (72%) aceptaron ser cribados. Se detectaron 58 (33%) casos anti-VHC positivos (dos previamente negativos) y el RNA-VHC se detectó en 6 (3,4%) de los anti-VHC positivos. Cuatro eran previamente conocidos y no habían aceptado tratarse y 2 (1,1%) eran nuevas infecciones. Entre los pacientes previamente tratados y curados no hubo ninguna reinfección. La adherencia al centro de adicción fue significativamente más alta en los sujetos de mayor edad (47 ± 11 vs 44 ± 12 , $p < 0,02$) y en aquellos con consumo previo o activo de opiáceos (70% vs 30%, $p < 0,008$). Por el contrario, los pacientes con consumo de cocaína fueron menos adherentes al seguimiento (45% vs 55%, $p < 0,049$). La presencia de antecedentes psiquiátricos, como trastornos psicóticos y afectivos, mejoró la adherencia al seguimiento (66% vs 34%, $p < 0,003$; 72% vs 28%, $p < 0,043$; 70% vs 30%, $p < 0,007$; respectivamente).

Conclusiones: Los pacientes con TUS a pesar del cribado y tratamiento mantienen una prevalencia y incidencia de infección por VHC alta. La adherencia a los centros de adicción es baja, siendo la tasa de abandono del seguimiento del 40%. Se evidencian diferencias significativas demográficas, clínicas y en el patrón de consumo de sustancias entre los pacientes adherentes y los que abandonan el seguimiento.

94. LA BÚSQUEDA DEL DAÑO HEPÁTICO Y SEROLOGÍA HEPATITIS B EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 ES SUBÓPTIMA: RESULTADOS DE UNA ENCUESTA A FACULTATIVOS

C. Alventosa Mateu¹, I. Pérez Álvarez¹, A. Fernández Soro¹, S. Benlloch Pérez^{2,3}, M. Latorre Sánchez¹, F. Sanz Herrero⁴, J.J. Urquijo Ponce¹, F. Puchades Gimeno⁵, M. García Deltoro⁶, C. Gimeno Cardona⁷, M.D. Ocete Mochón⁷ y M. Diago Madrid¹

¹Servicio de Patología Digestiva, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. ²Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Valencia, España. ³CIBEREHD, España. ⁴Servicio de Neumología; ⁵Servicio de Medicina Interna; ⁶Servicio de Enfermedades Infecciosas; ⁷Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

Introducción: El daño hepático (DH) definido por elevación de los enzimas hepáticos se ha asociado con mayor gravedad y peor evolución clínica, pero no está estipulado como factor pronóstico en las guías de práctica clínica. Estos pacientes son atendidos por equipos médicos multidisciplinares y habitualmente tratados con fármacos con capacidad para reactivar una hepatitis B. Nuestro objetivo es determinar si se realiza una búsqueda sistemática de DH y hepatitis B por parte de los facultativos.

Métodos: Se distribuyó una encuesta de 13 preguntas de elaboración propia a facultativos que tratan pacientes con COVID-19 en distintos hospitales nacionales. Se indagó sobre la búsqueda y seguimiento del DH, la determinación de serologías de hepatitis B y la opinión de los encuestados sobre la asociación del DH con la gravedad y pronóstico de la COVID-19.

Resultados: Se obtuvieron 173 respuestas de 13 centros hospitalarios, con heterogeneidad respecto a especialidad médica, experiencia laboral y lugar de atención a pacientes con COVID-19. La búsqueda sistemática del DH en la valoración inicial de estos pacientes se realizó por el 50,9% de los encuestados, siendo el motivo principal (72,3%) por estar protocolizado en su centro. Los porcentajes no superaron el 45% para la búsqueda sistemática o esporádica del daño hepático durante la hospitalización o seguimiento ambulatorio, incluso si presentaban hepatopatía conocida. La determinación sistemática de serología de virus B se realizó en el 36,4%, y el 19,7% únicamente la determinaban si planeaban iniciar un tratamiento inmunomodulador. El 54,7% consideró que existe asociación no relevante entre DH y gravedad/evolución desfavorable, pero solo el 9,8% consideró que esta asociación es relevante.

Conclusiones: El grado de búsqueda de DH y hepatitis B en pacientes con COVID-19 por parte de los facultativos encuestados es subóptimo. Consideramos necesario concienciar sobre las implicaciones pronósticas del DH en estos pacientes.

95. MEJORA DEL CONTROL GLUCÉMICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRAS LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS HEPATITIS C CON LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

A. García Rodríguez

Hospital San Pedro, Logroño, España.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) está asociada con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y puede empeorar el control glucémico de estos pacientes. Nuestro objetivo fue investigar si la erradicación de la infección por VHC con agentes antivirales de acción directa (AAD) se asocia con un mejor control glucémico en pacientes con DM2. Se realizó un estudio descriptivo evaluativo antes-después, que incluyó 59 pacientes con DM2 e infección por VHC que lograron una respuesta viral sostenida con los AAD desde abril de 2015 hasta diciembre 2016 en el Hospital San Pedro de

1. ¿Cuál ha sido su dedicación con pacientes con COVID-19 en los últimos meses?
Exclusiva (28,9%); **Parcial (56,6%)**; Esporádica (14,5%).
2. ¿Dónde atiende principalmente a estos pacientes?
Sala de hospitalización (61,3%); Urgencias (11%); Unidad de cuidados intensivos (17,9%); Atención primaria (5,2%); Otros (4,6%).
3. ¿Cuál es su especialidad? **Medicina interna/Infecciosas (27,7%)**; Neumología (8,6%); Anestesia/Intensivos (19,7%); Medicina de familia (11,6%); Aparato digestivo (21,4%); Otros (11%).
4. ¿Cuál es su experiencia profesional? Médico interno residente (17,9%); **Adjunto hace < 10 años (46,2%)**; Adjunto hace > 10 años (35,8%).
5. ¿Realiza determinaciones de Bilirrubina total, GOT, GPT, Fosfatasa alcalina y GGT en la valoración inicial del paciente COVID-19?
Siempre (54,9%); Solo si precisan hospitalización (36,4%); Solo si presentan hepatopatía conocida (0%); No (6,4%); NS/NC (2,3%).
6. ¿Cuál es el principal motivo para realizar estas determinaciones?
Está protocolizado en mi centro (72,3%); Realizo una búsqueda activa (23,1%); Pienso que tienen importancia pronóstica (27,7%); No existe un motivo concreto (4%); NS/NC (4,6%).
7. Si estas determinaciones son normales al diagnóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados SIN enfermedad hepática conocida ¿realiza nuevas determinaciones durante su seguimiento hospitalario?
Diariamente (21,4%); **Esporádicamente (43,9%)**; Solo si la evolución clínica no es favorable (13,3%); No (5,8%); NS/NC (15,6%).
8. Si estas determinaciones son normales al diagnóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados CON enfermedad hepática conocida ¿realiza nuevas determinaciones durante su seguimiento hospitalario?
Diariamente (36,4%); **Esporádica (38,2%)**; Solo si la evolución clínica no es favorable (5,8%); No (3,5%); NS/NC (16,2%).
9. Si atiende un caso asintomático o leve y considera necesario realizar una extracción sanguínea ¿incluye estas determinaciones?
Siempre (50,9%); Solo si presenta hepatopatía conocidas (10,4%); Solo en algunas ocasiones (16,2%); Nunca (6,9%); NS/NC (15,6%).
10. ¿Solicita serologías de hepatitis víricas B en pacientes con COVID-19?
Siempre (36,4%); Solo si presentan alteración de los parámetros de función hepática (12,1%); Solo si voy a indicar un tratamiento inmunomodulador para la COVID-19 (19,7%); No (25,4%); NS/NC (6,4%).
11. Si existe daño hepático en el momento del alta hospitalaria del paciente ¿realiza controles posteriores de bioquímica hepática?
Siempre (31,2%); Solo si presenta hepatopatía conocidas (5,8%); Solo si el paciente estuvo grave o tuvo evolución tórpida (12,7%); No (9,2%); **NS/NC (41.1%)**.
12. ¿La presencia de daño hepático le hace cambiar el manejo o seguimiento del paciente?
No (3,5%); No cambio el tratamiento, pero realizo un seguimiento clínico/analítico más estrecho (22,5%); **No cambio el tratamiento, pero solicito exploraciones complementarias y valoro hepatotoxicidad farmacológica (46'8%)**; Sí que cambio o intensifico el tratamiento (13,3%); NS/NC (13,9%).
13. ¿Qué opina sobre la asociación del daño hepático con la gravedad/pronóstico de los pacientes con COVID-19?
Existe asociación relevante con gravedad/evolución desfavorable (9,8%); Existe asociación no relevante con gravedad/evolución desfavorable (**64,7%**); Existe asociación con gravedad/evolución favorable (1,2%); No existe asociación (9,8%); NS/NC (14,5%).

Figura P-94

Logroño. Se compararon los niveles de HbA1c, glucosa basal y medicación antidiabética antes y hasta 24 meses después del tratamiento. Se ha observado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c (-0,3%; $p < 0,001$) siendo la media inicial de HbA1c de 6,7%. Esta diferencia fue mayor entre los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis. La media de glucosa basal fue de 127 mg/dl sin detectar cambios estadísticamente significativos a los 24 meses respecto al valor inicial. El 13,8% de los pacientes pudo disminuir su tratamiento antidiabético, sobre todo, entre los insulinodependientes. En base a los resultados del estudio, la erradicación del VHC con los AAD se asocia con un mejor control glucémico en pacientes con DM2, como lo demuestra la disminución de la HbA1c y de los requerimientos de insulina. Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para verificar el impacto de estos hallazgos sobre las complicaciones de la diabetes y el riesgo cardiovascular.

	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
HbA1c (%)	6,7	6,5	6,3	6,6
Media de cambio (%)		-0,2	-0,4	-0,1
p-valor		< 0,001	< 0,001	0,026
N	58	54	51	45

96. LA CINÉTICA DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS PREDICE SU PÉRDIDA TRAS LA INTERRUPTIÓN FARMACOLÓGICA EN PACIENTES ANTÍGENO E NEGATIVOS

T. Broquetas^{1,2}, J.J. Hernández³, M. García Retortillo^{1,2}, L. Canillas^{1,2}, M. Puigvehí^{1,2}, N. Cañete^{1,2}, S. Coll^{1,2}, A. Viu^{1,2}, E. Garrido^{1,2}, M. Micó³, X. Bessa^{1,2} y J.A. Carrión¹

¹Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, España. ³Laboratori de Referència de Catalunya, El Prat de Llobregat, España.

Introducción: Estudios en pacientes con hepatitis crónica B (HCB) antígeno E (HBeAg) negativo tratados con análogos de nucleós(t)idos (AN), han demostrado que la suspensión del tratamiento tras un periodo de supresión viral puede mejorar las tasas de pérdida del antígeno de superficie (HBsAg). La guía clínica Europea sugiere que el tratamiento con AN podría ser interrumpido tras 3 años de supresión viral, aunque hay pocos estudios en población caucásica que hayan evaluado la cinética del HBsAg y el impacto de la duración del tratamiento.

Métodos y objetivos: Estudio unicéntrico, longitudinal ambispectivo en pacientes no cirróticos con HCB HBeAg negativos, tratados con AN durante un mínimo de 3 años, en el que se han analizado los niveles de HBsAg durante el tratamiento y tras la suspensión. El objetivo principal fue evaluar la cinética del HBsAg antes y después de la parada del AN. El objetivo secundario fue determinar la influencia de la cinética del HBsAg en la respuesta viral tras la retirada. Se definió recidiva clínica la elevación de alaninaminotransferasa (ALT) > 2 veces el límite superior de la normalidad (xLSN) con DNA > 2.000 UI/mL y respuesta sostenida la persistencia de ALT < 2xLSN con DNA < 2.000 UI/mL.

Resultados: De diciembre de 2017 a octubre de 2019, se suspendió el tratamiento en 58 pacientes, en 6 no se disponía de muestras antes de iniciar el AN. Los niveles de HBsAg pre y posttratamiento fueron evaluados en 52 pacientes, 75% hombres, edad mediana de 52 años y duración del tratamiento con AN de 8,2 años. Durante el primer año post tratamiento, 6 (11,5%) pacientes perdieron el HB-

sAg y 3 (5,7%) tuvieron que reiniciar el AN. El análisis multivariado mostró que el descenso del HBsAg durante el tratamiento se asociaba de forma independiente a la pérdida del HBsAg (OR = 0,10; IC95% = 0,016-0,632; $p = 0,014$). La mitad de los pacientes con un descenso del HBsAg > 1 log₁₀ UI/ml durante el tratamiento (n = 10) perdieron el HBsAg el primer año tras la parada, en comparación a el 2,4% de los que presentaron un descenso < 1log₁₀UI/ml (n = 42) (Log-rank < 0,001). En los pacientes con descenso del HBsAg > 1 log₁₀ UI/ml que no perdieron el HBsAg, el 80% se mantuvieron en respuesta sostenida y ninguno presentó recidiva clínica. Además, tras la interrupción del tratamiento, se observó una aceleración del descenso del HBsAg (log₁₀UI/ml/año) en los pacientes tratados más de 6 años en comparación al resto (-0,20 vs -0,06, $p < 0,05$).

Conclusiones: La cinética del HBsAg durante el tratamiento con AN puede predecir su pérdida tras la interrupción farmacológica. La mitad de los pacientes con un descenso del HBsAg > 1log UI/ml durante el tratamiento pueden negativizarlo el primer año tras la parada. Tras la interrupción del AN se observa una aceleración del descenso del HBsAg, especialmente en pacientes tratados más de 6 años. Estos datos sugieren que el tratamiento antiviral durante más de 3 años podría acelerar la pérdida del HBsAg tras la parada.

97. ELIMINACIÓN DEL VHC EN UDIV ACTIVOS: SOF/VEL COMO UNA HERRAMIENTA SENCILLA EN UNA ESTRATEGIA DE TESTAR & TRATAR EN ESTA POBLACIÓN VULNERABLE

F. Pérez Hernández¹, E. Teti², M. Selfridge³, J. O'Loan⁴, H. Wedemeyer⁵, S. Rodríguez-Tajes⁶, B. Conway⁷, A. Wong⁸, M. García Retortillo⁹, R. Ranieri¹⁰, P. Ryan¹¹, L. Morano¹², M.F. Guerra Veloz¹³, M. Fenech¹⁴, E. Jiménez¹⁵, J. Foucher¹⁶, M. Buti¹⁷, F. Carrat¹⁸, M. Milella¹⁹, I. Maida²⁰, F. Campanale²¹, A. Ramji²², A. Mangia²³, C. Brixko²⁴, M. Mertens²⁵, C. Hernández López²⁵, I. Ntalla²⁶, K. Vanstraelen²⁵ y L. Barret²⁷

¹Digestive Disease Department, Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ²Infectious Diseases Clinic, Tor Vergata University, Rome, Italia. ³Cool Aid Community Health Centre, Victoria, BC, Canadá. ⁴Kombi Clinic & Medeco Inala, Brisbane, Australia. ⁵Leberstiftungs-GmbH Deutschland, Hannover, Department of Gastroenterology and Hepatology, Essen University Hospital, Alemania. ⁶Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS, Ciberehd, España. ⁷Infectious Diseases, Vancouver Infectious Diseases Centre, Vancouver, Canadá. ⁸Department of Medicine, University of Saskatchewan, Regina, Saskatchewan, Canadá. ⁹Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, España. ¹⁰Penitentiary Health Service Region Lombardy, San Paolo Hospital University of Milano, Italia. ¹¹Infanta Leonor Hospital, Madrid, España. ¹²Unit of Infectious Diseases, Álvaro Cunqueiro University Hospital, Vigo, España. ¹³Virgen Macarena University Hospital, Seville España. ¹⁴Qld, España. ¹⁵Injectors Health Network Ltd. Better Access Medical Clinic, Brisbane, Australia. ¹⁶Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España. ¹⁷Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Francia. ¹⁸Liver Unit, Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ¹⁹Sorbonne Université, INSERM, IPLEP, APHP, ANRS Hepather cohort, Francia. ²⁰Clinic of Infectious Diseases, University of Bari, Italia. ²¹Department of Medical, Surgical, and Experimental Sciences; University of Sassari, Italia. ²²Local health department BAT, ASL BAT and Infectious disease Consultant of Detention Center, Trani, Italia. ²³University of British Columbia, Canadá. ²⁴Ircs-Ospedale Casa Sollievo Della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia. ²⁵CHR Citadelle, Dept Gastroenterol & Digest Oncol, Liege, Bélgica. ²⁶Medical Affairs, Gilead Sciences Europe Ltd, España. Reino Unido. ²⁷Pharmacovigilance and Epidemiology, Gilead Sciences Europe

Ltd, España. Reino Unido. ²⁷Infectious Diseases, NSHA/Dalhousie University, Halifax, NS, Canadá.

Introducción y objetivos: Para alcanzar los objetivos de eliminación marcados por la OMS para 2030, el tratamiento del VHC debe priorizarse en poblaciones clave, incluyendo a pacientes usuarios activos de drogas intravenosas (UDIV). La simplificación de la cascada de tratamiento es esencial para lograr este objetivo, aún más en la era de la COVID-19. Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) es un régimen libre de inhibidores de la proteasa, de comprimido único, pangénotípico, panfibrótico y con un perfil de seguridad y de interacciones favorable, que se toma con o sin alimentos. Este análisis en vida real evalúa a SOF/VEL como una estrategia simple para implementar un enfoque de Testar & Tratar en UDIV activos infectados por el VHC.

Métodos: Se incluyeron adultos UDIV activos tratados para el VHC con SOF/VEL durante 12 semanas en diferentes contextos clínicos, en 25 cohortes de 6 países. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de descompensación o exposición previa a inhibidores NS5A. Los criterios de valoración fueron: tasas de curación del VHC (respuesta virológica sostenida \geq 12 semanas tras el final del tratamiento, RVS12) y el tiempo hasta tratamiento (TT), definido como el tiempo desde la determinación más reciente de ARN de VHC hasta el inicio del tratamiento con AAD.

Resultados: El análisis incluyó 340 pacientes: edad media 44 ± 10 años, 84% varones, 15% con cirrosis compensada (CC), 8% tratados previamente, 43% genotipo (GT) 1 y 41% GT3. El 73% de los pacientes tenía un trastorno mental diagnosticado, el 27% eran personas sin hogar y el 21% estaban en prisión. De los pacientes con dato disponible de TT ($n = 334$), el 10% fue tratado el mismo día del diagnóstico, el 16% en la primera semana, el 39% en el primer mes y el 69% en los tres primeros meses. Una adherencia inferior al 90% fue observada en 24 pacientes (8%). Se disponen de datos de RVS12 en 254 pacientes (75%). Se documentó fracaso no virológico o fracaso por causa desconocida en 86 pacientes (25%), el 79% por pérdida de seguimiento. En total, la RVS12 fue del 98% (249/254). 98% (80/82) en pacientes sin cirrosis y 95% (20/21) en pacientes con CC. La RVS12 fue del 97% (181/186) en los UDIV activos con trastornos mentales. El 96% (104/180) de los UDIV activos con infección por GT3 se curó, incluidos el 95% (20/21) de los que tenían CC. De los 31 pacientes que empezaron el tratamiento 1 semana siguiente al diagnóstico todos lograron SVR12 en comparación, frente a 126/129 (98%) que lo empezaron en los 3 meses siguientes.

Conclusiones: SOF/VEL es un tratamiento simple del VHC que consigue tasas elevadas de curación en UDIV activos, incluidos pacientes con varias complicaciones. La pérdida de seguimiento sigue siendo un reto en esta población. La sencillez en el abordaje de SOF/VEL, que permite acortar la cascada asistencial y empezar un tratamiento rápido con altas tasas de curación, puede ayudar a resolver este importante problema.

98. MAYOR RALENTIZACIÓN DIAGNOSTICA DE LA HEPATITIS C DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-2 EN ESTRATEGIAS DESCENTRALIZADAS Y EN GRUPOS DE ALTA PREVALENCIA

D. Morales Arraez¹, F. Benítez-Zafra¹, F. Díaz-Flores², M.J. Medina-Alonso³, L. Goretti Santiago⁴, V. Pérez-Pérez³, F. Gutiérrez-Nicolás⁵, M. Hernández-Guerra^{1,6}

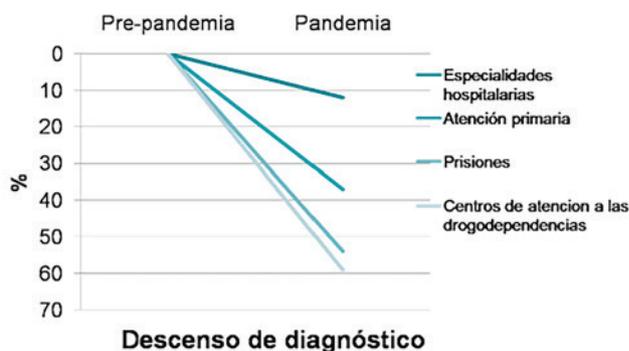
¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ³Unidad de Atención a las Drogodependencias ANTAD, España. ⁴Unidad de Atención a las Drogodependencias San Miguel, España. ⁵Departamento de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ⁶Instituto Universitario de Tecnologías Biomédicas CIBICAN,

Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y Dermatología, Universidad de La Laguna, España.

Introducción: La pandemia por SARS-2 es probable que haya tenido una importante repercusión en el diagnóstico del virus de la hepatitis C (VHC), pero de forma desigual según la estrategia diagnóstica y grupo de riesgo. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto de la pandemia por SARS-2 en el diagnóstico del VHC para planificar mejoras.

Métodos: Registro de solicitudes de anticuerpos/RNA por venopunción en centro hospitalario y atención primaria (centralizado) y mediante venopunción o test de gota de sangre seca realizados en prisión y centros de drogodependencias remitidos para procesamiento al centro hospitalario (descentralizado integrado) durante el periodo de un año antes (pre-pandemia) y después (pandemia) del inicio de la alerta sanitaria por SARS-2. Se registró el resultado y origen de estas, y las características de los pacientes.

Resultados: Se registró un total de 33.742 determinaciones (51% varones, 52 ± 16 años) realizadas el 96,7% de forma centralizada (45,7% atención primaria, 51% especialidades hospitalarias), y 3,3% de forma descentralizada (2% prisiones, 1,3% centros de drogodependencias). Durante el periodo de pandemia comparado con el pre-pandemia hubo una disminución del 25% del número de determinaciones de forma centralizada frente al 56% de descenso en la descentralizada (figura con grupos desglosados). Se objetivó un mayor porcentaje de VHC positivo en la estrategia descentralizada (11,7% vs 1,4%, $p < 0,001$), si bien sin diferencias entre los dos periodos (centralizado 1,4% vs 1,5%, $p = 0,366$; descentralizado 10,7% vs 12,8%, $p = 0,357$).



Conclusiones: Durante la pandemia por SARS-2 se ha objetivado un descenso brusco en el esfuerzo diagnóstico del VHC, especialmente en estrategias diagnósticas descentralizadas y en grupos de alta prevalencia. Estos resultados sugieren un retraso diagnóstico que dificultará alcanzar la meta de eliminación de VHC en nuestro país en 2023, por lo que urgen medidas para reactivar el diagnóstico en grupos prioritarios.

99. EL DAÑO HEPÁTICO ES UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE PEOR EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19: ESTUDIO RETROSPECTIVO UNICÉNTRICO

C. Alventosa Mateu¹, E. Sánchez Ramos¹, E. Guillén Botaya¹, J.J. Urquijo Ponce¹, F. Puchades Gimeno², S. Benlloch Pérez^{3,4}, F. Sanz Herrero³, M. Latorre Sánchez¹, M. García Deltoro⁶, C. Gimeno Cardona⁷, M.D. Ocete Mochón⁷ y M. Diago Madrid¹

¹Servicio de Patología Digestiva; ²Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. ³Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁴CIBEREHD, España. ⁵Servicio de

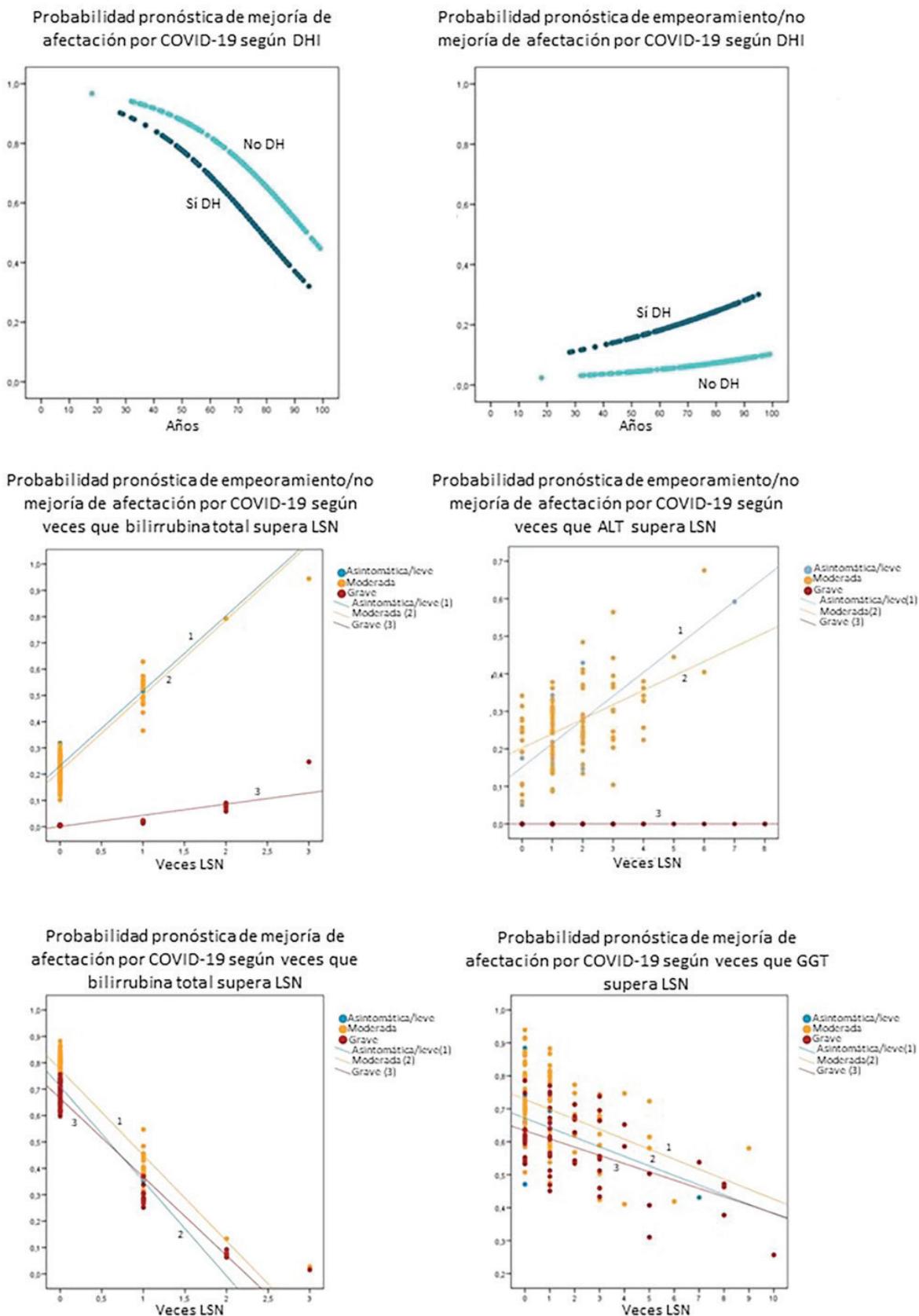


Figura P-99

Neumología; ⁶Servicio de Enfermedades Infecciosas; ⁷Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

Introducción: El daño hepático (DH) en pacientes con COVID-19 se asocia con mayor afectación clínica, pero su implicación pronóstica ha sido menos estudiada. El objetivo es determinar si DH es factor de riesgo de afectación y evolución clínica desfavorables.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes COVID-19 hospitalizados del 1/02/2020 al 15/05/2020. DH fue la elevación de bilirrubina total (BT), AST, ALT, fosfatasa alcalina o GGT, siendo DH inicial (DHI) el presente al diagnóstico de COVID-19 y global (DHG) el presente al cualquier momento. Excluimos pacientes con hepatotoxicidad farmacológica (criterios de Aithal), hepatopatía crónica u hospitalización no secundaria a COVID-19. Se analizaron las variables del paciente: edad, sexo, FIB-4 e índice Charlson. La afectación clínica de COVID-19 fue: leve (síntomas con exploración normal), moderada (patrón intersticial/neumonía sin insuficiencia respiratoria) y grave (neumonía con insuficiencia respiratoria). La evolución clínica se clasificó en: empeoramiento (cambio a mayor afectación), mejoría (cambio a menor afectación) y no mejoría (no cambio). El análisis estadístico empleó regresión logística con p-valor < 0,05.

Resultados: De 346 pacientes se incluyeron 302. La prevalencia fue: DHI 46,4% y DHG 60,9%. No hubo asociación entre DH y variables del paciente. Se asoció DH con afectación clínica moderada/grave (OR = 2,56, p = 0,02). DHI se asoció con menor probabilidad de mejoría (OR = 0,48, p = 0,010) y mayor probabilidad de empeoramiento/no mejoría (OR = 4,88, p < 0,001), con resultados similares para DHG. Hubo menor probabilidad de mejoría si se elevaron BT (OR = 0,21, p = 0,001) y GGT (OR = 0,84, p = 0,06, no significativo) y mayor probabilidad de empeoramiento/no mejoría con BT (OR = 1,77, p = 0,01) y ALT (OR = 1,36, p = 0,12, no significativo). DH se asoció con ingreso en UCI (OR 5,28, p = 0,001), pero no con mayor mortalidad.

Conclusiones: El DH se asocia con mayor afectación y peor evolución clínicas en pacientes con COVID-19.

100. RIESGO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS MÚLTIPLES EN PACIENTES QUE RECIBEN ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PANGENOTÍPICOS (AADP) PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: UN ESCENARIO COMPLEJO EVALUADO POR PRIMERA VEZ EN PACIENTES ESPAÑOLES

J. Turnes¹, A. García-Herola², R. Morillo³, M. Méndez⁴, M. Rueda⁴, C. Hernández⁵ y A. Sicras-Mainar⁶

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. ²Sección de Medicina Digestiva, Hospital Marina Baixa, Vilajoyosa, España. ³Farmacología Clínica, Hospital de Valme, AGS Sur, Sevilla, España. ⁴Medical Affairs, Gilead Sciences S.L., Madrid, España. ⁵Global Medical Affairs, Gilead Sciences Europe Ltd, Reino Unido. ⁶HEOR, Atrys Health, Barcelona, España.

Introducción: Estudios anteriores han evaluado el riesgo de interacciones farmacológicas (IFs) en pacientes (pts) con hepatitis C tratados con AADp, basándose en interacción por parejas (AADp y comedificación única). Sin embargo, se deben considerar múltiples comedificaciones (≥ 2 comed) y múltiples (multi-IFs) en un mismo pt. Nuestro objetivo fue describir la prevalencia del riesgo de multi-IFs.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo, obtenido de la base de datos BIG-PAC (Atrys Health) de 1,8 millones de hab, incluidos pts con regímenes de AADp (2017-2020). Las posibles IFs entre la comed y los AADp, sofosbuvir/velpatasvir [SOF/VEL] y glecaprevir/pibrentasvir [GLE/PIB], se evaluaron utilizando la base de datos de IFs para la hepatitis de la Universidad de Liverpool. Se analizó:

riesgo de IFs o multi-IFs (≥ 2 IFs) y resultados farmacocinéticos/clínicos derivados (PK/Clin) clasificados como: aumento (\uparrow) comed o \uparrow AADp (posible impacto en seguridad) y disminución (\downarrow) AADp (posible impacto en eficacia).

Resultados: Se incluyeron un total de 1.620 pts, 730 tratados con SOF/VEL (edad media: 56 años; hombres 62%; F3/4 37,8%) y 890 con GLE/PIB (edad media: 53 años; hombres 60%; F3/4 28%). Los fármacos más prescritos pertenecían al sistema nervioso (N) 35,8%; alimentario (A) 24,1% y sistema cardiovascular (C) 14,2%. 123 (9,8%) pts con VHC ($y \geq 2$ comed) presentaban potenciales multi-IFs. Para GLE/PIB, 71 pts (11%) recibieron ≥ 2 comed con riesgo de multi-IFs: 2 comed (46 pts) y ≥ 3 (25 pts). Para SOF/VEL hubo 52 pts (8,5%); 2 comed (43 pts) y ≥ 3 (9 pts). En cuanto a PK/Clin, hubo más casos de potenciales \uparrow comed con GLE/PIB (22 pts) vs SOF/VEL (6 pts), mientras que un número similar de pts en SOF/VEL y GLE/PIB mostró \downarrow AADp (24 vs 23).

Tabla 1. Potenciales interacciones farmacológicas y farmacocinéticas por grupos de estudio

Grupos de estudio	GLE/PIB	SOF/VEL
Potenciales interacciones farmacológica		
Nº comedificaciones con IFs (comed)	326	293
Nº Principios activos con IFs (PA)	52	32
Potenciales contraindicaciones		
Nº Pacientes con contraindicaciones (%)	33 (3,7%)	9 (1,2%)
Nº PA con contraindicaciones (sub-grupos)	7 (estatinas, antiepilépticos, anti-VIH)	4 (antiepilépticos, anti-VIH)
Farmacocinética (PK)		
Potencial impacto PK/Clin por PA y GT		
Sistema Nervioso (Nº PA)	\uparrow comed 6 \downarrow AADp 3	\uparrow comed 0 \downarrow AADp 3
Sistema Cardiovascular (Nº PA)	16 1	8 1
Alimentario (Nº PA)	2 8	1 7

GT: grupos terapéuticos; PA: principios activos; IFs: potenciales interacciones farmacológicas

\uparrow comed: aumento potencial de la concentración de la comedificación.

\downarrow AADp: disminución de la concentración del AADp

Conclusiones: En España, el 9,8% de los pacientes con VHC (con ≥ 2 comed) tienen riesgo de multi-IFs con los AADp. El riesgo de IFs, incluidas contraindicaciones, multi-IFs y riesgo de \uparrow comed fueron más frecuentes con el AADp basado en un IP.

101. SEROPREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS E EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN AGUDA O CRÓNICA Y DESCRIPCIÓN DE CASOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

L. Rayón Moreno¹, O. Ortega Lobete¹, S. Alonso López² y R. Bañares Cañizares³

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Sección de Hepatología; ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) es una causa importante de morbimortalidad, que representa un problema de salud mundial. Se trata de una infección zoonótica siendo el cerdo el principal hospedador, cuya incidencia está aumentando en occidente y siendo endémica en varios países de Europa. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la seroprevalencia de VHE en pacientes con sospecha de infección aguda o crónica en un centro de tercer nivel.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron han recogido de forma consecutiva los pacientes con las solicitudes de serología para VHE desde enero 2014 hasta agosto 2018 en nuestro centro. Se han clasificado los patrones de infección según serología (IgM, IgG) y RNA (PCR). Se han registrado múltiples variables epidemiológicas y clínicas, y se ha descrito la evolución de los casos de infección aguda por VHE.

Resultados: 42 de los 200 pacientes (21,5%) presentaron serología positiva de infección por VHE, de los cuáles 7 (3,5%) presentaron infección aguda, 1 (0,5%) infección crónica, 22 con serología de infección pasada y 6 (12%) indeterminada. Las características basales de los pacientes y las variables descriptivas se muestran en la

tabla 1. Destaca un alto porcentaje de pacientes inmunosuprimidos (44,5%) y de trasplantados hepáticos (16,5%) con alteraciones en el perfil hepatobiliar o disfunción del injerto. En 122 pacientes (56%) se solicita como estudio etiológico de hepatitis aguda, más del 50% de la muestra con resultado positivo en el 6,3% de los casos. La hipertransaminasemia crónica y la mononeuritis atrófica fueron los motivos de solicitud más frecuentes (20% y 10% respectivamente). El 54,5% de las solicitudes fueron realizadas desde el servicio de Digestivo, para estudio de hepatitis aguda e hipertransaminasemia. Los pacientes con serología de infección por VHE presentaron una mayor edad. La infección por VHE no se asoció a la inmunosupresión, sexo, trasplante hepático, hepatopatía crónica basal o coinfección con otros virus hepatotropos. Solo uno de los siete pacientes con hepatitis aguda por VHE precisó tratamiento con ribavirina, con resolución en todos los casos.

Conclusiones: La infección por VHE es una causa no despreciable de hepatitis aguda en nuestro medio, se asocia a una edad mayor y presenta una evolución favorable. Existe una elevada tasa de marcadores de infección pasada, lo que sugiere que la mayoría de las primoinfecciones son asintomáticas. Son necesarios más estudios para estimar la prevalencia y el curso clínico de la infección por VHE en la población general en España.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

102. LA VÍA CXCL12-CXCR4 INDUCE LA REPROGRAMACIÓN DE HEPATOCITOS EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA

B. Aguilar Bravo¹, S. Ariño Mons¹, E. Pose Méndez², P. Sancho Bru¹, J. Lozano³, P. Ginés Gibert² y P. Mathurin⁴

¹Institut d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer, Barcelona, España. ²Hospital Clínic-Liver Unit, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (ciberehd), España. ⁴Lille Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Huriez, Unité INSERM 995, Francia.

Introducción y objetivos: La reprogramación de los hepatocitos y por consiguiente la pérdida de identidad celular se ha observado previamente en pacientes con hepatitis alcohólica (HA). Sin embargo, se desconocen los mecanismos y el impacto sobre la función hepática. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la reprogramación de los hepatocitos y la presencia de células hepatobiliares intermedias (HBI) en la progresión de la enfermedad hepática por alcohol (ALD del inglés) e investigar los mecanismos moleculares que regulan este proceso.

Métodos: Se cuantificaron los hepatocitos KRT7+ (células HBI) en biopsias hepáticas de una cohorte de ALD (n = 34). Mediante microdissección láser de secciones hepáticas de pacientes con HA, se aislaron células HBI, células KRT7⁺ de la reacción ductular (RD) y hepatocitos KRT7⁻ que posteriormente fueron secuenciados. El análisis transcriptómico se confirmó mediante inmunofluorescencia. La interacción de la red de proteínas de la vía de CXCR4 se evaluó mediante String BD. Se evaluó la expresión de CXCR4 y CXCL12 en secciones de hígado de AH, y se realizaron estudios mecanísticos con hepatocitos primarios.

Resultados: Se observó un aumento tanto las células hepatobiliares intermedias como las de la RD en pacientes con HA y cirrosis descompensada, pero solo las células HBI presentaron una correlación con una mala función hepática y una menor capacidad sintética. El perfil transcriptómico de las células HBI reveló un fenotipo de transición entre los hepatocitos y las células biliares. Además, factores de transcripción (FT) y marcadores funcionales caracterís-

ticos de hepatocito maduro mostraron una reducción en las células HBI, lo que sugiere una pérdida de identidad de los hepatocitos. El análisis funcional identificó vías previamente descritas por su papel en la reprogramación de los hepatocitos como TGFβ, pero también nuevas vías como CXCR4 o JAK-STAT. Histológicamente, la expresión de CXCR4 estaba aumentada en las células HBI y de la DR, pero estaba ausente en los hepatocitos KRT7⁻. Es importante destacar que la expresión de CXCR4 correlacionó de manera negativa con la expresión de FT de hepatocitos maduros y albúmina y de manera positiva con mal pronóstico en una cohorte de pacientes con HA. Mecánicamente, los hepatocitos primarios respondieron a TGFβ upregulando la expresión de CXCR4 y, en consecuencia, CXCL12 recombinante promovió la reprogramación de los hepatocitos.

Conclusiones: Este estudio muestra la asociación de la pérdida de identidad de los hepatocitos con la progresión de ALD y una peor función hepática. Además identificamos una nueva vía, CXCL12/CXCR4, capaz de inducir la reprogramación de hepatocitos en la HA. En resumen, este estudio sugiere que las estrategias que limitan la reprogramación de los hepatocitos y potencian su diferenciación podrían ser interesantes para mejorar la función hepática en la enfermedad alcohólica avanzada.

103. EL SIMBIÓTICO FORMADO POR AKKERMANSIA MUCINIPHILA Y QUERCETINA MEJORA LA OBESIDAD TEMPRANA Y NAFLD A TRAVÉS DE LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS BILIARES

M. Juárez-Fernández¹, D. Porras¹, P. Petrov², S. Román-Sagüillo¹, P. Soluyanov², S. Martínez-Flórez¹, J. González-Gallego^{1,3}, E. Nistal^{1,3}, R. Jover^{2,3,4} y S. Sánchez-Campos^{1,3}

¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Unidad de Hepatología Experimental, Hospital IIS La Fe, Valencia, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Introducción: La microbiota intestinal y los metabolitos derivados de su actividad desempeñan un papel esencial en el desarrollo de obesidad y enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), cuya prevalencia se ha incrementado en los últimos años, incluso en la población pediátrica. La modificación del estilo de vida, junto con la modulación de la microbiota intestinal mediante probióticos, prebióticos o simbióticos podrían suponer una aproximación terapéutica en el manejo de estas enfermedades. **Objetivos:** Determinar los efectos beneficiosos de una intervención dietética junto con la administración de *Akkermansia muciniphila* y quercetina en la progresión de la enfermedad en un modelo animal de obesidad temprana y NAFLD.

Métodos: Se alimentó a ratas de 21 días de edad con dieta control o dieta rica en grasa (HFD) durante 6 semanas. Seguidamente, todos los animales recibieron dieta C suplementada o no con quercetina y/o *A. muciniphila* durante 3 semanas. Se analizó la composición microbiana intestinal, los parámetros relacionados con el desarrollo de NAFLD, el perfil circulante de ácidos biliares (ABs) y la expresión de genes relacionados con su metabolismo y transporte, así como de lípidos, en el hígado.

Resultados: La dieta HFD indujo mayor ganancia de peso y alteraciones bioquímicas compatibles con el desarrollo de obesidad y NAFLD, así como disbiosis intestinal. La intervención dietética revirtió parcialmente dicha disbiosis y la alteración metabólica, aunque mantuvo cierto grado de esteatosis, mayor porcentaje de grasa corporal y un incremento de los géneros *Clostridium* y *Streptococcus*. La colonización con *A. muciniphila* se relacionó con menor grasa corporal, mientras que la combinación de esta bacteria con

la quercetina produjo un efecto protector a nivel hepático ligado a una modulación del metabolismo lipídico. Además de la disminución de *Blautia* y *Coprobacillus* con la quercetina, el simbiótico se asoció con un perfil específico de microbiota caracterizado por una mayor abundancia de *Cyanobacteria* y *Oscillospira* y una menor detección de *Actinobacteria*, *Lactococcus*, *Lactobacillus* y *Roseburia*. El simbiótico indujo también un incremento de la concentración plasmática de ABs no conjugados hidrofílicos (principalmente, ácido cólico y ácidos mucrocolicos), así como mayor expresión de los genes de transporte y síntesis de ABs. Los análisis de correlación sugirieron un papel central de *A. muciniphila* en las rutas de señalización de ABs y en la modulación de genes lipídicos.

Conclusiones: Los efectos beneficiosos del simbiótico *A. muciniphila* y quercetina frente al desarrollo de obesidad y NAFLD pueden deberse a la modulación de la composición de la microbiota intestinal, el cambio en el perfil plasmático de ABs y una mejora en la circulación enterohepática de los mismos. Por ello, podría considerarse una estrategia eficaz para el manejo de estas enfermedades.

Financiado por BFU2017-87960-R, GRS1888/A/18. CIBERhd está financiado por ISCIII.

104. INHIBITION OF CCL2/CCR2 AXIS BY RILPIVIRINE CONTRIBUTES TO ITS ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS IN A MODEL OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Á.B. Moragrega^{1,2}, A. Gruevska^{1,2}, I. Fuster-Martínez^{1,2}, A.M. Benedicto^{1,2}, F. Lucantoni^{1,2}, C. Montón³, J.V. Esplugues^{1,2,4}, N. Apostolova^{1,2,4} and A. Blas-García^{2,4,5}

¹Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, Spain. ²FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, Spain. ³Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain. ⁴CIBERhd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Spain. ⁵Departamento de Fisiología, Universitat de València, Valencia, Spain.

Introduction and objectives: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common cause of chronic liver disease worldwide. Both liver resident macrophages and monocyte-derived macrophages (MDMs) are key regulators of inflammation and hepatic injury. Recruitment of monocytes into the liver is mainly regulated by the chemokine receptor CCR2 and its ligand CCL2, which is synthesized and released by Kupffer cells (KC), hepatic stellate cells (HSC), liver sinusoidal endothelial cells (LSEC) and hepatocytes. In addition, evidence supports a central role of NLRP3-mediated pathways in the development of hepatic inflammation and fibrosis. As our group has previously described that treatment with rilpivirine (RPV) induces clear anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in murine models of chronic liver diseases, the aim of this study is to determine the molecular mechanisms by which RPV exerts its anti-inflammatory properties.

Methods: *In vivo*, a nutritional model of NAFLD in C57BL/6 mice (12 weeks) was used; RPV was daily administered at clinical doses. *In vitro*, MDMs obtained from human peripheral blood mononuclear cells isolated from healthy donors, LX-2 (as HSC model) and human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were treated with RPV for 48h. The molecular routes involved were studied using transcriptomic analysis, immunohistochemistry and standard molecular biology techniques (RT-PCR, Western Blot and ELISA).

Results: Transcriptomic analysis performed with liver samples from NAFLD mice showed RPV down-regulated biological processes associated with the inflammatory response and leukocyte chemotaxis and migration. In-depth study of these functions revealed a decrease in *Adgre1* and *Ccr2* expression and in the number of CCR2+ cells in the periportal areas of RPV-treated NAFLD mice. This

RPV-induced effect on the CCL2/CCR2 axis was confirmed *in vitro* by a decrease of *CCL2* expression in HUVEC, and a significant reduction of the synthesis and release of CCL2 by MDMs and LX-2. In addition, RPV inhibited the NLRP3 inflammasome pathway *in vivo* and *in vitro* (MDMs and LX-2), decreasing NLRP3 protein expression, Caspase-1 activation and *IL-1β* gene expression.

Conclusions: Beyond its well-described role in antiretroviral therapy, RPV has a clear anti-inflammatory effect which involves the inhibition of CCL2/CCR2 axis. Although further studies are needed to clarify the mechanisms involved, this effect could be of great relevance in the treatment of chronic liver diseases.

105. THE HEPATOPROTECTIVE ROLE OF THE ANTIRETROVIRAL DRUG RILPIVIRINE IS ASSOCIATED WITH ALTERED AUTOPHAGY IN IN VITRO AND IN VIVO MODELS OF LIVER FIBROSIS

F. Lucantoni^{1,2}, A.M. Benedicto¹, A. Gruevska^{1,2}, A.B. Moragrega^{1,2}, A. Martí-Rodrigo¹, J.V. Esplugues Mota^{1,2,3}, A. Blas-García^{1,2,3,4} and N. Apostolova^{1,2,3}

¹Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, Spain. ²FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, Spain. ³CIBERhd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Spain. ⁴Departamento de Fisiología, Universitat de València, Valencia, Spain.

Introduction and objectives: Hepatic stellate cells (HSC) play a fundamental role in the liver response to injury, being at the core of liver fibrosis, a major component of virtually all chronic liver disease and a clinical phenomenon for which there are no specific treatments. Autophagy is considered crucial for the transdifferentiation of HSC from quiescent cells to myofibroblasts. Our group has recently described that the antiHIV drug Rilpivirine (RPV) displays hepatoprotective effects in both animal models and *in vitro*, including STAT1-dependent induction of apoptosis in HSC. Given this, we studied if RPV affected autophagy in activated HSC.

Methods: An *in vitro* approach consisted of HSC (the human cell line LX-2 and human HSC primary cells-hHSC), activated with TGF-β (2.5 ng/mL) and co-exposed to RPV (1-8 μM) for 24 or 48h. We also employed a mouse model of chronic liver disease induced with a high fat diet (HFD) for 12 weeks, in which animals were co-treated with RPV or vehicle.

Results: In LX2 cells co-treated with TGF-β and RPV, the analysis of several autophagic protein markers by WB (LC3, Atg5, Atg7, Beclin-1) revealed minor changes compared to cells exposed to TGF-β only. However, we observed increased formation of autophagolysosomes and lysosomes in both activated LX-2 and hHSC treated with RPV, through single-cell imaging of Lysotracker Red and Cyto-Id fluorescent probes. By employing dual fluorescent eGFP-mCherry-p62 or -LC-3 indicators coupled to live cell imaging, we found that activated LX-2 treated with RPV accumulated increased levels of LC3 and p62 in autophagolysosomes. In the same line, livers of HFD mice exposed to RPV displayed decreased p62 and increased LC3-II protein levels, both markers of enhanced autophagy, compared to vehicle-treated HFD mice. The role of autophagy in the response of HSC to treatment with RPV was confirmed by silencing several primary mediators of autophagy-SQSTM1/p62, ATG5 or Beclin1-in activated LX-2 cells. We observed that cells lacking any of the aforementioned proteins and, subsequently, with altered/diminished autophagy, registered increased viability (assayed through an acid phosphatase assay) following RPV treatment.

Conclusions: RPV enhances the process of autophagy in TGF-β-induced HSC and in livers of HFD mouse model of chronic liver injury. These findings may be of relevance in the search of novel anti-fibrotic targets for the treatment of liver diseases.

106. INTRAHEPATIC EXPRESSION OF FATTY ACID TRANSLOCASE CD36 IS INCREASED IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

S.C. Isaza¹, E. Rey¹, E. del Pozo-Maroto¹, P. Marañoñ¹, Y. García-García¹, R. Farré², C. García-Monzón¹, I. Almendros² and Á. González-Rodríguez¹

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid, Spain. ²Unitat de Biofísica i Bioenginyeria, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, CIBERes, IDIBAPS, Barcelona, Spain.

Nocturnal intermittent hypoxia (IH) featuring obstructive sleep apnea (OSA) dysregulates hepatic lipid metabolism and might contribute to the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) observed in OSA patients. However, further research is required to better understanding the molecular mechanisms underlying IH-induced hepatic lipid accumulation. Therefore, the aim of the present study was to determine the effects of OSA on hepatic CD36 expression and the impact of IH by using a mouse model of OSA. Histological analysis, lipid content and CD36 expression were assessed in livers from subjects who underwent liver biopsy and polygraphic study during sleep, and in livers from mice submitted to chronic IH mimicking OSA. Among those who presented OSA features, NAFLD were significantly more frequent than in control subjects with normal respiratory function (77.8% vs 36.4%, respectively), and showed more severe liver disease. Interestingly, CD36 expression was significantly overexpressed within the liver of OSA patients with respect to controls, and a significant positive correlation was observed between hepatic levels of CD36 and the values of two well-known respiratory parameters that characterized OSA: apnea/hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI). Moreover, hepatic lipid accumulation as well as induction of hepatic lipogenic genes, and CD36 mRNA and protein expression were significantly higher in livers from mice exposed to IH conditions for 8 weeks than in their corresponding littermates. This study provides novel evidence that IH featuring OSA could contribute to NAFLD setup partly by upregulating hepatic CD36 expression.

107. COULD PROTEIN CONTENT OF URINARY EXTRACELLULAR VESICLES BE USEFUL TO DETECT CIRRHOSIS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE?

E. González¹, M. Azkargorta², C. García-Vallicrosa¹, J. Prieto-Elordui³, F. Elortza², S. Blanco-Sampascual³ and J.M. Falcón-Pérez^{4,1,5}

¹Exosomes Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Spain. ²Proteomics Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Spain. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya, Spain. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ⁵IKERBASQUE Basque Foundation for Science Bilbao, Spain.

Alcohol abuse has a high impact on the mortality and morbidity related to a great number of diseases and is responsible for the development of alcoholic liver disease (ALD). It remains challenging to detect and evaluate its severity, which is crucial for prognosis. In this work, we studied if urinary EVs (uEVs) could serve in diagnose and evaluate cirrhosis in ALD. To this purpose, uEVs characterization by cryo-electron microscopy (Cryo-EM), Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) and Western blotting (WB) was performed in a cohort of 21 controls and 21 cirrhotic patients. Then, proteomics of urinary EVs (uEVs) was carried out in a second cohort of 6

controls and 8 patients in order to identify new putative biomarkers for cirrhosis in ALD. Interestingly, uEVs concentration, size and protein composition were altered in cirrhotic patients. From a total of 1,304 proteins identified in uEVs, 90 of them were found to be altered in cirrhotic patients. The results suggest that uEVs could be considered as a tool and a supplier of new biomarkers for cirrhosis in ALD, whose application would be especially relevant in chronic patients. Yet, further research is necessary to obtain more relevant result in clinical terms.

108. INTEGRATIVE STUDY OF THE TRANSCRIPTOME SIGNATURE OF HIGH FAT DIET MURINE MODELS OF MAFLD AND ITS MODULATION BY ANTI-STEATOTIC TREATMENTS USING A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

I. Fuster-Martínez^{1,2}, J.F. Català-Senent^{3,4}, F.J. Roig^{3,5}, J.V. Esplugues^{1,2,6}, N. Apostolova^{1,2,6}, F. García-García^{3,5} and A. Blas-García^{2,6,7}

¹Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, Spain. ²FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, Spain. ³Bioinformatics and Biostatistics Unit, Príncipe Felipe Research Center, Valencia, Spain. ⁴Spanish National Bioinformatics Institute, Valencia, ELIXIR-Spain (INB, ELIXIR-ES), Spain. ⁵Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Jorge, Zaragoza, Spain. ⁶CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Spain. ⁷Departamento de Fisiología, Universitat de València, Valencia, Spain.

Introduction and objectives: Development of medications to treat Metabolic Associated Liver Disease (MAFLD) is an area of intense research as finding an efficient treatment to this pathology is urgently needed. High fat diet (HFD) murine models have been widely used since they mimic the steatosis, inflammation and fibrosis typically shown in human MAFLD. For this reason, identification of a complete transcriptomic signature of this murine model and characterization of the transcriptional impact exerted by experimental anti-steatotic treatments would be relevant for the management of MAFLD.

Methods: We carried out a systematic review in GEO data base for transcriptomic studies that compare the hepatic gene expression profile of wild type C57BL6/J mice fed with HFD with that of control mice (normal diet, ND), and that of HFD mice receiving potential anti-steatotic treatments. Works that use diets with less than 35% fat, performed for less than 8 weeks, and/or with less than three experimental replicates were excluded. After performing a differential gene expression analysis and a biological processes enrichment analysis with Gene Ontology (GO) of the selected studies, we conducted a meta-analysis using a random-effects method to define the hepatic signature of HFD mice at gene expression and at the functional level. Then, we evaluated the capacity of the anti-steatotic treatments to modulate it.

Results: In the systematic review, a total of 62 papers were reviewed and 21 selected studies, which included 298 eligible samples, were finally analysed. We obtained a transcriptomic signature of HFD murine models containing 2670 genes, some previously associated with MAFLD in humans. Interestingly, anti-steatotic treatments partially reverse the transcriptomic signature observed in the HFD model, normalizing the expression of 369 genes but without significantly modifying the expression of 538 genes previously altered with the diet. At the functional level, the HFD model modified 2,567 GO biological processes, most of them involved in inflammation, cellular stress, cell cycle, metabolism and stellate cell activation. Among them, 1,745 were clearly reverted by the treatments, while 271 remained altered.

Conclusions: This work defines a hepatic transcriptomic signature of HFD-induced models of MAFLD and identifies a group of genes and biological processes that are consistently modified with different experimental anti-steatotic treatments. These results may help to understand MAFLD transcriptional changes and contribute to the identification of new biomarkers and therapeutic targets for this pathology.

109. THE ANTIRETROVIRAL DRUG RILPIVIRINE DIMINISHES IP-10/CXCL10 EXPRESSION: RELEVANCE IN THE CONTEXT OF LIVER DISEASE

A. Gruevska^{1,2}, Á.B. Moragrega^{1,2}, F. Lucantonij^{1,2}, J. Tosca³, J.V. Esplugues^{1,2,4}, A. Blas-García^{2,4,5} and N. Apostolova^{1,2,4}

¹Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, Spain. ²FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, Spain. ³Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain. ⁴CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Spain. ⁵Departamento de Fisiología, Universitat de València, Valencia, Spain.

Introduction: Interferon- γ -inducible protein 10 (IP-10), also called C-X-C motif chemokine (CXCL10) promotes hepatic inflammation through recruitment of leukocytes to the liver parenchyma. Also, it is specifically suggested to be a pro-fibrotic factor, and its blockade may constitute a possible therapeutic intervention for liver fibrosis. Our group has already described a hepatoprotective and anti-fibrotic effect of rilpivirine (RPV), an antiretroviral drug currently employed in anti-HIV treatment, both *in vitro* and *in vivo*.

Objectives: Analysis of the capacity of RPV to modify CXCL10 levels.

Methods: A nutritional model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and a bile duct ligation (BDL)-induced liver fibrosis model (both in C57BL/6 mice) were used in which RPV was administered daily at doses equivalent to those employed in the clinic. Human hepatoma cells (Hep3B) and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) isolated from patients with chronic liver disease of various origins, were treated with clinically relevant concentrations of RPV (2 and 4 μ M for Hep3B and 1 and 4 μ M for PBMCs) for 24h. Gene and protein expression were assessed by qRT-PCR and Western blot respectively, and extracellular cytokine levels were measured with ELISA. Immunocytochemistry was performed to analyze STAT1 translocation in the nucleus.

Results: There was no significant increase of IP-10 expression in the livers of the animals fed with the high fat diet (HFD) compared to those with normal diet, however the hepatic expression of this chemokine was elevated in the Veh+BDL group compared to the SHAM group. Of note, RPV significantly reduced hepatic CXCL10 protein expression *in vivo* in the two animal models employed. Treatment of Hep3B cells with RPV for 24h led to a concentration-dependent decrease in CXCL10 mRNA and the extracellular levels of this cytokine, paralleled by a slight decrease in the nuclear translocation of STAT1, one of the main transcription factors involved in CXCL10 expression. Treatment with RPV for 24h also showed a tendency to decrease STAT1 and CXCL10 levels, previously induced by IFN γ (8 ng/mL, 24h), a classical IP-10 inducer. Furthermore, RPV also diminished CXCL10 mRNA expression and STAT1 activation (pSTAT1) in PBMCs isolated from patients with chronic liver disease.

Conclusions: Clinically relevant concentrations of the antiretroviral drug RPV diminish CXCL10 protein expression, an effect observed both *in vivo* and *in vitro*. This action may be of relevance for the molecular mechanisms of hepatoprotection exerted by RPV.

110. SATISFACCIÓN DEL PACIENTE HEPATÓPATA EN CONSULTA TELEFÓNICA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19. EL INICIO DE UNA NUEVA FORMA DE MEDICINA

M. Ruiz Moreno, M.Á. Nieto Vitoria, J. Jiménez Sánchez, D.E. Chuni Jiménez, M. Gómez Lozano y J.J. Martínez Crespo

Sección de Digestivo, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España.

Introducción: La pandemia COVID-19 ha provocado inesperadamente el auge de la telemedicina, estableciéndose la vía telefónica como el pilar de nuestras Consultas Externas. Nuestro objetivo consiste en determinar la satisfacción general en los pacientes que utilizaron la vía telefónica en Consultas Externas citadas como sucesivas y ver si existen diferencias entre los diferentes tipos de consultas (digestivo general, hepatología y enfermedad inflamatoria intestinal).

Métodos: Estudio observacional descriptivo mediante una encuesta transversal de satisfacción que se conforma de 22 preguntas, vía telefónica, pasados 21-25 días de la consulta, a un total de 300 pacientes seleccionados aleatoriamente.

Resultados: Se obtienen 185 encuestas de una cohorte con media de edad de 53 años y predominio femenino (60%). Los pacientes de enfermedad inflamatoria se caracterizan por un mayor predominio de mujeres jóvenes de menor edad y elevada tasa de estudio superiores, los hepatópatas por un mayor predominio de varones de mediana edad. Se obtiene una alta satisfacción con la atención médica prestada, con el formato telefónico, así como una predisposición a utilizarla en próximas citas. Se desglosan los resultados en función del tipo de consulta (tabla).

Tabla 1. Datos más relevantes segmentados en función del tipo de consulta

Pregunta	General (N:131; 70,81%)	EII (N:24; 12,97%)	Hepatología (N:30; 16,21%)
Valora muy bien o excelente la asistencia médica recibida	118 (90,08%)	22 (91,7%)	27 (90%)
Cree que la asistencia recibida hubiera sido diferente en caso de consulta presencial	30 (22,9%)	5 (20,8%)	7 (23,3%)
Está satisfecho con la modalidad de consulta especializada telefónica	114 (87,02%)	20 (83,3%)	24 (80%)
Está dispuesto a emplear la modalidad de consulta telefónica en sucesivas ocasiones y/o recomendarla a otros	100 (76,33%)	21 (87,5%)	19 (63,3%)

N: tamaño muestral; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

Conclusiones: Más de dos tercios de la población encuestada percibe satisfacción por la modalidad telefónica, así como con la asistencia médica ofrecida. Concluimos apoyando una agenda telemática propia, sobre todo en un perfil de paciente crónico estable en revisión, como es el paciente de enfermedad inflamatoria y patología hepática. Consultas de resultados, y otros aspectos burocráticos pueden encuadrarse en este nuevo modelo que ha llegado para quedarse y que además facilita la ejecución de la cita y reducción del tiempo de espera. La práctica médica habitual no debe ser abandonada y deberá utilizarse siempre que se considere necesario.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Clínica"

111. MODIFICACIONES EN EL RESULTADO DE LOS MÉTODOS NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA TRAS LA ABSTINENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA Y COMPENSADA POR ALCOHOL

L. Carballo-Folgozo¹, M. Celada-Sendino¹, Á. Gejo-Benítez¹, M.J. Arberas López¹, M. Varela^{1,2,3,4}, M.L. González-Diéguez¹, V. Cadahía¹, C. Álvarez-Navascués¹ y M. Rodríguez^{1,2,3}

¹Servicio de Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²ISPA, Oviedo, España. ³Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo, España. ⁴IUOPA, Oviedo, España.

Introducción: El valor de FibroScan® (FS) para definir fibrosis avanzada en la enfermedad hepática por alcohol es un tema sujeto a debate, especialmente durante el consumo activo de alcohol. El objetivo del estudio es evaluar cómo influye la abstinencia en el valor de FS, así como en otros métodos no invasivos de fibrosis (APRI y FIB-4) en la enfermedad hepática por alcohol.

Métodos: Estudio observacional prospectivo con inclusión de pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada por alcohol (FS > 15 kPa), sin episodios previos de descompensación y consumo activo de alcohol. Se excluyeron aquellos con otras causas de enfermedad hepática, salvo cofactores metabólicos. Se realizó ecografía basal, así como FS, analítica, índices APRI y FIB-4 basales y a los 3 y 6 meses de seguimiento. En cada visita se evaluó el consumo de alcohol.

Resultados: Se incluyeron 69 pacientes entre 2018-2020, 87% varones, mediana de edad 60 años, de IMC 28 Kg/m², de consumo de alcohol 8 UBE/día y de duración del consumo de 20 años. El 63,8% tenía datos de enfermedad crónica avanzada en ecografía basal. La mediana de valores basales de FS, APRI y FIB-4 fueron 26,3 kPa (17,7-46,0), 1,01 (0,63-1,59) y 3,36 (2,44-5,11). Los valores basales de FS se correlacionaron inversamente con la edad (p = 0,006), duración del consumo de alcohol (p = 0,005), albúmina sérica (p = 0,001) y plaquetas (p = 0,045) y directamente con GGT (p = 0,026), BT (p = 0,001), INR (p < 0,001), cociente AST/ALT (p = 0,009), diámetro del bazo (p = 0,006), APRI basal (p = 0,012) y FIB-4 basal (p = 0,022). Durante el seguimiento, 31 (44,9%) pacientes mantuvieron abstinencia los 3 primeros meses y 23 (33,3%) hasta el 6º mes. Los valores de FS descendieron al 3º mes de forma significativa tanto en abstinentes (p < 0,001) como en no abstinentes (p = 0,001); sin embargo, entre el 3º y 6º mes solo se observó un descenso significativo en los abstinentes (p = 0,007). Con respecto a los índices APRI y FIB-4, se observó descenso significativo a los 3 meses únicamente en abstinentes (p < 0,001; p = 0,015); no se observaron diferencias entre el 3º y 6º mes en abstinentes (p = 0,15; p = 0,075) ni en no abstinentes (p = 0,13; p = 0,20). Se observó correlación significativa directa entre FS y valores de APRI y FIB-4 tanto al 3º como al 6º mes (p < 0,001), así como entre mejoría porcentual a los 6 meses con respecto al basal entre FS y valores de APRI y FIB-4 (p = 0,001; p = 0,009). Al 6º mes se observó una reducción en los valores de FS > 20% con respecto al basal en 44 pacientes (63,7%); en análisis multivariado la única variable asociada con reducción > 20% fue la abstinencia mantenida durante los 6 meses (OR 3,99, IC95% 1,17-13,57; p = 0,027).

Conclusiones: La fibrosis hepática determinada por métodos no invasivos, como FS o índices APRI y FIB-4, podría estar sobreestimada en pacientes con enfermedad hepática crónica por alcohol con consumo activo de alcohol. La abstinencia produce un rápido descenso de sus valores, que deben ser monitorizados en el seguimiento.

112. LA PRESENCIA DE OTROS FACTORES DE DAÑO HEPÁTICO ES DETERMINANTE EN EL RIESGO DE FIBROSIS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA (MAFLD)

Á. Santos-Laso¹, P. Iruzubieta^{1,2}, M.T. Arias-Loste^{1,2}, M. del Barrio^{1,2}, A. Odriozola^{1,2}, T. Fernández-Lanas¹, L. Cayón^{1,2}, A. García-Blanco^{1,2}, L. Rasines¹, A. Álvarez-Cancelo¹, J. Luis Calleja^{2,3} y J. Crespo^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, España. ²Centro de

Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España.

Introducción: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) es una patología compleja y heterogénea no limitada al hígado. La fibrosis es el principal factor predictor de progresión, pero otros múltiples factores (ambientales, genéticos, metabólicos) se han relacionado con esta progresión. La compleja relación entre todos ellos ha llevado a una serie de expertos a proponer una actualización de la nomenclatura. La nueva definición, enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD), establece esta enfermedad como un trastorno metabólico y propone una estratificación de la gravedad que va más allá de la simple clasificación dicotómica de esteatosis y esteatohepatitis. Sin embargo, el impacto en la práctica clínica de esta definición aún es desconocido. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de MAFLD y NAFLD en la población general, y evaluar las diferencias clínicas y de afectación hepática.

Métodos: Estudio observacional y transversal empleando la cohorte de población general ETHON de la que se disponía de datos clínicos, analíticos, elastografía de transición (ET) y parámetro de atenuación controlada (CAP). La esteatosis se definió por CAP ≥ 248 dB/m o *fatty liver index* (FLI) ≥ 60, y la fibrosis significativa se estableció en una ET ≥ 8 kPa.

Resultados: Un total de 5.940 sujetos de la cohorte ETHON disponían de ET y CAP simultáneos, de los cuales 3.167 presentaban esteatosis por CAP o FLI. 2.883 (48,5%) y 2.809 (47,3%) fueron diagnosticados de NAFLD y MAFLD, respectivamente. Comparado con NAFLD, los pacientes MAFLD presentaron significativamente más edad, mayor índice de masa corporal (IMC) y eran más frecuentemente hombres. Además, mostraron mayores niveles de triglicéridos y de enzimas hepáticas, valores más altos de CAP y FLI, y una mayor tasa de fibrosis significativa (6,1% vs 4,9%, p = 0,05), en comparación con los pacientes NAFLD. Cabe destacar que, cuando se excluyeron del análisis los pacientes MAFLD con otras causas de daño hepático (alcohol, hepatitis viral o enfermedades colestásicas) (n = 264), no se detectaron diferencias significativas en cuanto a la fibrosis significativa (5,3% vs 4,9%, p = 0,5). De hecho, en los pacientes MAFLD, la presencia de otros factores concomitantes de daño hepático fue identificado como un factor de riesgo independiente de fibrosis significativa (OR 2,602; IC95% 1,573-4,306; p < 0,001), así como la diabetes (OR 4,802; IC95% 3,087-7,471; p < 0,001) y el IMC (OR 1,100; IC95% 1,060-1,141; p < 0,001).

Conclusiones: Los nuevos criterios diagnósticos de MAFLD identifican a sujetos con mayor riesgo de fibrosis significativa, especialmente a consta de la presencia de una segunda noxa de daño hepático.

113. FACTORES PREDICTORES DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET) Y FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2): ESTUDIO PHIGNA-DM2

C. Lara Romero^{1,2}, A. Martínez³, A. Piñar³, P. Remón³, J. Ampuero^{1,2,4}, I. de Lara³, P.P. García-Luna³, A. Soto³ y M. Romero-Gómez^{1,2,4}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ²Ciberehd, España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición; ⁴Servicio de Aparato Digestivo, España. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: La enfermedad hepática metabólica (EHmet) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en los países occidentales y se estima que en 2030 será la causa más común de indicación de trasplante hepático. La prevalencia de EHmet en pa-

cientes con DM2 es elevada. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la prevalencia de EHmet y evaluar los factores predictores de esteatosis/fibrosis hepática avanzadas en pacientes con DM2.

Métodos: Estudio prospectivo, observacional y descriptivo de pacientes reclutados entre mayo/2018 y diciembre/2019. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con DM2. Criterios de exclusión: enfermedad hepática de otra etiología, neoplasias en los últimos 5 años, hepatotoxicidad, alteración del metabolismo de bilirrubina. Se recogieron variables antropométricas y de factores de riesgo cardiovascular (IMC, tabaquismo, HTA, dislipemia), glucemia, HbA1c, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, bilirrubina total, plaquetas y albúmina. Se calcularon HSI (hepatic steatosis index), FIB-4 y NFS. Se analizó la elastografía transitoria con cálculo de la rigidez (kPa) y la visco-elasticidad (CAP (dB/m)) mediante FibroScan®. Los pacientes se clasificaron según esteatosis: leve (S1; CAP: 248-267 dB/m); moderada (S2; CAP: 268-280 dB/m) e intensa (S3; CAP > 280 dB/m). Se consideró fibrosis avanzada (F3-F4) \geq 13 kPa.

Resultados: Se incluyeron 115 pacientes: 58,2% varones, edad 59 años y evolución DM2: 9 (4-17) años. HbA1c: 7,3% (6,47-8,52). Un 16,5% presentaban complicaciones microvasculares. En 59 pacientes (51,3%) se prescribió tratamiento antihipertensivo oral y en 55 (47,8%) también insulina. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular: obesidad (94,8%), dislipemia (71,17%) e HTA (82,6%). Mediante FibroScan® se detectó esteatosis intensa (S3) por CAP en 58,6%; fibrosis avanzada: 20,1% (F3: 11,1% y F4 9%). El estudio univariado y multivariado demostró que la bilirrubina (OR 0,025; IC95%: 0,003-0,233; $p < 0,001$) y el colesterol total (OR 1,011; IC95%: 1,001-1,021; $p < 0,038$) eran variables independientes asociadas a esteatosis intensa (S3). El índice HSI (OR 0,784; IC95%: 0,619-0,994; $p < 0,044$) y el IMC (OR 1,489; IC95%: 1,118-1,984; $p < 0,007$) fueron variables independientes asociadas a fibrosis avanzada. No se encontró asociación con el control de la DM2 (HbA1c) ni el tiempo de evolución en años.

Conclusiones: La EHmet afecta a casi la totalidad de pacientes DM2, 2/3 presentaron esteatosis intensa (S3) y 1/5 presentó fibrosis avanzada (F3-F4). El índice NFS sobreestima al tiempo que el índice FIB-4 parece infraestimar el riesgo de fibrosis hepática avanzada. El colesterol total y un menor nivel de bilirrubina total fueron predictores de EHmet intensa como marcadores subrogados del papel de la actividad hemooxigenasa y circuito enterohepático en el desarrollo de esteatosis. El IMC y HSI predicen fibrosis avanzada. Por tanto, el cribado de EHmet debe incluirse en el manejo de pacientes con DM2.

114. ANÁLISIS DE FACTORES QUE AFECTAN LA SEGURIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (ERM) EN PACIENTES CON MAFLD

J. Liang¹, J. Castell², I. Fernández³, R. Montero-Vallejo⁴, P. D'Ingianna¹, E. Gómez-González³, J. Ampuero^{1,4,5} y M. Romero-Gómez^{1,4,5}

¹UGC Aparato Digestivo; ²UGC Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Grupo Física Interdisciplinar, Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ⁴Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España. ⁵Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Introducción: Analizar los factores que afectan la concordancia de los resultados de ERM con los estadios de fibrosis hepática en la biopsia.

Métodos: Se incluyen 38 pacientes con enfermedad hepática metabólica (EHmet) sometidos a biopsia hepática y estudio mediante ERM. Los pacientes se clasificaron según la concordancia entre los estadios de fibrosis y los resultados de RME. En 27 pacientes la concordancia fue perfecta mientras en 11 casos se encontra-

ron discrepancias. Comparamos el efecto de datos clínicos (índice de masa corporal, perfil hepático, metabólico y renal), radiológicos (R2*, T2*, diámetro vena cava inferior, diámetro del bazo, grosor del pániculo adiposo, circunferencia abdominal e histológicos (esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis). Los datos se analizaron mediante exacto de Fisher, chi-cuadrado, t-Student, U-Mann-Whitney, Spearman y regresión logística binaria.

Resultados: Dentro de los datos radiológicos, el valor de R2* estaba significativamente elevado en el grupo no concordante (60,95 \pm 19,14 vs 47,06 \pm 9,34; $p < 0,05$). Por otro lado, el análisis de regresión logística binaria demostró que el valor de R2* ($\beta = 0,306$ $p = 0,042$) es el único factor independiente que influye en la seguridad diagnóstica de la elastografía por RM (tabla). No encontramos impacto del IMC en el rendimiento de ERM.

	Estudio univariado			Estudio multivariado				
	Grupo 1	Grupo 2	p	β	P value	OR	OR 95% C.I.	
R2*	47.06± 9.34	60.95± 19.14	0.005	0.306	0.042	1.358	1.011	1.823
IMC	32.40 ± 5.26	32.94 ± 5.10	0.778	0.054	0.786	1.056	0.714	1.560
Grosor del pániculo adiposo	18.27 ± 7.14	13.76 ± 4.91	0.064	-0.398	0.092	0.672	0.423	1.068
Diámetro de bazo	11.39 ± 2.68	28.40 ± 38.61	0.026	0.268	0.491	1.307	0.610	2.799
Esteatohepatitis (sí/no)	17/10	8/3	0.714	0.777	0.652	2.174	0.075	63.300
Ferritina	3.89± 7.06	2.90 ± 5.36	0.678	-0.011	0.097	0.989	0.977	1.002
Triglicéridos	189.92± 91.95	217.64± 116.51	0.440	0.005	0.355	1.005	0.994	1.016
mDXN-Quant	12.56 ± 8.57	15.53± 9.18	0.350					
ERM (kPa)	363.33 ± 93.80	354.27 ± 63.95	0.771					

Conclusiones: El valor R2*, como marcador subrogado de concentración intrahepática de hierro, pero no el índice de masa corporal, afecta de forma independiente a la seguridad diagnóstica de la elastografía por resonancia magnética. La elastografía hepática debería corregirse por la sobrecarga hepática de hierro.

115. PRECISIÓN DE LA COMBINACIÓN DE FIB-4 Y HEPAMET FIBROSIS SCORE PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON RIESGO DE FIBROSIS AVANZADA EN ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO

M.V. Mauríz Barreiro¹, A. Jardí Cuadrado¹, N. Vallejo Senra¹ y E. Molina Pérez^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad de Transplante Hepático, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

Introducción: La enfermedad por hígado graso (EHG) es la enfermedad hepática más frecuente en los países desarrollados, con una prevalencia que alcanza el 25% en Europa. La progresión de la EHG a fibrosis avanzada es el principal factor pronóstico de la enfermedad. El FIB-4 es ampliamente usado para identificar pacientes con riesgo de fibrosis avanzada. El Hepamet Fibrosis Score (HFS) también ha demostrado recientemente una buena capacidad para evaluar este riesgo. No existe información sobre la utilidad de la combinación de ambos scores. El objetivo de este estudio ha sido conocer la capacidad diagnóstica de la combinación de ambos marcadores para identificar pacientes con EHG y riesgo de fibrosis avanzada.

Métodos: Análisis de un registro prospectivo de EHG evaluados en nuestra Unidad de Hepatología en 2019. El diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis (\geq F3) se basó en una combinación de estudios radiológicos, histología, elastografía y parámetros analíticos. Se calculó el HFS y el FIB-4 en todos los individuos. El punto de corte usado para sospecha de \geq F3 fue 1,3 para FIB-4 y 0,12 para HFS. Los resultados se presentan en forma de medianas, rangos y porcentajes. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y área bajo la curva ROC (AUC) fueron calculados para determinar la precisión diagnóstica.

Resultados: Se incluyeron 495 pacientes (60,4% varones), con una edad mediana de 59 años (IQR 52-67). La prevalencia de \geq F3

fue de 23,6%, siendo F4 78 pacientes (15,7%). Globalmente, FIB-4 demostró una sensibilidad de 95,0% (AUC 0,73, IC 0,76-0,83) y un VPN de 97,0%, y el HFS una sensibilidad de 79,3% (AUC 0,73, IC 0,68-0,77) y VPN de 90,8%. Combinados, la sensibilidad aumentó al 95,9% con un VPN de 97,6% y AUC 0,79 (IC 0,76-0,83). En los pacientes diabéticos, la combinación mejoró los resultados, con una sensibilidad del 96,9%, un VPN de 92% y un AUC 0,67 (IC 0,60-0,73). En los pacientes mayores de 65 años, la combinación presentó una sensibilidad del 93,7%, con un VPN 93,5% y un AUC de 0,78 (IC 0,7-0,8). En ambos subgrupos los resultados mejoraron al combinar ambos scores.

Conclusiones: La combinación de FIB-4 y HFS mejora la capacidad de identificar pacientes con riesgo de fibrosis avanzada por EHG. También mejora en los subgrupos de diabéticos y mayores de 65 años. Esto permite seleccionar con mayor precisión aquellos pacientes con riesgo de \geq F3.

116. LA RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA PERMITE DIAGNOSTICAR LA ESTEATOHEPATITIS METABÓLICA CON UN ELEVADO VALOR PREDICTIVO POSITIVO

D. Martí-Aguado^{1,2,3,4}, V. Merino¹, M.P. Ballester^{1,2,4}, A. Jiménez-Pastor³, A. Ten-Esteve³, A. Pérez-Girbes^{5,3}, J.M. Carot^{3,6}, S. Benlloch^{7,8}, V. Aguilera^{8,9}, D. Escudero-García^{1,10}, M. Bauza¹¹, J. Pérez-Rojas¹¹, V. Puglia¹², L. Cerdá-Alberich³, Á. Alberich-Bayarri³, M.Á. Serra^{1,10} y L. Martí-Bonmatí^{1,5,10}

¹Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ³Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. ⁴Hospital Río Hortega, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Radiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁶Departamento de Estadística, Universidad Politécnica de Valencia, España. ⁷Aparato Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁸CIBERehd, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁹Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ¹⁰Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España. ¹¹Anatomía Patológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ¹²Anatomía Patológica, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España.

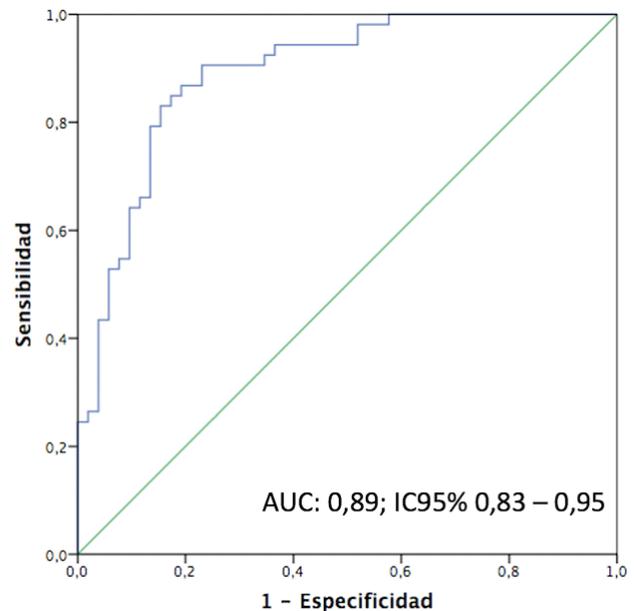
Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) incluye un amplio espectro de lesiones que determinan el riesgo de progresión a cirrosis. Los biomarcadores no invasivos actuales se caracterizan por su elevado valor predictivo negativo (VPN).

Objetivos: Evaluar la precisión diagnóstica de técnicas de imagen de resonancia magnética (RM) y su análisis computacional para la identificación de sujetos con esteatohepatitis.

Métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico, de precisión diagnóstica, realizado en sujetos con EHmet evaluados con biopsia y RM. Las muestras histológicas se puntuaron con la escala NASH Activity Score (NAS), definiendo la esteatohepatitis con una puntuación NAS \geq 4. Las RM se realizaron con menos de un mes de diferencia con respecto a la biopsia. El análisis radiómico incluyó parámetros de difusión, T1, fracción grasa, concentración de hierro y perímetro abdominal obtenidos con métodos de segmentación automática. Para el análisis estadístico se empleó la prueba t-Student y se realizó un análisis multivariante de regresión logística ajustado por la edad, sexo, IMC y grado de fibrosis.

Resultados: Se incluyeron 107 sujetos con EHmet, 51% con esteatohepatitis y 32% con fibrosis avanzada. En el análisis univariante, los parámetros asociados a esteatohepatitis fueron: coeficiente de difusión molecular del agua, kurtosis, índice de heterogeneidad,

T1, fracción grasa y perímetro abdominal. El análisis multivariante retuvo en el modelo la fracción grasa por densidad protónica (OR 1,57 [1,31-1,86]) y el perímetro abdominal (OR 1,004 [1,001-1,007]) como biomarcadores de imagen asociados de manera independiente con la esteatohepatitis. Una fracción grasa hepática $>$ 12% y un perímetro abdominal (fig.).



Conclusiones: La RM multiparamétrica permite identificar con elevada precisión y VPP los sujetos con esteatohepatitis, ampliando su indicación en la evaluación de la EHmet.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

117. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON EHMET Y FENOTIPO “LEAN”: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

L. Ruiz-Ortega¹, J. Rivera-Esteban¹, A. Villarejo¹, L. Camps-Relats¹, A. Priò¹, J. Bañares¹, M. Pons^{1,2}, A. Ciudin^{3,4,5}, M.T. Salcedo⁶, V. Vargas^{1,2,5}, J. Genescá^{1,2,5} y J.M. Pericàs¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Vall d’Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d’Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades digestivas y hepáticas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Vall d’Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d’Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España. ⁴CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDem), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Vall d’Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España.

Introducción: Un 10-20% de los pacientes con enfermedad hepática metabólica (EHmet) presentan un fenotipo delgado o “lean”. Se caracterizan por un índice de masa corporal (IMC) $<$ 25 kg/m² y una menor comorbilidad metabólica, pero la evidencia disponible sobre su pronóstico e historia natural es escasa. El objetivo del

estudio es evaluar si los pacientes con lean EHmet presentan un riesgo de presentar eventos clínicos diferente a los no-lean.

Métodos: Estudio caso-control 1:2 unicéntrico que incluye pacientes con EHmet diagnosticados desde el año 2016 hasta el 31/03/2021, apareados con pacientes no-lean según edad, sexo e histología hepática. Se excluyeron pacientes con un periodo de seguimiento inferior a 6 meses. Las variables principales del estudio fueron el desarrollo de eventos hepáticos, cardiovasculares y mortalidad en conjunto y por separado. Los factores asociados al desarrollo de complicaciones se han estudiado mediante regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 80 casos y 160 controles. La mediana de seguimiento fue de 43,5 meses (24,2-73,0). La edad mediana fue de 64 años, siendo el 58% mujeres y el 90% caucásicos, sin diferencias entre los grupos. Los casos lean presentaron tasas significativamente menores de diabetes (40% vs 71%, $p < 0,001$) y dislipemia (57% vs 76%, $p = 0,003$), no así de hipertensión arterial y ERC. Un total de 69 pacientes presentaron datos histológicos, sin evidenciarse diferencias respecto a la presencia de esteatohepatitis -definida como NASH Activity Score ≥ 4 - (45% vs 64%, $p = 0,280$) ni el grado de fibrosis por estadios (F 0-4) ($p = 0,480$) o rangos (F ≥ 3 54,5% vs 55,3%, $p = 0,841$). Los controles no-lean presentaron más complicaciones globales (38,1% vs 20,0%, $p = 0,046$) y hepáticas (20,6% vs 8,8%, $p = 0,019$). La ascitis fue la complicación hepática más frecuente (11/41) y un total de 5 pacientes presentaron hepatocarcinoma. No hubo diferencias en las tasas globales de eventos cardiovasculares y de mortalidad (4/80 vs 16/160, $p = 0,185$; 6,2% vs 7,5%, $p = 0,722$, respectivamente). Los eventos cardiovasculares más frecuentes fueron los cerebrovasculares (12/20 del total), sin significación estadística entre los grupos (2,5% vs 6,2%, $p = 0,170$). Los factores de riesgo asociados al desarrollo global de eventos en el análisis multivariado fueron la diabetes (OR 2,83, IC95% 1,13-7,06, $p = 0,026$), ERC (OR 4,46, IC95% 2,03-9,77, $p < 0,001$), FIB-4 $> 2,67$ (OR 2,47, IC95% 1,03-5,89, $p = 0,042$) y rigidez hepática por elastografía de transición > 20 kPa (OR 3,55, IC95% 1,30-0,96, $p = 0,013$). El género femenino presentó un papel protector (OR 0,44, IC95% 0,20-0,96, $p = 0,039$) mientras que el fenotipo lean no alcanzó significación estadística.

Conclusiones: Los pacientes con lean EHmet presentan una menor carga metabólica y podrían tener menor riesgo de desarrollar complicaciones que los pacientes con un IMC ≥ 25 kg/m². Son necesarios estudios prospectivos a gran escala y con seguimientos amplios para establecer el pronóstico real de estos pacientes.

118. INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA

M. Pons¹, J. Rivera-Esteban¹, V. Vargas^{1,2,3}, M.T. Salcedo-Allende⁴, Ll. Castells^{1,2,3}, J. Genescà^{1,2,3}, J.M. Pericàs¹ y B. Mínguez^{1,2,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España. ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades digestivas y hepáticas (CIBERehd), Madrid, España. ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La enfermedad hepática metabólica (EHmet) es una de las causas de hepatocarcinoma (CHC) que más ha aumentado en países como Francia, Reino Unido y Estados Unidos. Se espera que la incidencia de EHmet aumente en España debido al creciente aumento de obesidad en la población, y con ello el riesgo de CHC. Los objetivos del estudio fueron estudiar la incidencia de

CHC en una cohorte de pacientes con EHmet e identificar los factores predictores de la aparición de CHC.

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de EHmet seguidos desde el 1 de enero de 2016. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban otras causas de hepatopatía, un consumo de alcohol de riesgo, y en los que el seguimiento fue inferior a 6 meses, siendo el fin de seguimiento el 31 de diciembre de 2020. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox para la identificación de predictores de CHC.

Resultados: Un total de 1.005 pacientes fueron incluidos, siendo la mitad (50,8%) mujeres, con una edad media de 58,1 \pm 12,7 años. El índice de masa corporal medio era de 31,8 \pm 7,4 kg/m² 487 pacientes (48,5%) cumplían criterios de síndrome metabólico. Doscientos treinta y ocho pacientes (23,7%) eran cirróticos, siendo la mayoría Child-Pugh clase A (72,7%). En una mediana de seguimiento de 2,6 años (IQR 1,9-3,7) ocurrieron 31 CHC, siendo BCLC A al diagnóstico el 64,5% de ellos. El 87,1% de los CHC aparecieron en pacientes con cirrosis, siendo la tasa de incidencia de 0,2/100 pacientes-año en los no cirróticos y de 3,9/100 pacientes-año en los cirróticos ($p < 0,001$). Debido a que la mayoría de CHC ocurrieron en pacientes con cirrosis, se analizaron los predictores únicamente en esa población. Un 85,2% de los pacientes con CHC eran varones (vs 53,1%, $p = 0,002$), con menor frecuencia presentaban síndrome metabólico (18,5% vs 64,5%, $P < 0,001$), tenían mayores valores de elastografía (39,4 vs 27,4 kPa, $p = 0,036$), valores más altos de bilirrubina (1,4 vs 1,0 mg/dL, $p = 0,005$), valores más bajos de albúmina (3,7 vs 4 g/dL, $p = 0,001$) y la mayoría tenían Child-Pugh > 6 (33,3% vs 9,2%, $p = 0,002$), siendo la media de puntuación de MELD de 10 (vs 8,7, $p = 0,040$). En el análisis multivariado, los factores que se asociaron a un mayor riesgo de presentar CHC de forma independiente fueron la puntuación de MELD (HR 1,14 [IC95%: 1-1,3]), ser varón (HR 3,48 [IC95%: 1,15-10,6]), la hipertensión arterial (HR 0,3 [IC95%: 0,1-0,7]) y la albúmina (HR 0,37 [IC95%: 0,1-0,7]). En esta cohorte, la presencia de síndrome metabólico no se asoció a un mayor riesgo de CHC (HR 0,13 [IC95%: 0,05-0,4]).

Conclusiones: El CHC puede aparecer en pacientes con EHmet sin cirrosis, pero su incidencia es mucho más baja comparada con los pacientes con cirrosis. En los pacientes con cirrosis, los indicadores de función hepática (MELD y albúmina) y el sexo masculino se asociaron a un mayor riesgo de presentar CHC.

119. DIFERENCIAS CLÍNICAS Y RIESGO DE PROGRESIÓN A CIRROSIS ENTRE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA Y MIXTA

N. Vallejo Senra¹, M.V. Mauríz Barreiro¹ y E. Molina Pérez^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad de Transplante Hepático, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Hospital Clínico Universitarios de Santiago de Compostela, España.

Introducción: La enfermedad hepática grasa (EHG) es la causa más frecuente de hepatopatía en el mundo desarrollado. El alcohol por sí mismo es causa de EHG y daño celular. No obstante, existe poca evidencia sobre las diferencias entre pacientes con consumo alcohólico de bajo riesgo y esteatosis (EHG mixta [EHGM]) y pacientes sin consumo de alcohol y esteatosis (EHG no alcohólica [EHG-NA]). El objetivo de este estudio ha sido determinar las diferencias entre estos dos subtipos de la enfermedad.

Métodos: Análisis de un registro prospectivo de pacientes con EHG evaluados en nuestra Unidad de Hepatología en 2019. El diagnóstico de EHG se ha basado en la detección de esteatosis en estudios de imagen así como la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Sexo, edad, fecha de diagnóstico, obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes (DM) y dislipemia fueron evaluados. Se excluyeron pacientes con consumo alcohólico de alto

riesgo (≥ 4 unidades/día en hombres y ≥ 3 en mujeres), así como aquellos con otras hepatopatías. Los pacientes con consumo de bajo riesgo se definieron como EHGM. Solo aquellos sin consumo se consideraron EHGNA. El diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis se basó en una combinación de hallazgos radiológicos, histológicos, elastométricos y analíticos. Los resultados se muestran en medias, rangos y porcentajes. Se han utilizado los test chi-cuadrado y t Student para pruebas independientes para el análisis de variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente.

Resultados: Se incluyeron 495 pacientes (60,4% hombres), con edad media de 58 años (rango 19-86). 63,4% se consideraron EHGNA y 36,6% EHGM. La prevalencia de $\geq F3$ fue 23,6%, siendo cirróticos el 15,7%. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre EHGNA y EHGM en la edad (57 vs 61, $p = 0,001$), sexo varón (43,3% vs 90%, $p < 0,001$), HTA (46,2% vs 69,1%, $p < 0,001$), $\geq F3$ (18,1% vs 33,1%, $p < 0,001$) y cirrosis (11,4% vs 23,2%, $p < 0,001$). No se encontraron diferencias en la presencia de DM, obesidad o dislipemia.

Conclusiones: Los pacientes con EHGM tienen un mayor riesgo de fibrosis avanzada y cirrosis que los pacientes con EHGNA, sin apreciarse mayor prevalencia de FRCV exceptuando la HTA. Con esta información, debe evitarse el consumo de alcohol en EHG en cualquier cantidad para reducir el riesgo de progresión a cirrosis.

120. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS PANELES METABOLÓMICOS OWLIVER PARA DETECTAR ESTEATOHEPATITIS Y FIBROSIS SIGNIFICATIVA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

P. Iruzubieta Coz^{1,2}, I. Mincholé³, I. Martínez-Arranz³, R. Aller⁴, L. Ibáñez-Samaniego⁵, J. Ampuero⁶, J. Abad⁷, R.M. Martín-Mateos⁸, M.T. Arias-Loste^{1,2}, A. Albillos⁸, R. Bañares⁵, J.L. Calleja⁷, M. Romero⁶, P. Ortiz³, R. Mayo³ y J. Crespo^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. ³OWL Metabolomics, Derio, Vizcaya, España. ⁴Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁶UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁷Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España. ⁸Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), edad > 50 años y obesidad son factores de riesgo de esteatosis hepática metabólica (EHmet). Sin embargo, el rendimiento de los marcadores no invasivos de esteatohepatitis (NASH) y fibrosis en estos pacientes es bajo. Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad diagnóstica del perfil OWLiver[®]Care, para detectar EHmet; del reciente perfil modificado OWLiver[®]Panel, para discriminar entre NASH y esteatosis simple (ES); y del nuevo perfil OWLiver[®]F2+, para detectar fibrosis significativa.

Métodos: Realizamos estos tests en 140 pacientes con DM2, > 50 años e IMC > 25 diagnosticados de EHmet mediante biopsia en 6 hospitales españoles. Los sueros se obtuvieron con < 6 meses de diferencia con la biopsia y el FibroScan (FS). Todos los pacientes disponían de FIB-4. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) y área bajo la curva (AUROC) de los marcadores séricos considerando el resultado de la biopsia hepática como referencia.

Resultados: De los 140 pacientes, 27 (19,3%) presentaban ES, 41 (29,3%) NASH-F0/F1 y 72 (51,4%) NASH-F ≥ 2 . OWLiver[®]Care detectó 136 pacientes (95,7%) con EHmet. NASH fue detectado en 94 pacientes con OWLiver[®]Panel, con una sensibilidad del 83,2% y VPP del 84,7%. FIB-4 presentó una sensibilidad del 29,2% y VPP del 73,7% para detectar fibrosis avanzada (F3-F4). En los pacientes con FIB-4 < 2,67 (n = 121), OWLiver[®]F2+ recuperó 25 de los 34 con fibrosis avanzada. En total, la aplicación secuencial de ambos métodos identificó al 63,9% de los pacientes con F ≥ 2 (n = 72), y al 95,8% de los pacientes con F3-F4 (n = 48) (fig. 1a). Además, AUROC de OWLiver[®]F2+ (0,75; IC95% 0,66-0,82) fue similar al del FS (0,74; IC95% 0,67-0,83) para el diagnóstico de F ≥ 2 (fig.1b).

Conclusiones: Los diferentes tests metabólicos de OWLiver son una herramienta útil como cribado para la detección de NASH y fibrosis entre los sujetos con un riesgo elevado de desarrollar una EHmet.

121. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA COMO COMPLICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS: PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

J.C. Rodríguez Duque¹, M.T. Arias-Loste¹, C. Rivas Rivas¹, P. Iruzubieta¹, M.J. García¹, J. Rueda², R. Blanco², M. González³, S. Armesto³, B. Castro¹, L. Rasines¹, E. García Nieto¹, M.I. Vera⁴, J. Abad⁴, J.L. Calleja⁴, M.L. Cagigal⁵, M. Rivero¹ y J. Crespo¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Reumatología; ³Servicio de Dermatología, España. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro-

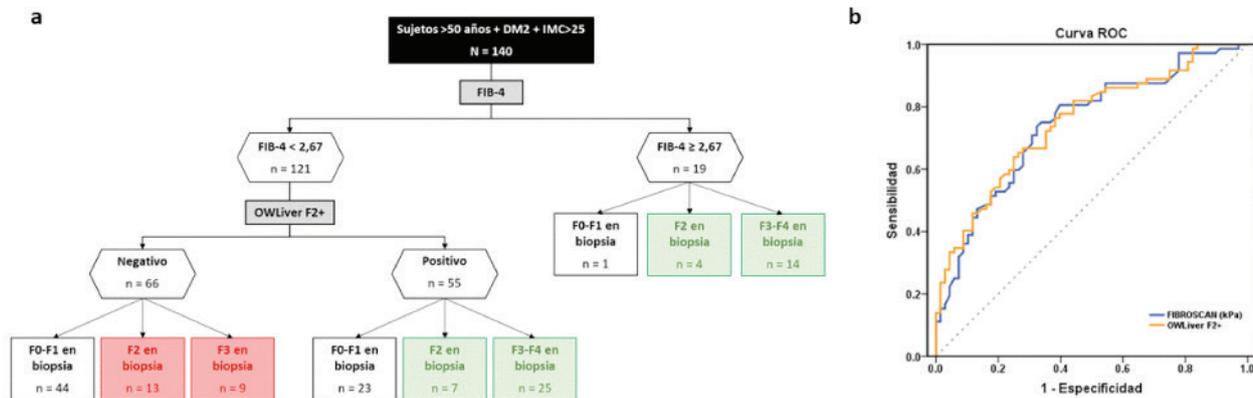


Figura P-120

Majadahonda, Madrid, España. ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

Objetivos: La prevalencia de enfermedad hepática metabólica (MAFLD) aparece aumentada en varias enfermedades inflamatorias inmuno mediadas (IMIDs). Los objetivos del estudio son: analizar los factores de riesgo para MAFLD y fibrosis avanzada en población IMID, el rendimiento diagnóstico de los métodos no invasivos y establecer un algoritmo de detección de MAFLD avanzado.

Métodos: Estudio transversal y prospectivo casos-control. Casos: cohorte prospectiva de pacientes con IMIDs. Controles: muestra aleatoria de población general (cohorte Ethon) pareados 1:2 por edad, sexo, IMC y DM 2. Se descartó la presencia de hepatopatías secundarias y se diagnosticó MAFLD con criterios clínicos asociados a CAP > 248 db/m. En los pacientes con sospecha de fibrosis avanzada se realizó biopsia hepática.

Resultados: Se incluyeron 1.435 pacientes IMID y 2.918 controles. La prevalencia de MAFLD es mayor en la población IMID vs población general (p = 0,001). En análisis multivariante, la presencia de IMIDs es un predictor independiente de MAFLD (OR 1,19; p = 0,039). La prevalencia de MAFLD con fibrosis avanzada (ET > 9,7 kPa) es superior en la población IMID (84/605 [13,9%] vs 35/1.094 [3,2%]; p < 0,001), acentuándose esta diferencia en ausencia de factores metabólicos. El análisis multivariante identificó como factores de riesgo de fibrosis avanzada la presencia de IMID (OR 4,53; p < 0,001), DM2 y el IMC. Se calculó el rendimiento de los métodos diagnósticos no invasivos de fibrosis comparando con las biopsias, y según estos resultados y los factores de riesgo identificados proponemos un algoritmo diagnóstico para optimizar la identificación de estos pacientes.

Conclusiones: La prevalencia de MAFLD y MAFLD avanzado es mayor en pacientes IMID, siendo la presencia de IMID un predictor independiente en ambos casos. El menor componente metabólico subyacente al MAFLD asociado a IMID empeora el rendimiento de

los scores no invasivos clásicos, siendo necesarios nuevos enfoques diagnósticos.

122. IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE ALCOHOL

A. Bargalló García¹, E. Erice Muñoz¹, Y. Navas Bravo², M. Martín Llahí¹, X. Ariza Solé¹, M. Navarro LLavat¹, O. García Bosch¹, J. Castro Poceiro¹, A. Juan Juan¹, C. Hernández Ballesteros¹, D. Barquero Declara¹, A. Mata Bilbao¹, J. Belloc Calmet¹, C. Vascónez¹ y A. Blasco Pelicano¹

¹Aprato Digestivo; ²Enfermería Aparato Digestivo, Hospital Moisès Broggi, Barcelona, España.

Introducción: La epidemia por COVID 19 ha supuesto un importante impacto en la vida diaria de las personas y ha podido condicionar cambios en las pautas de consumo de alcohol (OH), así como un incremento en la patología relacionada con su consumo. Este hecho podría haber condicionado un mayor número de ingresos hospitalarios, con una mayor gravedad, estancia hospitalaria y mortalidad asociadas.

Métodos: Registro retrospectivo de los ingresos hospitalarios por patología relacionada con el consumo de OH según codificación SAP del 1 marzo a 30 septiembre de 2020 y mismo periodo de 2019.

Resultados: En 2020 se registraron un total de 33 ingresos hospitalarios relacionados con el consumo de OH frente a 27 en 2019. Ingresaron más hombres (90% vs 78%), con una mayor proporción de consumo activo (2020 90% vs 2019 74%), sin diferencias en la cantidad ingerida reconocida (mediana 11 UBES (3-40) vs 10 (4-25) pero con una tendencia al incremento del consumo durante el período de confinamiento (marzo a mayo, p = 0,16). No se diagnosticó más hepatopatía enólica de debut durante el 2020 (45% vs 55%) pero hubo un incremento significativo (p < 0,05) en el número de intoxi-

Figura 1. Algoritmo identificación MAFLD con fibrosis avanzada asociado a IMID

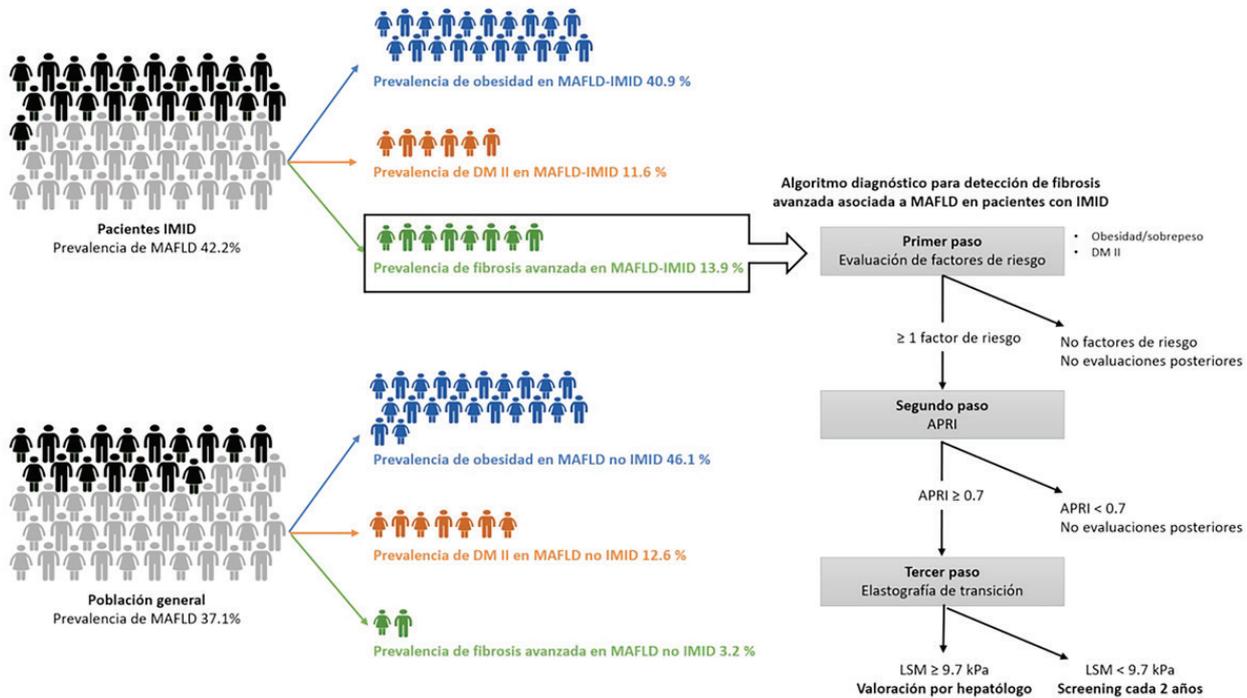


Figura P-121

caciones étlicas (15% vs 7,5%), síndromes de abstinencia OH (24% vs 7,5%) y enfermedades derivadas por déficit vitamínico (18% vs 15%). También incrementaron los ingresos por hepatitis aguda alcohólica (HAA) (2020: 42% vs 2019: 25%, $p = 0,18$) pero sin diferencias en la gravedad o necesidad de corticoterapia. Los pacientes (px) ingresados con cirrosis establecida en 2020, tampoco presentaron diferencias en el grado de función hepática, complicaciones por hipertensión portal, insuficiencia renal y/o infecciones respecto a los ingresados en 2019. No hubo diferencias de estancia media hospitalaria (11 días vs 10 días) ni un incremento significativo en la mortalidad (18% vs 26%). Sin embargo, sí que hubo una mayor tasa de reingresos hospitalarios en los siguientes 6 meses (63,6% vs 20%, $p = 0,001$) y del número de reingresos por px (11 px 1-2 ingresos, 10 px > 2 ingresos vs 6 px 1-2 ingresos, $p = 0,001$).

Conclusiones: La pandemia por COVID-19 durante 2020 ha condicionado en nuestro centro un incremento de ingresos por intoxicación OH, síndrome de abstinencia, déficits vitamínicos asociados y HAA. Sin embargo, no ha supuesto un mayor número global de ingresos hospitalarios por OH, ni de estancia media o mortalidad asociadas. Tampoco se ha hallado un mayor diagnóstico de hepatopatía de debut por OH ni mayor gravedad de los episodios de HAA, peor función hepática en la cirrosis o mayor riesgo de descompensación respecto al año anterior.

123. LOW VALUE OF FIB-4 AND NAFLD FIBROSIS SCORES FOR SCREENING FOR LIVER FIBROSIS IN THE POPULATION

I. Graupera¹, M. Thiele², M. Serra-Burriel³, L. Caballería⁴, D. Roulot⁵, L. Escudé⁶, G. Lai-Hung Wong⁷, N. Fabrellas⁸, I. Neil Guha⁹, A. Arslanow¹⁰, C. Expósito⁴, R. Hernández¹¹, G. Padur Aithal⁹, P.R. Galle¹⁰, G. Pera⁴, V. Wai-Sun Wong⁷, F. Lammert¹², P. Ginès¹, L. Castera¹³ y A. Krag²

¹Liver Unit Hospital Clínic, Institut D'investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd),; Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España.

²Center for Liver Research, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, and Department for Clinical Research, University of Southern Denmark, Dinamarca.

³Epidemiology, Biostatistics, and Prevention Institute, University of Zurich, Suiza. ⁴USR Metropolitana Nord, Barcelona, España.

⁵IDIAP Jordi Gol; ICS Institut Català de la Salut, Barcelona, España. ⁶Department of Hepatology, AP-HP, Hopital Avicenne, Bobigny; Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Francia. ⁷Liver Unit Hospital Clínic Barcelona, España. ⁸The Chinese University of Hong Kong; Department of Medicine and Therapeutics, China.

⁹Faculty of Medicine and Health Sciences; School of Nursing; University of Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, España. ¹⁰NIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham University Hospitals NHS Trust and the University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido. ¹¹Department of Internal Medicine I, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Alemania. ¹²CAP La Marina, Institut Català de la Salut de Barcelona, Barcelona, España. ¹³Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Alemania. ¹⁴Hôpital Beaujon; Department of Hepatology, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy; Université Paris VII, Inserm Umr 1149, Centre de Recherche Sur L'inflammation, Paris, Francia.

Introducción y objetivos: EL FIB-4 y el NFS (NAFLD fibrosis score) son los scores más recomendados y utilizados para el cribado de fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas. Sin embargo, la capacidad diagnóstica del FIB-4 y NFS se basa en resultados de co-

hortes diagnosticadas en atención especializada, donde la prevalencia de fibrosis hepática es del 20-30%, claramente superior a la del escenario de cribado en atención primaria. Nuestro objetivo fue describir la precisión de FIB-4 y NFS para detectar fibrosis hepática en atención primaria, una población de baja prevalencia.

Métodos: Estudio retrospectivo de 5 cohortes independientes de España, Hong Kong, Dinamarca, Inglaterra y Francia que incluyen 5,129 sujetos de la población general y de subpoblaciones con factores de riesgo para hepatopatía. Se incluyeron todos los sujetos de las cohortes previas a los cuales se les había evaluado la presencia de fibrosis hepática mediante FIB-4, NFS y Fibroscan (Echosens, Francia) de manera concomitante. Se correlacionó el valor de rigidez hepática (LSM) con el FIB-4 y la NFS, y se calcularon los valores predictivos de FIB-4 y la NFS para detectar LSM en los puntos de corte de 8 kPa y 12 kPa.

Resultados: Se incluyeron 3.979 sujetos de la población general y 1.150 sujetos con factores de riesgo. La edad media era de 53 ± 12 años, el IMC de 27 ± 5 kg/m² y 2.439 (57%) eran mujeres. Uno de cada diez (552, 11%) pacientes tenía una LSM ≥ 8 kPa, pero 239 (43%) de ellos tenían un FIB-4 normal y 171 (31%) tenían un NFS normal. La proporción de falsos negativos fue mayor en los pacientes con factores de riesgo comparado con la población general. En la subpoblación de diabéticos, la tasa de falsos negativos fue del 11% para el FIB-4 y del 2,5% para el NFS. El perímetro abdominal fue superior que FIB-4 y NFS en los sujetos de la población general para identificar a los pacientes con LSM ≥ 8 kPa. Casi un tercio (28-29%) de los FIB-4/NFS elevados fueron falsos positivos tanto en la población general como en las cohortes de riesgo.

Conclusiones: El FIB-4 y el NFS son subóptimos para fines de cribado debido por un lado a un porcentaje no despreciable de falsos negativos sobre todo en pacientes con factores de riesgo y por otro, a un alto riesgo de sobrediagnóstico. El perímetro abdominal puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de fibrosis hepática en la población general.

124. EL FATTY LIVER INDEX ES UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA IDENTIFICAR SUJETOS CON RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA SIGNIFICATIVA EN POBLACIÓN CON CONSUMO DE ALCOHOL DE RIESGO

E. Avitabile¹, M. Pérez Guasch^{1,2}, J. Gratacòs Ginès^{1,2}, H. López³, A. Lligoña³, A. López³, L. Ortega³, P. Bruguera³, A. Díaz⁴, M. Cervera^{1,5}, A.B. Rubio¹, M. Carol^{1,5}, O. Bassegoda^{1,2}, L. Napoleone^{1,2}, A. Ma¹, A. Juanola^{1,2}, G. Pera⁶, N. Fabrellas^{2,5}, L. Caballería², I. Graupera^{1,2,5}, E. Pose^{1,2} y P. Ginès^{1,2,5}

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Servicio de Hepatología; ³Servicio de Psiquiatría; ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁵Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, España. ⁶Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, Barcelona, España.

Introducción: Los sujetos con consumo de alcohol de riesgo (CAR) constituyen una población de riesgo de desarrollo de fibrosis hepática y eventualmente cirrosis. La elastografía transitoria (ET) es una herramienta prometedora para el cribado de fibrosis hepática en sujetos con CAR. Sin embargo, su utilización es escasa fuera del ámbito hospitalario. Los objetivos de este estudio fueron evaluar mediante dos estrategias de cribado con ET la prevalencia de fibrosis hepática en sujetos con CAR, así como los factores de riesgo asociados.

Métodos: Se analizaron dos cohortes de pacientes con CAR; una cohorte prospectiva de sujetos con trastorno por uso de alcohol (TUA) derivados desde la consulta de Adicciones del Hospital Clínic de Barcelona y una segunda cohorte de sujetos identificados en el

contexto de un programa de cribado poblacional de enfermedad hepática mediante ET. Se definió fibrosis hepática significativa (FHS) por valores de rigidez hepática (RH) ≥ 8 kPa y a los sujetos con RH ≥ 8 kPa se les indicó la realización de una biopsia hepática. El grado histológico de fibrosis hepática fue evaluado por escala Metavir. Se definió CAR como > 21 y 14 UBEs a la semana en varones y mujeres, respectivamente.

Resultados: La cohorte de estudio incluyó a 441 sujetos, 166 de la cohorte de sujetos con TUA y 275 de la cohorte poblacional. La mayoría eran varones con edad mediana de 56 años y consumo mediano de 87 UBEs semanales. Cincuenta y dos de los 441 (12%) sujetos tenían valores de RH ≥ 8 kPa; de estos, se realizó biopsia hepática en 29 (56%), y se confirmó fibrosis $\geq F2$ en 13 (45%) sujetos. En el análisis multivariado, el único factor que se asoció al riesgo de FHS fue el fatty liver index (FLI). De los sujetos con FLI > 60 ($n = 212$), 40 (19%) tenían una RH ≥ 8 kPa, frente al 3% (3 de 91) de los que tenían un FLI < 30 o 4% (4 de 115) de los que tenían un FLI entre 30 y 60 ($p < 0,01$). Entre los 52 sujetos con FHS por ET, 40 (77%) tenían un FLI por encima de 60 y 4 (8%) por encima de 30. Solo un sujeto con FLI < 60 y ningún sujeto con valores de RH < 10 kPa tenían FHS en la biopsia.

Conclusiones: La prevalencia de FHS en sujetos con CAR identificados mediante dos estrategias de cribado fue del 10%, aproximadamente el doble de la descrita en la población sin CAR. El FLI constituye una herramienta sencilla y útil para identificar a sujetos con riesgo de FHS y podría ser utilizada como estrategia de cribado para identificar los sujetos con CAR con alta probabilidad de fibrosis hepática.

125. EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LA COMPOSICIÓN Y FUNCIONALIDAD DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES CON OBESIDAD EXTREMA

S. Román-Sagüillo¹, M. Juárez-Fernández¹, D. Porras¹, M.V. García-Mediavilla^{1,2}, P. Linares³, M. Ballesteros-Pomar⁴, A. Urioste-Fondo⁴, B. Álvarez-Cuenllas³, J. González-Gallego^{1,2}, S. Sánchez-Campos^{1,2}, F. Jorquera³ y E. Nistal^{1,2}

¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Servicio de Aparato Digestivo; ⁴Departamento de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España.

Introducción: La obesidad, considerada una epidemia mundial, se relaciona con numerosas comorbilidades como el síndrome metabólico y el hígado graso y, en los últimos años, se ha identificado la microbiota intestinal como un factor clave en su patogénesis. La cirugía bariátrica es la alternativa terapéutica de elección para pacientes con obesidad extrema que no responden a fármacos o cambios en el estilo de vida. **Objetivos:** Determinar el efecto de la cirugía bariátrica sobre la composición de la microbiota intestinal y del metaboloma fecal asociado en pacientes con obesidad extrema, así como su relación con la remisión de la enfermedad.

Métodos: Se incluyeron pacientes con obesidad extrema en un estudio longitudinal antes y después de someterse a cirugía bariátrica, realizándose un análisis antropométrico y bioquímico. A partir de las heces fecales se llevó a cabo un análisis metagenómico (sistema MiSeq, *Illumina*) y un análisis metabólico mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (MS). Los ácidos grasos de cadena corta se determinaron mediante cromatografía de gases-MS.

Resultados: La cirugía bariátrica redujo el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal y las actividades aspartato aminotransferasas, además de mejorar la resistencia a la insulina.

Tras la cirugía se observaron cambios en la composición de la microbiota intestinal, destacando un aumento de los filos *Proteobacteria* y *Lentisphaerae*, así como una menor abundancia de *Firmicutes*. Además, los géneros *Coprococcus*, *Lactococcus* y *Lachnospira* disminuyeron significativamente tras la intervención, mientras que la abundancia relativa de *Butyricimonas*, *Slackia* y *Parabacteroides* se incrementó en respuesta a la cirugía. El análisis metabólico mostró un subconjunto de metabolitos cuya abundancia varió significativamente con la cirugía, mostrando una alta eficiencia para discriminar entre los pacientes antes y después de la intervención. Entre estos metabolitos, que en su mayoría disminuyeron en los pacientes operados, destacaron aquellos implicados en vías metabólicas como el ciclo de los ácidos tricarbóxicos (citrato, malato) o el metabolismo de los aminoácidos serina, glicina y treonina (5-aminolevulinato, colina, glioxilato). Además, se observó una disminución significativa en la concentración fecal de acetato, propionato y butirato tras la cirugía bariátrica. Estos metabolitos, junto con la abundancia de varios taxones microbianos, mostraron una fuerte correlación con la evolución de los parámetros antropométricos y bioquímicos, sugiriendo su implicación en los efectos beneficiosos asociados a la cirugía.

Conclusiones: La cirugía bariátrica produce una modificación de la composición, así como del metabolismo de la microbiota intestinal, relacionada con la remisión de la patología. Son necesarios más estudios para comprender cómo estos cambios podrían contribuir al proceso.

Financiado por BFU2017-87960-R, GRS1888/A/18. CIBERhd está financiado por ISCIII.

126. ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

O. Sierra^{1,2}, J.M. Arbonés², M.J. Ratia¹, L. Vicente¹, M.P. García², C. Casamayor^{2,3}, S. Borlán³ y V. Bernal^{1,2}

¹Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ²Instituto Investigación Sanitaria Aragón (IISA), Zaragoza, España. ³Cirugía General, España. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHMET) es la principal causa de hepatopatía crónica en los países desarrollados, con una prevalencia del 25%. La cirugía bariátrica (CB) ofrece una reducción del IMC y una mejoría de la esteatosis y fibrosis hepática. Las medidas no invasivas (MNI) de EHMET son una opción fiable y recomendada en las GPC. Por ello, evaluamos la EHMET antes y después de la CB utilizando MNI.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente todos los candidatos a CB entre junio 2019 y junio 2020, especificando el tipo de cirugía (sleeve gástrico (SG) o bypass gástrico (BG)). La EHMET fue evaluada antes y a los 6 meses de la CB mediante MNI de fibrosis (elastografía de transición (ET), FIB-4 y HEPAMET score) y esteatosis (parámetro de atenuación controlada (CAP), FLI y HSI) comparando las variaciones entre ambas técnicas.

Resultados: 51 pacientes fueron incluidos, con un seguimiento a los 6 meses de 45 pacientes (28 SG/17 BG). Hubo diferencias significativas en el IMC (43,8 kg/m² SG vs 48,4 kg/m² en BG, $p < 0,05$) y la diabetes (61,5% BG vs 10,7% SG, $p < 0,05$). A los 6 meses, los valores de ET y CAP mejoraron significativamente (6,80 (4,97-9,93) a 5,90 (4,60-6,70) kPa ($p = 0,021$) y 331 (298-371) a 263 (225-295) dB/m ($p < 0,001$)) en toda la cohorte; también lo hicieron los índices analíticos HEPAMET, FLI y HSI 0,05 (0,03-0,10) a 0,03 (0,01-0,04) $p < 0,05$, 96,6 (94,4-98,2) a 64,9 (55,0-77,7) $p < 0,001$, 57,8 (52,5-61,4) a 41,7 (38,3-45,1) $p < 0,001$, respectivamente). En el análisis por grupos, SG mantenía dicha mejoría, mientras que BG solo lo hacía en los marcadores de esteatosis (CAP, HSI y FLI).

	GB			SG				
	pre	post	p.overall	N	pre	post	p.overall	N
	N=17	N=17			N=28	N=28		
Cap	362 [344;381]	267 [235;309]	<0.001	29	326 [291;354]	261 [214;292]	<0.001	52
Fibro	6.95 [5.30;9.93]	6.40 [4.90;6.60]	0.138	29	6.40 [4.78;10.1]	5.70 [4.05;6.73]	0.042	52
FIB.4	0.80 [0.66;1.11]	1.10 [0.89;1.37]	0.109	32	0.86 [0.71;1.13]	0.89 [0.74;1.08]	0.672	54
HEPAMET	0.10 [0.04;0.10]	0.04 [0.02;0.10]	0.189	34	0.03 [0.02;0.06]	0.01 [0.01;0.03]	0.033	56
FLI	96.7 [94.8;98.2]	64.9 [59.7;73.1]	<0.001	32	96.2 [92.5;98.1]	65.7 [50.8;79.7]	<0.001	54
HSI	55.0 [52.4;60.8]	41.2 [38.4;42.7]	<0.001	32	58.1 [52.5;62.0]	42.0 [38.2;48.4]	<0.001	54

Conclusiones: la CB representa un tratamiento efectivo no solo para mejorar la obesidad sino también la esteatosis hepática evaluada con MNI. Sin embargo, la mejoría de la fibrosis hepática podría estar condicionada por la técnica quirúrgica utilizada. En nuestra cohorte, solo en el grupo sometido a SG se observó una mejoría de la fibrosis a medio plazo.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

127. RIESGO DE FIBROSIS AVANZADA Y CIRROSIS EN ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA SEGÚN EL NÚMERO Y COMBINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

N. Vallejo Senra¹, M.V. Mauríz Barreiro¹ y E. Molina Pérez^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad de Transplante Hepático, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Hospital Clínico Universitarios de Santiago de Compostela, España.

Introducción: La enfermedad hepática grasa (EHG) es la hepatopatía más frecuente en el mundo desarrollado, en relación directa con el incremento del síndrome metabólico. Si bien es conocido un mayor riesgo de fibrosis avanzada (\geq F3) en diabéticos, parece que es mayor el impacto del número y las combinaciones de distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en el grado de lesión hepática. El objetivo de este estudio ha sido conocer el riesgo de \geq F3 en EHG según el número y combinación de FRCV.

Métodos: Análisis de un registro prospectivo de EHG valorados en nuestra unidad en 2019. Se evaluaron sexo, edad, y la presencia de los principales FRCV (obesidad, hipertensión arterial -HTA-, diabetes -DM-, dislipemia -DLP-). Se consideraron pacientes con HTA, DM o DLP aquellos que recibían tratamiento. Se excluyeron pacientes con consumo alcohólico de alto riesgo (\geq 4 unidades/día en hombres y \geq 3 en mujeres), así como aquellos con otras hepatopatías. El diagnóstico de \geq F3 se basó en una combinación de hallazgos radiológicos, histológicos, elastométricos y analíticos. Los resultados se muestran en medias, rangos y porcentajes. Se ha realizado regresión logística para determinar los factores independientes de riesgo.

Resultados: Se incluyeron 495 pacientes (60,4% hombres), edad media 58 años (rango 19-86). La prevalencia de \geq F3 fue del 23,6%. El FRCV más frecuente en \geq F3 ha sido la DM (44,8%). Se ha observado un incremento del riesgo de \geq F3 en relación con un mayor número de FRCV, siendo del 13,5%, 17,9%, 31,1% y 56,9% para 1, 2, 3 y 4 FRCV respectivamente ($p < 0,001$). Las combinaciones de FRCV con mayor riesgo de \geq F3 han sido la DM+HTA+DLP (45,4%), seguida de la DM+HTA (42,8%) y la DM+DLP y obesidad (40%). En el estudio multivariante solo el número de FRCV (OR 1,7 [IC95% 1,4-2,2]), el sexo varón (OR 1,7 [IC95% 1,1-2,9]) y la edad (OR 1,04 [IC95% 1,01-1,06]) han demostrado ser factores de riesgo independientes.

Conclusiones: La \geq F3 en EHG es frecuente. El riesgo de \geq F3 está en relación directa con el número de FRCV. La DM es el FRCV más

frecuentemente relacionado, siendo su combinación con HTA y DLP la que presenta un mayor riesgo. Estos datos permiten priorizar el cribado de \geq F3 en pacientes con un mayor número de FRCV.

128. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA AL ALCOHOL

I. Fajardo-Anes¹, D. Horta¹, A. Raga¹, P. Ruiz-Ramírez¹, A. Martín-Cardona^{1,2}, M. Aceituno^{1,2} y M. Esteve^{1,2}

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, España. ²Centro de investigación biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España.

Introducción: La enfermedad hepática por alcohol es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el ámbito mundial y supone una causa habitual de ingreso hospitalario por patología hepática. La instauración de las medidas restrictivas durante la pandemia por la enfermedad por coronavirus (COVID-19) ha implicado un aislamiento social y modificaciones en los servicios sanitarios. Esta situación puede haber favorecido un aumento del consumo de alcohol y, consecuentemente, desencadenar un incremento de los ingresos por enfermedad hepática asociada al alcohol (EHA) y complicaciones hepáticas pospandemia.

Objetivos: Describir y comparar los ingresos hospitalarios por EHA durante el periodo previo y el posterior a la declaración de la pandemia por COVID-19.

Métodos: Estudio retrospectivo de los ingresos hospitalarios por EHA entre el periodo de marzo 2019 y febrero 2020 (periodo pre-COVID-19) y entre marzo 2020 y febrero 2021 (periodo post-COVID-19). Se recogieron las variables demográficas, clínicas y analíticas durante ambos periodos.

Resultados: Se incluyeron 52 ingresos hospitalarios por EHA de 125 ingresos por causa hepática (25 en el periodo pre-COVID-19; 27 en el periodo post-COVID-19), con un total de 44 pacientes (edad media 53,8 años; 72,7% de hombres; consumo de alcohol medio de 96,2 g/día; 81,8% con cirrosis hepática por alcohol de los cuales un 57,5% eran Child-Pugh C). De los 52 episodios de ingreso, un 75% fueron un primer episodio de hospitalización; 67,3% con descompensación ascítica, un 17,3% con hemorragia digestiva varicosa; 25% encefalopatía hepática, 7,7% peritonitis bacteriana espontánea, 3,8% síndrome hepatorenal y un 42,3% con hepatitis alcohólica aguda; de las cuales un 58,8% fue grave (Maddrey > 32). Solo el 9,6% de los episodios culminó en exitus (80% de causa hepática). Se compararon las variables demográficas, clínicas y analíticas recogidas de ambos grupos, observándose una tendencia a un mayor número de mujeres hospitalizadas en el periodo post-COVID-19 ($p = 0,06$). En el análisis univariante se encontraron diferencias significativas respecto a los valores de bilirrubina ($p = 0,002$), GGT ($p = 0,02$), creatinina ($p = 0,002$) y en puntuación MELD ($p = 0,03$). En el análisis multivariante no se identificaron diferencias significativas en ninguna de estas variables ($p < 0,05$).

Conclusiones: A pesar que existe la impresión de un aumento del consumo de alcohol y un mayor incremento de las complicaciones hepáticas en contexto de la pandemia por COVID-19, no se han observado diferencias en las características de los ingresos hospitalarios por enfermedad hepática por alcohol.

129. MARCADORES DE FIBROSIS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET) Y OBESIDAD MÓRBIDA (OM)

M. Pérez-Carreras^{1,2}, A. García Picazo^{2,3}, F. Lirola Sánchez², C. Martín-Arriscado⁴, P. Gómez Rodríguez^{2,3}, E. Rodríguez-Cuellar^{2,3}, M. Barreales Valbuena^{1,2},

J. Salamanca Santamaría^{2,5}, F. de la Cruz Vigo^{2,3}
e I. Fernández Vázquez^{1,2}

¹Servicio de Medicina Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ²Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ³Departamento de Cirugía General y del Aparato; ⁴Unidad de Investigación y Soporte Científico; ⁵Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción: EHmet afecta al 90% de sujetos con OM, 15-65% con fibrosis hepática (FH). Disponemos de escasa información sobre el uso de marcadores de FH en estos enfermos.

Objetivos: Identificar factores clínicos, analíticos e histológicos asociados a FH y analizar la utilidad de los marcadores serológicos de fibrosis (MSF) en pacientes con EHmet y OM.

Métodos: Estudio retrospectivo de sujetos con OM y EHmet (biopsia durante cirugía bariátrica), 2016-2020. Variables demográficas, antropométricas, metabólicas, analíticas, histológicas. MSF: NFS, FIB-4, APRI. Estadística: variables cuantitativas con t de Student; modelo regresión; MSF: curvas ROC, S, E, VP. Programa SAS versión 9.4

Resultados: 227 pacientes (tabla). FH: F0 127 (56%); F1-F4 100 (44%): 74 F1 (74%); 10 F2 (10%); 11 F3 (11%); 5 F4 (5%). EHmet sin FH vs con FH (tabla). EHmet con FH leve-significativa vs avanzada y $p < 0,05$: diabetes-DB/preDB; HTA; Smet; AST; GGT, HbA1c, insulina, HOMA; APRI. Regresión: *Univariable*-edad (OR 1); DB/preDB (OR 2); Smet (OR 2); AST, ALT, GGT (OR 1); HOMA (OR 1); esteatosis: moderada (OR 3), grave (OR 4); esteatohepatitis (OR 11)/*Multivariable*-Smet (OR 3); AST (OR 1); esteatohepatitis (OR 10). S, E y VP: APRI < 0,5-S 50%, E 2 % VPP 4%, VPN 39%; APRI > 1,5-S6%, E 100%, VPP 100%, VPN 93%. Curvas ROC F3-F4: FIB-4 0,50 (0,31-0,69), NFS 0,46 (0,23-0,63), APRI 0,88 (0,79-0,63).

Tabla 1. Características de los 227 pacientes con obesidad mórbida y EHmet. Análisis comparativo de los pacientes con obesidad mórbida y EHmet sin fibrosis (F0) vs con fibrosis (F1-F4) $p < 0,05$

EHmet	TOTAL N=227	SIN FIBROSIS (F0) N=127	CON FIBROSIS (F1-F4) N=100	P-valor <0.05*
Edad	49.00 (40.00-56.00)	48.00 (39.00-54.00)	52.00 (42.00-57.00)	0.029*
Sexo femenino	149 (65.64%)	88 (69.29%)	52.00 (42.00-57.00)	0.19
Raza				0.45
Caucásica	181 (79.74%)	99 (77.95%)	82 (82.00%)	
Hispana	46 (20.26%)	28 (22.05%)	18 (18.00%)	
IMC (Kg/m ²)	45.64 (42.42-50.20)	46.28 (42.87-50.87)	44.86 (41.74-49.80)	0.21
Perímetro (cm)	130.76 (117.75)	133.26 (118.84)	128.26 (114.42)	0.19
IFGDM (%)	120 (52.88%)	58 (45.67%)	82 (82.00%)	0.014*
HTA (%)	117 (51.54%)	61 (48.03%)	56 (56.00%)	0.23
Dislipemia (%)	117 (51.54%)	63 (49.61%)	54 (54.00%)	0.51
Smet (%)	60 (29.96%)	29 (22.83%)	39 (39.00%)	0.008*
AST (U/L)	21.60 (16.00-27.00)	19.00 (15.00-25.00)	24.00 (18.50-31.00)	<0.001*
ALT (U/L)	25.00 (18.00-30.00)	21.00 (15.00-34.00)	30.00 (23.50-44.00)	<0.001*
GGT (U/L)	27.00 (19.00-43.00)	24.00 (18.00-32.00)	36.50 (23.50-60.50)	<0.001*
HbA1c (%)	5.80 (5.50-6.30)	5.70 (5.40-6.10)	6.00 (5.60-6.80)	0.004*
Glucemia (mg/dl)	102.95 (84.00-119.00)	99.90 (81.50-115.00)	108.50 (97.00-132.50)	<0.001*
Insulina (mU/ml)	27.00 (18.00-40.00)	22.95 (17.70-33.60)	31.65 (21.70-49.80)	0.041*
HOMA	0.00 (0.00-0.04)	0.00 (0.00-0.24)	0.00 (0.00-8.59)	0.033*
HDL-Colesterol	45.95 (38.95-52.00)	47.10 (39.43-54.00)	43.10 (30.00-50.10)	0.018*
LDL-Colesterol	110.85 (80.90)	113.85 (81.37)	107.91 (80.00)	0.11
Triglicéridos (mg/dl)	141.50 (103.00-191.00)	142.00 (100.00-178.50)	141.50 (111.00-216.00)	0.14
Ferritina (ng/ml)	96.00 (40.00-205.00)	80.00 (35.50-191.50)	119.00 (43.00-213.00)	0.08
INR	1.00 (0.95-1.04)	1.00 (0.95-1.04)	1.00 (0.96-1.05)	0.19
Plaquetas (10 ⁹ /l)	260.00 (221.00-307.00)	266.00 (222.00-302.00)	251.50 (217.00-310.00)	0.54
Albumina (g/dl)	4.50 (4.30-4.60)	4.50 (4.21-4.60)	4.50 (4.30-4.60)	0.13
Bilirrubina (mg/dl)	0.40 (0.30-0.50)	0.40 (0.30-0.50)	0.40 (0.30-0.60)	0.14
AST/ALT	0.82 (0.65-1.06)	0.85 (0.68-1.08)	0.78 (0.63-1.00)	0.089
Esteatosis				<0.001*
Leve	134 (59.03%)	91 (71.65%)	43 (43.00%)	
Moderada	55 (24.23%)	20 (15.75%)	35 (35.00%)	
Grave	38 (16.74%)	16 (12.60%)	22 (22.00%)	
Esteatohepatitis	147 (64.76%)	57 (44.88%)	90 (90.00%)	<0.001*
NFS	4.52 (4.43-4.29)	2.48 (0.94-0.23)	-5.98 (4.84-0.36)	0.061
FIB-4	0.03 (0.00-0.75)	0.26 (0.00-0.77)	0.01 (0.00-0.71)	0.18
APRI	0.23 (0.17-0.32)	0.21 (0.16-0.28)	0.26 (0.20-0.37)	<0.001*

Conclusiones: 1. En nuestra serie, el 65% de pacientes con OM presenta esteatohepatitis y 44% FH; 2. Aunque en la mayoría la FH es leve, en 1/4 es significativa y en 16% avanzada; 3. La edad, factores metabólicos-FM y las transaminasas son indicadores de FH. 4. La esteatosis moderada-grave y la esteatohepatitis aumentan el riesgo de FH; 5. APRI es el MSF más preciso para identificar FH en sujetos con OM. 6. Este MSF, junto con la edad, FM y la hipertransaminasemia, pueden indicar la biopsia hepática durante la cirugía bariátrica. Sin embargo, se precisan MSF que permitan estratificar la FH en los pacientes con EHmet y OM.

130. OWLiver TEST IS AN USEFUL NON-INVASIVE DIAGNOSTIC TOOL FOR NASH ASSOCIATES WITH NOCTURNAL INTERMITTENT HYPOXIA

C.E. Fernández García¹, Á. Berlana¹, P. Landete², B. Aldave Orzaiz², E. Zamora García², J. Ancochea², Á. González Rodríguez^{1,3} and C. García Monzón^{1,3}

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain. ²Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain.

Epidemiological studies have shown that chronic respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea (OSA), are associated with metabolic disorders. In this study, we sought to determine the prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and advanced liver fibrosis among patients with obstructive sleep apnea (OSA), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and overlap syndrome (OS). Adult patients with clinical, spirometric and polygraphic criteria of OSA (n = 114), COPD (n = 38) and OS (n = 39) as well as volunteers with normal lung function parameters (controls, n = 32) were studied. The prevalence of hepatosteatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced liver fibrosis was determined by using non-invasive tools as the fatty liver index (FLI), the OWLiver metabolomic test and three distinct fibrosis scores, respectively. Logistic regression models adjusted by potential confounders were made to estimate the risk factors for advanced liver fibrosis. Prevalence of hepatosteatosis by FLI was significantly higher in both OSA and OS patients (81.1% and 71.9%, respectively) than in those with COPD and in control subjects (45.2% and 45%, respectively). $p < 0.01$. NASH by OWLiver test was also found more frequently in both OSA and OS patients (49.1% and 53.8%, respectively) than in COPD patients (34.2%, $p < 0.01$) and in controls (21.9%, $p = 0.014$). A high oxygen desaturation index was the only variable independently associated with high risk of advanced liver fibrosis assessed by the Hepamet Fibrosis Score (HFS) (odds ratio, 2.45; 95% confidence interval: 1.05-5.74, $p = 0.039$). In conclusion, this study shows that the prevalence of hepatosteatosis and NASH are highly prevalent in patients with OSA and OS, and HFS may be useful to identify those patients at risk for advanced liver fibrosis.

131. CORRELACIÓN LINEAL ENTRE EL FIBROSCAN Y LA PATOLOGÍA DIGITAL: ANÁLISIS DE MEDIDAS CUANTITATIVAS SIN MANIPULACIONES ESTADÍSTICAS

D. Martí-Aguado^{1,2,3,4}, V. Merino¹, A. Gallén-Peris⁵, M. Gimeno⁶, C. Mestre-Alagarda^{7,8}, C. Alfaro-Cervelló^{2,7,9}, M. Fernández³, C. Abril¹, J. Lluzar-Martí¹⁰, S. Bentloch^{5,11}, V. Aguilera^{6,11}, C. Montón¹, L. Puchades^{1,2}, D. Escudero-García^{1,9}, A. Ferrandez^{2,7,9}, M.Á. Serra^{1,9} y L. Martí-Bonmatí^{3,9,12}

¹Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ³Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. ⁴Hospital Río Hortega, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Aparato Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁶Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁷Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁸Anatomía Patológica, King's College Hospital, Londres, Reino Unido. ⁹Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España. ¹⁰Departamento Estadística, Universidad Politécnica de Valencia, España. ¹¹CIBEREhd, Centro de Investigación

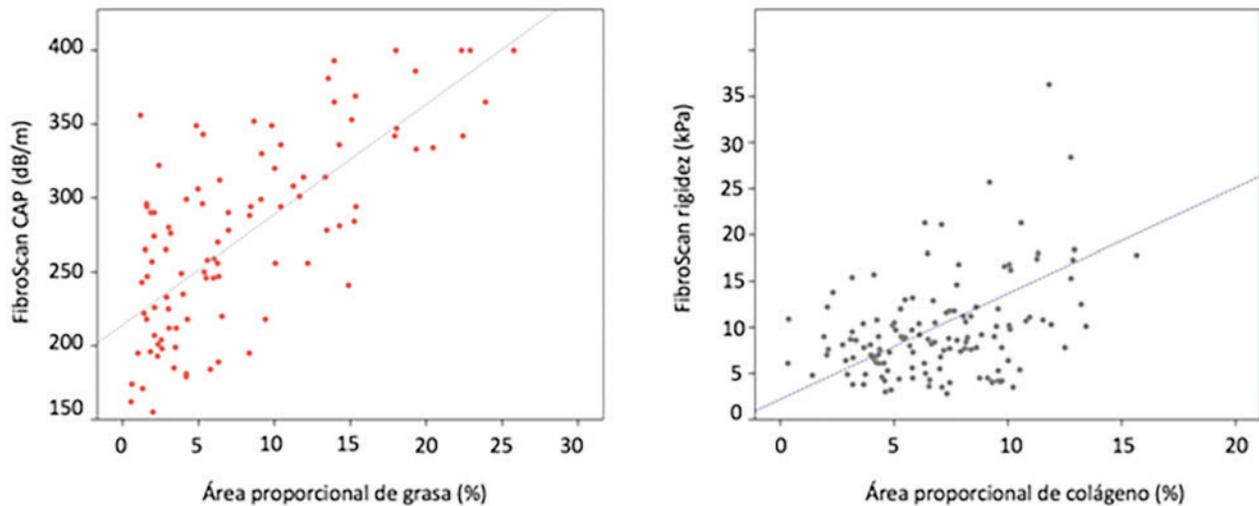


Figura P-131

Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ¹²Radiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Introducción: La elastografía de transición permite evaluar la esteatosis y fibrosis hepática. Su rendimiento diagnóstico puede verse influenciado por la variabilidad de la lectura histológica y la naturaleza de su análisis basado en estadios.

Objetivos: Evaluar el rendimiento diagnóstico del FibroScan frente a la Patología Digital (PD) y su análisis cuantitativo, objetivo y lineal en la medición de la gravedad histológica.

Métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico, de precisión diagnóstica realizado en sujetos con hepatopatía crónica evaluados con biopsia y FibroScan entre 2017-2021. Las muestras histológicas se analizaron con scores categóricos (NAFLD Activity Score para esteatosis y METAVIR para fibrosis) y se digitalizaron para su análisis computacional (cuantificación del área proporcional de grasa y colágeno, %). El grado de asociación entre los valores de FibroScan y la histología se evaluó con la prueba ANOVA (estadístico F) y el coeficiente de correlación Pearson (r).

Resultados: Se incluyeron 167 pacientes, el 61% con enfermedad hepática metabólica, 39% con esteatosis moderada ($S \geq 2$) y 24% con fibrosis avanzada ($F \geq 3$). Los valores medios de FibroScan y PD fueron 272 ± 66 dB/m, $9,9 \pm 7,5$ kPa, $9,2 \pm 7,6\%$ grasa, $7,1 \pm 3,2\%$ colágeno; respectivamente. Se observaron diferencias significativas entre los grados de esteatosis ($F = 30,1$ para CAP) y fibrosis ($F = 19,75$ para kPa); $p < 0,001$. Aplicando distintos puntos de corte de CAP y kPa para priorizar una sensibilidad o especificidad $> 90\%$, el 21 y 25% de los casos no podían ser correctamente clasificados como $S \geq 2$ y $F \geq 3$, respectivamente. La correlación con la PD fue alta para CAP y el % de grasa ($r = 0,71$) y moderada para kPa y el % de colágeno ($r = 0,49$); $p < 0,001$ [fig].

Conclusiones: La modesta correlación entre el FibroScan y la PD sugiere que el rendimiento diagnóstico de la elastografía de transición puede verse manipulado mediante análisis estadísticos que consideren los estadios histológicos como una medida en vez de categorías.

132. IMPACTO DE LOS INHIBIDORES DE SGLT2 EN EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES DIABÉTICOS CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

J. Bañares¹, A. Prió¹, J. Rivera-Esteban¹, L. Camps-Relats¹, L. Ruiz-Ortega¹, A. Villarejo¹, M. Pons^{1,2}, A. Ciudin^{3,4,5}, M.T. Salcedo⁶, V. Vargas^{1,2,3}, J. Genescà^{1,2,3} y J.M. Pericàs¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades digestivas y hepáticas (CIBERehd), Madrid, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España. ⁵CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDem), España. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España.

Introducción: La diabetes mellitus (DM2) es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la enfermedad hepática metabólica (EHMet). Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son fármacos frecuentemente utilizados en DM2 que se han asociado a un incremento en la incidencia de infecciones genitourinarias fúngicas. Sin embargo, no hay datos disponibles en pacientes diabéticos con EHMet, ni sobre otro tipo de infecciones ni sobre su impacto en el pronóstico.

Métodos: Estudio caso-control en pacientes de una cohorte EHMet entre 2016 y 31-3-2021. Cada caso (DM2-EHMet-iSGLT2) se emparejó a 2 controles (DM2-EHMet-no iSGLT2) por sexo, edad, Hb1Ac al inicio del tratamiento y grado de fibrosis hepática por biopsia. La variable principal del estudio fue el número total de infecciones. Las variables secundarias incluyeron el tipo de infecciones, eventos hepáticos y mortalidad durante el seguimiento. Se estudiaron los factores asociados al desarrollo de infecciones y mortalidad mediante regresión logística multinomial.

Resultados: Se incluyeron 77 casos y 154 controles. La mediana de seguimiento fue 28 meses (18-35). No hubo diferencias significativas entre casos y controles por sexo, edad y Hb1Ac. Los casos presentaron un IMC mediano más alto [$32,6$ (28,7-35,4) vs $30,7$ (27,9-34,5) kg/m^2 , $p = 0,025$], mayores tasas de dislipemia (85,5% vs 70,1%, $p = 0,011$), complicaciones de la DM2 y SAOS (33,8% vs 19,4%, $p = 0,004$; 26% vs 12,3%, $p = 0,009$), pero no mayores tasas de hipertensión, obesidad, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ni IRC. No hubo diferencias significativas en las tasas de fibrosis avanzada (LS > 15 kPa y/o F3-F4: 42,9% vs 48,7%, $p = 0,206$), cirrosis (31,2% vs 40,9%, $p = 0,204$), Child-Pugh score ni MELD. Los controles presentaron un mayor número de eventos hepáticos (2,6% vs 14,9%, $p = 0,004$). No hubo diferencias en la tasa total de infecciones (37,7% vs 33,1%, $p = 0,559$), pero sí en las genitourina-

rias fúngicas (13% vs 3,9%, $p = 0,010$) y mortalidad [1,3% vs 9,7%, $p = 0,025$, siendo el 56,25% (9/16) de las muertes debidas a infecciones, de las cuales 4/9 por COVID-19]. En 7 casos (9,1%) se suspendió el iSGLT2 por el desarrollo de infecciones. Se asociaron de forma independiente al desarrollo de infecciones el sexo femenino (OR 1,89, IC95% 1,01-3,53, $p = 0,046$), complicaciones DM2 (OR 2,52, IC95% 1,26-2,04, $p = 0,009$) e IRC (OR 2,92, IC95% 1,15-7,38, $p = 0,024$) y con la mortalidad la COVID-19 (OR 18,75, IC95% 1,46-220,96, $p = 0,024$), pero no las infecciones en general (OR 3,09, IC95% 0,75-12,75, $p = 0,118$), ni las descompensaciones hepáticas (OR 3,22, IC95% 0,61-15,15, $p = 0,170$).

Conclusiones: Los pacientes diabéticos con EHMt tratados con iSGLT2 no presentaron una mayor tasa global de infecciones, pero sí de infecciones genitourinarias fúngicas. Estos pacientes presentaron menor incidencia de eventos hepáticos y mortalidad. La COVID-19 fue el único factor asociado de forma independiente con el riesgo de muerte.

133. ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL SHEAR-WAVE E IMÁGENES DE ATENUACIÓN MEDIANTE ECOGRAFÍA ABDOMINAL EN LA VALORACIÓN NO INVASIVA DEL DAÑO HEPÁTICO

G. Ruiz, M. Abadía, M. Romero, A. García, E. Marín, R. Fernández, J. Poza, C. Suárez, A. Cerpa, P. Castillo, J.C. Erdozain, J. García Samaniego, C. Amiama, M. Hernández, I. Spigarelli, C. Suárez, C. Froilán, P. Mora y A. Oliveira

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción: Existe un creciente interés en la valoración no invasiva del daño hepático mediante técnicas fiables y accesibles.

Métodos: Estudio prospectivo, unicéntrico. Criterios de inclusión: biopsia hepática (BH) percutánea (Tru-Cut 16-18G) solicitada dentro de práctica clínica habitual; > 18 años. Criterios de exclusión: embarazo, hepatitis aguda. El mismo día de la biopsia, y previamente a ésta, se realizó consecutivamente: antropometría y analítica para cálculo de índices serológicos de esteatosis (HSI y TyG) y de fibrosis (FIB-4, APRI, NFS, HEPAMET-FS), CAP y elastometría de transición (Fibroscan 502 Touch, Echoscans), y ecografía abdominal con imágenes de atenuación (ATI: Attenuation Imaging) y elastometría bidimensional shear-wave (Aplio i800, Canon). Los ecografistas permanecieron ciegos para el resto de los resultados.

Objetivos: Evaluar la fiabilidad de las correspondientes técnicas en la detección de esteatosis $\geq 5\%$ y en la estratificación de la fibrosis hepática.

Resultados: Se incluyeron 51 pacientes. Características: mujeres 35 (69%), edad 53 años, IMC 27,8 kg/m², perímetro cintura 96 cm, diabetes 13 (25,5%), dislipemia 20 (39%), hipertensión 17 (33%). Cilindro BH (mediana): 2,5 cm, 13 espacios porta. Diagnósticos finales: esteatosis hepática metabólica 26 (51%; de ellos, 15 [57%] esteatohepatitis), hepatopatías autoinmunes 6 (12%), otras 19 (37%), normal 12 (23,5%); tres pacientes presentaban esteatosis asociada a otra enfermedad hepática primaria (en total, 29 esteatosis). Grado de esteatosis BH: esteatosis < 5% 22 (43%), esteatosis 5-33% 11 (21%), esteatosis 34-66% 8 (16%), esteatosis > 66% 10 (19%). Fibrosis: F0-F1 37 (72,5%), F2-F4 14 (27,5%). El rendimiento diagnóstico de las distintas técnicas evaluadas se muestra en la tabla.

Conclusiones: La ecografía abdominal mediante ATI y elastometría bidimensional shear-wave es altamente fiable en la valoración no invasiva de esteatosis y fibrosis hepática.

Tabla 1: Rendimiento diagnóstico y puntos óptimos de corte de las pruebas no invasivas e índices serológicos en la estimación de esteatosis y fibrosis hepática.

	ESTEATOSIS		FIBROSIS	
	$\geq 5\%$	$\geq 10\%$	F0-F1/F2-F4	F0-F2/F3-F4
ATI				
AUROC	0.86	0.87	NA	NA
POC (dB/cm/MHz)	0.54	0.63	NA	NA
Sensibilidad	0.96	0.74		
Especificidad	0.55	0.89		
VPP	0.73	0.85		
VPN	0.92	0.80		
CAP				
AUROC	0.86	0.86	NA	NA
POC (dB/m)	251	257	NA	NA
Sensibilidad	0.83	0.83		
Especificidad	0.86	0.76		
VPP	0.89	0.77		
VPN	0.79	0.82		
HSI				
AUROC	0.76	0.78	NA	NA
TyG				
AUROC	0.83	0.84	NA	NA
ELASTOMETRÍA 2D-SWE				
AUROC	NA	NA	0.94	0.95
POC (kPa)	NA	NA	6.70	7.10
Sensibilidad			0.79	0.88
Especificidad			1	0.95
VPP			1	0.78
VPN			0.93	0.98
ELASTOMETRÍA TRANSICIÓN				
AUROC	NA	NA	0.93	0.92
POC (kPa)			7.70	10.85
Sensibilidad			0.86	0.88
Especificidad			0.89	0.95
VPP			0.75	0.78
VPN			0.94	0.98
FIB-4*				
AUROC	NA	NA	NA	0.81

NA: no aplica; AUROC: área bajo la curva; POC: punto óptimo de corte; HSI: Hepatic Steatosis Index; TyG: índice triglicéridos-glucosa

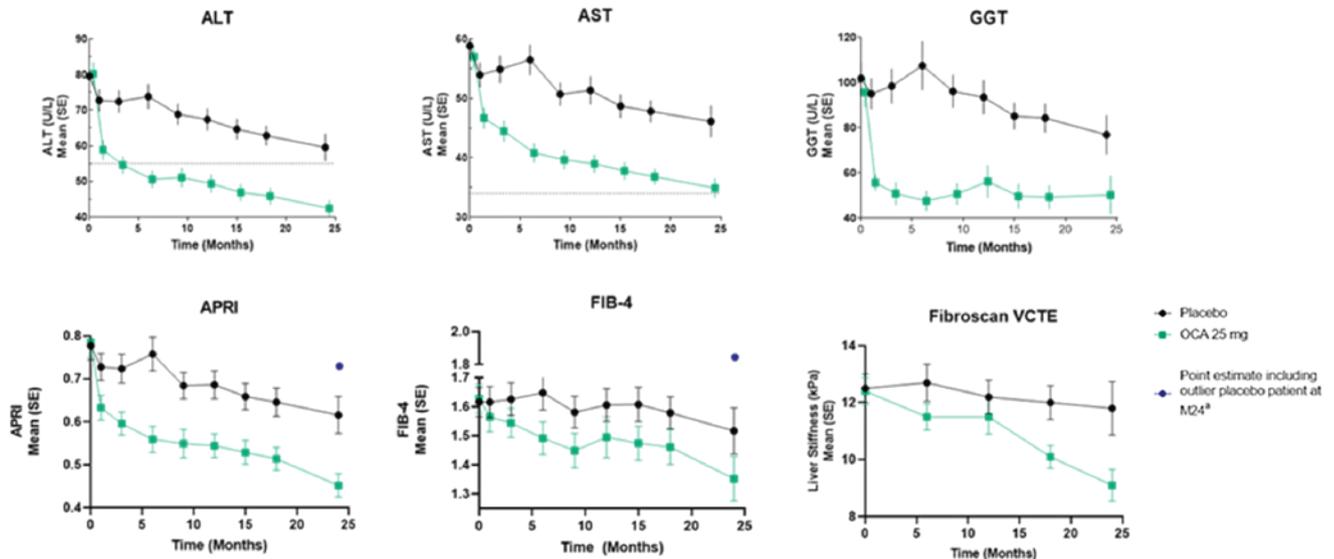
*FIB-4: aplicable a los pacientes con diagnóstico final de hígado graso por biopsia hepática.

134. OBETICOLIC IMPROVEMENTS AT MONTH ACID 24 IN DEMONSTRATES TRANSAMINASES SUSTAINED AND NON-INVASIVE MARKERS OF FIBROSIS: RESULTS OF A POST HOC ANALYSIS FROM THE INTERIM ANALYSIS OF THE REGENERATE STUDY

A. Oliveira¹, R. Loomba², V. Ratzu³, Q.M. Anstee⁴, S. Harrison⁵, A.J. Sanyal⁶, M. Rinella⁷, Z.Y. Younossi⁸, Z. Goodman⁸, P. Bedossa⁹, H. Zhou¹⁰ and M. Nouredin¹¹

¹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ²University of California, San Diego, San Diego, CA, USA. ³Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. ⁴Translational & Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom. ⁵Pinnacle Clinical Research Center, San Antonio, TX, USA. ⁶Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA. ⁷Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA. ⁸Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, VA, USA. ⁹Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France. ¹⁰Intercept Pharmaceuticals, San Diego, CA, USA. ¹¹Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA.

Introduction: In the REGENERATE (NCT02548351) interim analysis, treatment with obeticholic acid (OCA) improved liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis after treatment for 18 months. The study remains ongoing and will continue for description of clinical benefit. To assess durability of response and the relationship between changes in non-invasive markers and histologic fibrosis improvement, transaminases and non-invasive markers were analyzed in patients with available 24-month data at the planned 18-month interim analysis.



For serum markers, number of patients per treatment arm from baseline through Month 18 ranges from 250 - 310 across the various charts. At month 24, number of patients per treatment arm ranges from 120 - 122. For VCTE, number of patients per treatment arm are 206 - 235. At month 24, number of patients with VCTE ranges from 64 - 70. A single outlier placebo patient had transient evidence of bone marrow suppression [low WBCs/lymphocytes, platelets < 20 k] at M24 that reverted to normal (plt > 150k) at a visit less than 2 weeks later.

*Point estimate for the Mean [SE] of FIB-4 [1.8 [0.33]] and APRI [0.73 [0.13]] with the inclusion of the outlier placebo patient at month 24.

Figura P-134

Methods: Patients from the interim analysis who had both evaluable month 18 biopsies (N = 250-310 per treatment arm) and month 24 data (N = 120-122) were included. Changes from baseline to month 24 in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), FIB-4, AST-to-platelet ratio index (APRI), and liver stiffness (transient elastography [TE]; N = 64-70) were analyzed. Descriptive summary statistics and percentage changes from baseline over time were evaluated by fibrosis status (improved, stable, worsened) at month 18.

Results: Mean values of transaminases and other serum tests improved rapidly in patients treated with OCA. Improvements were sustained beyond 18 months of therapy compared with placebo (fig.). TE also demonstrated improvement over time, with a mean difference of 2.7 kPa between OCA 25 mg and placebo after 24 months on therapy (fig.). Changes in these markers were associated with changes in fibrosis, with the greatest improvements observed in patients who had a ≥ 1 stage improvement in fibrosis at 18 months. Early changes in these markers were more pronounced in patients who had fibrosis improvement at month 18.

Conclusions: OCA treatment elicited durable improvements in transaminases, serum markers of fibrosis, and liver stiffness by TE at month 24, suggesting continued improvement beyond the categorical histologic benefit seen at 18 months.

135. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PROGRESIÓN A FIBROSIS AVANZADA Y CIRROSIS EN ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA: ANÁLISIS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO

N. Vallejo Senra¹, M.V. Mauriz Barreiro¹ y E. Molina Pérez^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad de Transplante Hepático, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Hospital Clínico Universitarios de Santiago de Compostela, España.

Introducción: La enfermedad hepática grasa (EHG) es la hepatopatía más frecuente en el mundo desarrollado, con una prevalencia

estimada en Europa del 25%. Es previsible que en un futuro cercano se convierta en la causa principal de cirrosis y trasplante hepático. No obstante, no está claro el riesgo actual de progresión a fibrosis avanzada y cirrosis por esta causa, ni los factores asociados a la misma. El objetivo de este estudio ha sido conocer la prevalencia y factores asociados con la progresión a fibrosis avanzada por EHG.

Métodos: Análisis de un registro prospectivo de los pacientes con EHG evaluados en nuestra Unidad de Hepatología en 2019. El diagnóstico se basó en la detección de esteatosis en estudios de imagen y en la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Sexo, edad, obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes (DM) y dislipemia fueron evaluados. Se excluyeron pacientes con consumo alcohólico de alto riesgo (≥ 4 unidades/día en hombres y ≥ 3 en mujeres), así como aquellos con otras hepatopatías. Los pacientes con consumo de alcohol de bajo riesgo se definieron como EHG mixta (EHGM) y aquellos sin consumo se consideraron EHG no alcohólico (EHGNA). El diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis ($\geq F3$) se basó en una combinación de hallazgos radiológicos, histológicos, elastométricos y analíticos. Los resultados se muestran en medias, rangos y porcentajes. Se realizó regresión logística para determinar los factores independientes de riesgo.

Resultados: Se incluyeron 495 pacientes (60,4% hombres), edad media 58 años (rango 19-86). La prevalencia de $\geq F3$ fue del 23,6%, siendo cirróticos 78 pacientes (15,7%). La presencia de DM (67,9% vs 26,8%, $p < 0,001$), HTA (76,9% vs 50,3%, $p < 0,001$), obesidad (73,1% vs 54,9%, $p = 0,003$), sexo varón (73,1% vs 58%, $p = 0,037$), edad (64 vs 57, $p < 0,001$) y EHGM (52,6% vs 33,3%, $p < 0,001$) se asociaron a $\geq F3$ en análisis univariante. En el análisis multivariante la presencia de DM (OR 4,4 [IC95% 2,7-7,1]), EHGM (OR 1,9 [IC95% 1,1-3,3]) obesidad (OR 1,7 [IC95% 1,1-2,8]) y la edad (OR 1,03 [IC95% 1,01-1,05]) demostraron ser factores de riesgo independientes para el desarrollo de $\geq F3$.

Conclusiones: La fibrosis avanzada y cirrosis en EHG es frecuente. La diabetes, el consumo de bajo riesgo de alcohol y la obesidad son los principales factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con EHG. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de realizar despistaje de fibrosis avanzada y potenciar el tratamiento de estos factores de riesgo.

136. EVALUATION OF OBETICHOIC ACID EFFICACY IN PATIENTS WITH NASH WHO WERE MONITORED USING NONINVASIVE TESTS: A POST HOC ANALYSIS OF THE REGENERATE TRIAL

M. Romero-Gómez¹, N. Alkhouri², A.J. Sanyal³, V. Ratzliff⁴, M. Rinella⁵, R. Loomba⁶, J.F. Dufour⁷, T. Granston⁸, H. Zhou⁹, P. Bedossa¹⁰, Z. Goodman¹¹, Z. Younossi¹¹, Q.M. Anstee¹², N. von Roenn¹³ and S. Harrison¹⁴

¹UCM Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, SeLiver group at Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), University of Seville, Seville, Spain. ²Arizona Liver Health, Phoenix, USA. ³Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA. ⁴Sorbonne Université, Paris, France. ⁵Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA. ⁶University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA. ⁷University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland. ⁸Intercept Pharmaceuticals, Inc., New York, NY, USA. ⁹Intercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA. ¹⁰Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France. ¹¹Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, VA, USA. ¹²Clinical & Translational Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ¹³Loyola University Medical Center, Chicago, IL, USA. ¹⁴Pinnacle Clinical Research Center, San Antonio, TX, USA.

Introduction: Liver biopsies are not practical for monitoring patients with NASH. Noninvasive tests (NITs) have emerged as effective tools for diagnosis and evaluation of these patients. Obeticholic acid (OCA) is an antifibrotic in clinical development for the treatment of advanced fibrosis due to NASH. This post hoc analysis evaluated NIT-based OCA efficacy in patients from REGENERATE who were stratified by fibrosis stage using NITs.

Methods: The phase 3, multicenter, randomized, double-blind REGENERATE trial is ongoing worldwide. This post hoc analysis evaluated the NIT-based efficacy of OCA 25 mg vs placebo (PBO) in patients from the intent-to-treat (ITT) population of the REGENERATE 18-month interim analysis who had Fibrosis-4 (FIB-4) and transient elastography (TE) data available at baseline. Using published cut-offs, FIB-4 and TE were applied sequentially to categorize patients. Indeterminate patients scored indeterminate on FIB-4 ($\geq 1,30 < 2,67$) and TE ($\geq 7,9 < 9,6$ kPa); advanced fibrosis patients scored advanced on FIB-4 ($\geq 2,67$) or indeterminate on FIB-4 ($\geq 1,30 < 2,67$) and as advanced fibrosis on TE ($\geq 9,6$ kPa) at baseline. Alanine aminotransferase (ALT) levels, FIB-4 scores, and TE scores were evaluated at baseline and at months 6, 12, and 18 in patients treated with OCA 25 mg or PBO; patients with indeterminate status for advanced fibrosis or advanced fibrosis were pooled.

Results: A total of 543 evaluable NASH patients were identified (OCA 25 mg, n = 266; PBO, n = 277). In the OCA 25 mg and PBO groups, respectively, similar percentages of patients had indeterminate status for advanced fibrosis (6% and 5%) or advanced fibrosis (39% and 37%). In the pooled subgroups (indeterminate status + advanced fibrosis), OCA 25 mg treatment reduced ALT below the upper limit of normal for REGENERATE (55 U/L) by month 6 and through month 18 (fig.). Changes from baseline to month 18 in mean ALT and median TE scores in the pooled subgroups of patients were numerically greater for OCA 25 mg vs PBO, respectively (ALT: -46,1 U/L vs -29,3 U/L; TE: -3,4 vs -0,55 kPa). In the pooled subgroups at month 18, OCA 25 mg reduced mean ALT scores and median TE scores by 50,1% and 25,6%; reductions for PBO were 30,2% and 4,2%, respectively.

Conclusions: Patients with indeterminate status for advanced fibrosis or advanced fibrosis stratified by baseline NITs in REGENERATE showed improvements in NIT measures with OCA 25 mg vs PBO at month 18. These data support the use of routinely available NITs for monitoring OCA treatment response.

137. EL PERFIL DEL PACIENTE CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA REMITIDO DESDE ATENCIÓN PRIMARIA AL ESPECIALISTA INDICA INFRAESTIMACIÓN DE ENFERMEDAD

Y. González¹, C. Amaral¹, F. Pérez², D. Morales Arraez¹, J.A. Ortega¹ y M. Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Digestivo; ²Unidad de Atención Primaria, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, España.

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) supone en la actualidad la principal causa de hepatopatía crónica. Resulta fundamental para evitar su progresión, el diagnóstico y derivación, siendo clave la coordinación entre Atención Primaria (AP) y especializada. Para organizar planes de detección precoz es preciso conocer el perfil de paciente con EHmet que es derivado actualmente desde AP a especializada a través de la interconsulta electrónica (ICe) y el manejo desde especializada de estas ICe.

Métodos: Se analizaron las ICe realizadas entre enero/2018 y diciembre/2019 desde AP a especializada. Identificadas las relacionadas con EHmet, se registraron variables demográficas, de laboratorio, y clínicas (comorbilidades metabólicas y tratamientos, riesgo metabólico y consultas por especialistas), y actitud por parte del especialista (alta con o sin recomendaciones/solicitud de estudios/derivación a consulta). Se estimó la fibrosis hepática a partir del índice FIB-4 ($\geq F2$ si $> 1,45$ o > 2 en mayores de 65 años).

Resultados: Se registraron un total de 8.098 ICe (54,1% mujeres, $55,3 \pm 17,7$ años) de 306 médicos de AP, identificando 271 (3,34%) por EHmet (60,1% hombres, $55,4 \pm 13,5$ años) de un total de 89 médicos de AP. El motivo de la ICe fue en un 12,5% por hipertransaminasemia, 59,8% por hallazgos ecográficos e hipertransaminasemia, y en un 27,7% solo por hallazgos ecográficos. El 35,8% tenían diabetes tipo II (48,2% con mal control metabólico), 53,9% hipertensión, 67,9% dislipemia, 53,3% obesidad, y 52,8% síndrome metabólico. El 15,9% han acudido al endocrinólogo, 4,4% al internista y 22,9% al cardiólogo, habiendo presentado el 5,8% algún evento cardiovascular grave. De los pacientes con EHmet y diabetes (n = 97), el 66% estaba con metformina y solo el 4,1% se encontraba en tratamiento con un análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), pese a que el 56,4% eran obesos. El 50,9% de los pacientes eran abstemios. En cuanto a la fibrosis hepática, 31,6% (n = 85) de los pacientes presentaban riesgo alto de padecer $\geq F2$. De estos pacientes, el 21,2% fue dado de alta sin seguimiento (64,7% sin recomendaciones al alta).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran aún un bajo porcentaje de derivación de pacientes con EHmet desde AP, siendo al menos la tercera parte pacientes con riesgo alto de padecer fibrosis avanzada e infratratados. Este perfil de paciente supone una oportunidad de detección precoz y tratamiento de EHmet en progresión, por lo que urge implementar protocolos y circuitos asistenciales consensuados con AP que garanticen el mejor cuidado de estos pacientes.

138. RENTABILIDAD DEL PROGRAMA FHC (FORMACIÓN, HERRAMIENTAS Y COMUNICACIÓN) PARA LA DETECCIÓN PRECOZ Y DERIVACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA

Y. Sanchez-Torrijos¹, J. Ampuero¹, A. Lucena¹, I. Domínguez¹, B. López², I. Gabaldón³, M.Á. Ortiz⁴, M.M. Sánchez-Calle⁵, R. Lebrero⁶, J. Cepello⁷, J.F. Suárez⁸, R. Ufano⁹ y M. Romero-Gómez¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²UGC San Pablo, Distrito Sevilla, España. ³UGC Las Palmeritas, Distrito Sevilla, España. ⁴UGC Camas, España. Distrito Aljarafe-Sevilla Norte, España. ⁵UGC El Greco, Distrito Sevilla, España. ⁶UGC Las Letanías, Distrito Sevilla, España. ⁷UGC Virgen de África, Distrito

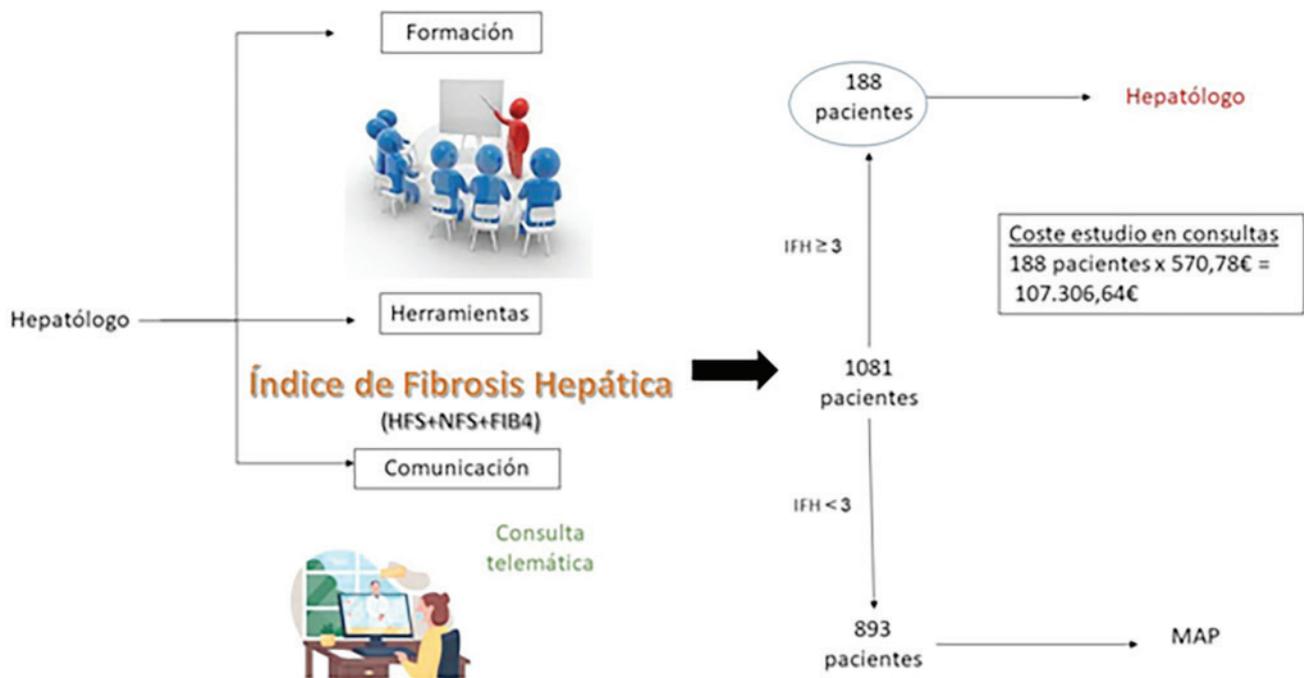


Figura P-138

Sevilla, España. ⁸UGC El Porvenir, Distrito Sevilla, España. ⁹UGC Polígono Sur, Distrito Sevilla, España.

Introducción: La enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG) es una entidad infradiagnosticada, con gran consumo de recursos en el sistema sanitario actual. Es necesario implantar programas de formación, herramientas y comunicación (FHC) en atención primaria (AP) para mejorar su detección y derivación.

Objetivos: Evaluar la implantación del programa FHC y del cálculo del Índice de fibrosis hepática (IFH) en AP en los pacientes con sospecha de EHMG.

Métodos: Se realizaron sesiones formativas en AP de enfermedades hepáticas prevalentes, explicando cómo y cuándo solicitar el IFH y cómo derivar mediante consulta telemática a Hepatología. Posteriormente, se analizaron aquellos pacientes a los que se les había realizado IFH, calculado con la suma FIB4, Hepamet Fibrosis Score (HFS) y NAFLD Fibrosis Score (NFS). Consideramos un valor IFH ≥ 3 sugestivo de fibrosis avanzada y susceptible de ser derivado. Valoramos la rentabilidad del programa. **Resultados:** Se realizaron 1.081 determinaciones IFH. Media de edad $56,06 \pm 13,17$ años, 56,6% eran varones. El 27,4% presentaba diabetes, 26% síndrome metabólico. Presentaban riesgo de fibrosis: NFS: 37,9% (410/1.081); FIB4: 39,1% (513/1.081) y HFS: 23,8% (258/1.081). El IFH fue sugestivo de fibrosis avanzada en 188/1.081 casos (17,4%). De estos, 151 se sometieron a elastografía con rigidez > 8 kPa en 84 (55,6%). El coste medio de los 3 estudios se estimó en 0,70 € en diabéticos y 1,85 € en no diabéticos, lo que supone un presupuesto de 1.659,45 € para el cálculo del IFH. El coste medio por paciente derivado se sitúa en 570,78 € (Sánchez-Torrijos et al. 2019). El coste del manejo de esta cohorte de pacientes en riesgo (1.081 pacientes) es de 617.013,18 €, mientras que tras el programa FHC (188 pacientes) fue de 108.966,09 €.

Conclusiones: La implantación del programa FHC para cribado de pacientes con sospecha de EHMG resulta rentable para el sistema sanitario, favoreciendo el diagnóstico precoz pero con un importante ahorro económico en comparación con el método de derivación actual.

139. DIFERENCIAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS ENTRE MUJERES Y HOMBRES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA

N. Vallejo Senra¹, M.V. Mauríz Barreiro¹ y E. Molina Pérez^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad de Transplante Hepático, Instituto de Investigaciones Sanitarias (IDiS), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

Introducción: La enfermedad hepática grasa (EHG) es la causa más frecuente de hepatopatía en el mundo desarrollado, con una prevalencia aproximada del 25% en Europa. En el futuro cercano se convertirá en la primera causa de cirrosis y trasplante. Son varias las hepatopatías en las que se conocen cambios en el curso evolutivo y pronóstico en función del sexo del paciente, si bien no existen datos al respecto en EHG. El objetivo de este estudio ha sido determinar las diferencias clínicas y pronósticas en EHG entre ambos sexos.

Métodos: Análisis de un registro prospectivo de pacientes con EHG evaluados en nuestra Unidad de Hepatología en 2019. El diagnóstico de EHG se ha basado en la detección de esteatosis en estudios de imagen así como la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Sexo, edad, fecha de diagnóstico, obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes (DM) y dislipemia fueron evaluados. Se excluyeron pacientes con consumo alcohólico de alto riesgo (≥ 4 unidades/día en hombres y ≥ 3 en mujeres), así como aquellos con otras hepatopatías. Los pacientes con consumo de bajo riesgo se definieron como EHG mixta. Solo aquellos sin consumo se consideraron EHGNA. El diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis se basó en una combinación de hallazgos radiológicos, histológicos, elastométricos y analíticos. Los resultados se muestran en medias, rangos y porcentajes. Se han utilizado los test chi-cuadrado y t de Student para pruebas independientes para el análisis de variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente. Se ha considerado significativa una $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 495 pacientes (60,4% hombres, 39,6% mujeres), con edad media de 58 años (rango 19-86). 63,4% se con-

sideraron EHGNA y 36,6% EHG. La prevalencia global de fibrosis avanzada o cirrosis fue 23,6%, siendo cirróticos el 15,7%. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en la prevalencia de dislipemia (65,8% vs 53,1%, $p = 0,005$), EHG mixta (54,5% vs 9,1%, $p < 0,001$), fibrosis avanzada (27,7% vs 19,4%, $p 0,034$), y cirrosis (19,1% vs 10,7%, $p 0,013$), así como en el valor medio de Fib4 (1,93 vs 1,69, $p 0,048$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad ($p 0,642$) ni en la presencia de DM ($p 0,715$), obesidad ($p 0,964$) o HTA ($p 0,140$).

Conclusiones: Los hombres con EHG tienen un mayor riesgo de fibrosis avanzada y cirrosis que las mujeres. Este hecho podría relacionarse con la mayor prevalencia de EHG mixto en varones. Estos datos pueden ayudar a priorizar la búsqueda activa de enfermedad avanzada en los subgrupos de mayor riesgo.

140. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA LA DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO DE ESTEATOHEPATITIS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

D. Maya-Miles^{1,2}, J.A. Cordero Varela³, M. Peña Chilet^{4,5}, R. Montero-Vallejo^{1,2}, S. Gato-Zambrano¹, R. Gallego-Durán^{1,2}, Á. Rojas Álvarez-Ossorio^{1,2}, R. Muñoz Hernández^{1,2}, A. Gil Gómez^{1,2}, J. Dopazo^{4,5}, M. Romero-Gómez^{1,2,6} y J. Ampuero Herrojo^{6,1,2}

¹SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ²Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁴Unidad de Bioinformática y Biología Computacional, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ⁵Área de Bioinformática, Fundación progreso y Salud, Junta de Andalucía, España. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Raras (CIBERER), España. ⁶UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: Búsqueda de candidatos que permitan detectar y monitorizar la esteatohepatitis en pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHM) mediante una aproximación transcriptómica.

Métodos: La selección inicial de candidatos se realizó comparando niveles de expresión génica hepática en individuos control ($C = 82$), con esteatosis simple ($SS = 90$) y con esteatohepatitis ($NASH = 145$) mediante DECO¹ [cambio de expresión medio (average FC) $\geq 1,5$ veces y False Discovery Rate (FDR) $\leq 0,05$]. Los datos provienen de microarrays de tejido hepático de 6 cohortes que se normalizaron e integraron en una única cohorte ($N = 317$). La esteatohepatitis fue definida mediante el NAS score ($NAS \geq 5$). Los candidatos fueron filtrados usando varias bases de datos para seleccionar: 1) proteínas secretadas y 2) detectables en suero y/o plasma. Estas fueron validadas en dos cohortes adicionales ($N = 45$ 14 C, 15 SS y 16 NASH) ($N = 75$ 8 C, 23 SS y 44 NASH) en las que tanto la determinación de la expresión génica (RNA-seq), como la metodología (EdgeR) y el sistema de clasificación (SAF score) fueron diferentes. La evaluación de su capacidad para monitorizar cambios en el estado hepático de los pacientes se realizó usando datos de expresión génica procedentes de biopsias pareadas de una cohorte de pacientes con esteatohepatitis ($N = 36$) que se sometieron a una intervención dietética o quirúrgica (cirugía bariátrica) de 1 año para mejorar su enfermedad hepática, realizando una t de Student pareada entre los valores obtenidos al inicio y al final del tratamiento en pacientes que resolvieron ($n = 20$) o no ($n = 16$), la esteatohepatitis tras la intervención.

Resultados y conclusiones: El análisis inicial muestra 398 genes que modifican su expresión en pacientes con esteatohepatitis res-

pecto a pacientes control. 233 de ellos mostraron el mismo tipo de cambio al ser comparados con el grupo de pacientes con esteatosis simple. 30 de estos genes cumplieron los criterios de filtrado y pasaron a la fase de validación. 3 de ellos replicaron la asociación a esteatohepatitis al ser comparados con individuos sanos en ambas cohortes de validación (INHBE FC: 1,65; LYZ FC: 1,71; LPL FC: 5,21) (INHBE FC: 1,88; LYZ FC: 1,84; LPL FC: 8,27). Los candidatos también mostraron un incremento de su expresión al ser comparados a pacientes con esteatosis simple, aunque estas diferencias no alcanzaron el umbral de significación fijado en este estudio ($FDR \leq 0,05$) (cohorte 1: INHBE FC: 1,41; FDR: 0,11; LYZ FC: 1,43 FDR: 0,21; LPL FC: 3,28; FDR: 0,0502) (cohorte 2: INHBE FC: 1,15; FDR: 0,47; LYZ FC: 1,27 FDR: 0,41; LPL FC: 2,03 FDR: 0,23). El análisis de biopsias pareadas indicó una disminución generalizada de los niveles de expresión de INHBE en los pacientes sometidos a la intervención, más significativa en pacientes que consiguieron la resolución de la esteatohepatitis (FC: $-1,33 \pm 1,40$ IC95% $-1,56$ a $-1,13$ $p = 0,0001$) que en pacientes que no (FC: $-1,14 \pm 1,30$ IC95% $-1,32$ a $-0,99$, $p = 0,0569$).

141. LA ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATE ESTÁ ASOCIADA CON EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL PERO NO CON LA FIBROSIS HEPÁTICA, EL SÍNDROME METABÓLICO NI LA DOSIS ACUMULADA

A. Castiella Eguzkiza^{1,2}, L. López Domínguez³, M.J. Sánchez Iturri^{1,4}, I. Urreta Barallobre⁵, A. de Diego Sola³, M. Vaamonde¹, J. Belzunegui Otano³ y E. Zapata Morcillo¹

¹Servicio de Digestivo; ²Unidad de Hepatología; ³Servicio de Reumatología; ⁴Enfermería, Unidad de Hepatología; ⁵Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España.

Introducción: El metotrexate (MTX) es el principal tratamiento para la artritis reumatoide (AR). Su uso prolongado se ha asociado con esteatosis (EH) y fibrosis hepática (FH) (Choi et al. Clin Rheumatol 2020; Tomaszewski et al. J Can Assoc Gastroenterol. 2020; (Suppl 1):57-8). El objetivo de nuestro estudio es determinar si la EH en pacientes tratados con MTX por AR se asocia con la dosis acumulada de MTX (DA), el síndrome metabólico (SM), el índice de masa corporal (IMC) y la FH.

Métodos: Estudio unicéntrico prospectivo de pacientes en tratamiento con MTX por AR llevado a cabo de febrero de 2019 a febrero de 2020. La elastografía (FibroScan, FS) fue empleada para determinar la fibrosis (> 7 kPa) y CAP para EH (> 248 dB/m). Variables demográficas, datos de laboratorio, DA (> 4.000 mg), criterios de SM, IMC (> 25 kg/m²), FS y CAP fueron recogidos.

Resultados: Sesenta pacientes fueron incluidos. Cuarenta y cuatro fueron mujeres (73,33%) y la edad media fue de 61,58 años (DE 11,63). Dos pacientes presentaban DM2 (3,3%). El DAS28 medio fue 2,57 (DE 1,1). La duración del tratamiento (meses) media 88,4 (DE 79,33) y la dosis acumulada media (mg) fue 5418 (DE 4296). Los valores del FS: media 5 kPa (DE 2,2). Cuando se comparó la DA ≤ 4.000 mg (12 sin EH, 14 con EH) con > 4.000 mg (21 sin EH, 13 con EH), no se encontraron diferencias significativas ($p = 0,228$). Comparamos también los valores CAP con SM, IMC y FH, sin hallarse diferencias significativas con la presencia o no de SM o FH. CAP/SM: 51 no SM (85%), 9 SM (15%), $p = 0$; CAP/FH por FS: 54 no FH (90%), 6 FH (10%), $p = 0,261$. La EH determinada por CAP se asoció de manera significativa con el IMC > 25 . CAP/IMC: 22 con IMC ≤ 25 (36,67%), 38 con IMC > 25 (63,33%), $p = 0,001$.

Conclusiones: La EH en pacientes con AR tratados con MTX no se asocia con la DA, la FH o el SM. El IMC se asocia de forma significativa con la EH en estos pacientes.

142. ESTUDIO TRANSVERSAL DE PREVALENCIA DE EHGNA Y EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA. INFLUENCIA DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y EL EJERCICIO FÍSICO

F. Bellido Muñoz, P. del Pino Bellido, M.F. Guerra Veloz, M.L. Cadena Herrera, P. Cordero Ruiz, T. Valdés Delgado, J.M. Valladolid León, Á. Caunedo Álvarez e I. Carmona Soria

UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción y objetivos: La prevalencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se estima globalmente en el 25%, siendo variable según las poblaciones estudiadas. El objetivo del estudio evalúa la prevalencia de EHGNA en sujetos invitados a colonoscopia a través del programa de cribado de cáncer colorrectal (CCR) aplicado en nuestro centro; así como estudiar la adherencia a la dieta mediterránea (DM) y a la actividad física en estos pacientes.

Métodos: Estudio de corte transversal, excluyéndose pacientes con hepatopatía crónica de otra etiología, consumo alcohol (> 30 g hombres y > 20 g mujeres), enfermedades inflamatorias y fármacos hepatotóxicos y/o relacionados con esteatosis. Previa a la colonoscopia se obtuvieron variables demográficas, antropométricas, analíticas, ecografía abdominal, elastografía (ET) e índices serológicos para valorar fibrosis. Se realizó encuesta de adherencia a dieta mediterránea y cuestionario de actividad física. Se definió esteatosis por US score ≥ 2 o FLI ≥ 60 ; fibrosis significativa mediante ET > 8, baja adherencia a la dieta mediterránea por PREDIMED < 9 y actividad física definida como alta, moderada o baja.

Resultados: Se incluyeron 316 sujetos, 62,7% hombres con mediana edad 66 años, 20,25% diabéticos, 55,1% HTA. El 71,2% (225) presentaron esteatosis. Los pacientes con EHGNA presentaron de

forma significativa mayor prevalencia de HTA (63,1 vs 35,2%) obesidad (IMC 30,71 vs 26,22), así como valores más elevados de TG, ALT, GGT, HOMA y HbA1c en relación con los no EHGNA. El porcentaje de fibrosis significativa fue también mayor en este grupo (9,3 vs 2,2%). En el análisis multivariante las principales variables relacionadas con la esteatosis fueron: HTA, el IMC, el valor de GGT y el HOMA (tabla 2).

Conclusiones: Casi un 72% de los asistentes al programa de CCR presentan EHGNA. El 9,2% de los que presentan EHGNA tienen fibrosis significativa. La adherencia a la DM y a la actividad física es baja en este grupo población.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Clínica"

143. VALOR DE LA ELASTOGRAFÍA TRANSICIONAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA. ANÁLISIS PRELIMINAR

J. López González, M. Casado Martín e I. Moreno Moraleda

UGC Aparato Digestivo, Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción: La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad que puede progresar a fibrosis y cirrosis, cuyo diagnóstico definitivo es histológico. En este escenario, surge la necesidad de desarrollar alternativas diagnósticas no invasivas, que permitan identificar la EHNA así como el grado de fibrosis.

Objetivos: Analizar la presencia de EHNA y EHGNA con fibrosis avanzada (FA), en pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa (EHGNA) y rigidez hepática (RH) elevada, así como identificar los posibles factores asociados a la existencia de FA.

Métodos: Estudio prospectivo, incluye los pacientes con diagnóstico clínico y ecográfico de EHGNA atendidos en nuestra consulta desde enero de 2019, con RH mayor de 8 kPa mediante elastografía. Una vez identificados los pacientes procedimos evaluar la presencia de EHNA y el grado de fibrosis mediante biopsia. Hemos registrado variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, elastográficas e histológicas. Hemos definido FA como la presencia de fibrosis grado 3-4, y fibrosis leve (FL) como la presencia de Fibrosis grado 1, 2 o ausencia en el análisis histológico.

Resultados: El estudio incluyó 33 pacientes, cuyas características se describe en la tabla. El estudio histológico demostró EHNA en 30 pacientes (91%), 11 pacientes tenían FA (33,3%) y uno F4. Los pacientes con EHNA y FA, presentaban cifras de GGT significativamente más altas (135 ± 102 vs 82 ± 52 , $p = 0,05$) que los pacientes con FL. La RH fue significativamente mayor en los pacientes con EHNA y FA que en los pacientes con FL ($14,1 \pm 5,9$ vs $10 \pm 1,34$, $p = 0,04$).

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con EHGNA y RH > 8 kPa tienen EHNA, de ellos un tercio tienen FA. Las cifras más elevadas de GGT y RH se asocian a una mayor probabilidad de tener FA. Estos datos preliminares podrían, si se confirman en una serie más amplia, ayudar a identificar pacientes con EHGNA y alto riesgo de EHNA y EHNA con FA, pudiendo evitar la necesidad de una biopsia hepática.

144. RELACIÓN ENTRE LA HIDRADENITIS SUPURATIVA Y LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

M.R. Busta Nistal¹, M. Durà Gil¹, S. Izquierdo Santervás¹, A. Rizzo Rodríguez¹, B. Antolín Melero¹, N. Mora Cuadrado¹, P. Manchado López², J. Valtueña Santamaría² y R. Aller de la Fuente¹

Tabla 1: Variables demográficas, analítica de paciente con y sin EHGNA.

	EHGNA SÍ (225)	EHGNA NO (91)	p
EDAD (IQR)	66 (64-68)	66 (64-69)	0,051
SEXO			
Hombre	150 (66,7%)	48 (52,7%)	0,052
DM (%)	52 (23,1%)	12 (13,2%)	0,109
HTA (%)	142 (63,1%)	32 (35,2%)	<0,001
IMC	30,71 (27,79-33,23)	26,22 (24,5-28,2)	<0,001
Colesterol Total (mg/dl)	194,96±40,63	201,50±40,36	0,196
Triglicéridos (mg/dl)	119,5 (90-159)	82 (64-107)	<0,001
ALT	21 (17-30)	16 (13-20)	<0,001
GGT	30 (20-47)	17 (14-22)	<0,001
HOMA	1,71 (1,2-6,9)	0,75 (0,46-1,18)	<0,001
HbA1c	5,7 (5,4-6,1)	5,6 (5,3-5,8)	0,014
Fibrosis significativa (ET>8)	21 (9,3%)	2 (2,2%)	<0,05
Medidas no validas	49 (21,8)	12 (13,2)	
PREDIMED			
Baja adherencia	134 (60,9%)	49 (55,1%)	0,498
ACTIVIDAD FÍSICA			
Baja	169 (76,8%)	61 (68,5%)	0,024
Alta	5 (2,3%)	8 (9,0%)	

Tabla 2: Variables relacionadas con la presencia de EHGNA.

	Multivariante OR	p
HTA	2,797 (1,118-7,003)	0,028
IMC	1,415 (1,211-1,653)	<0,001
Colesterol Total (mg/dl)		
Triglicéridos (mg/dl)		
ALT		
GGT	1,113 (1,062-1,167)	<0,001
HOMA	2,635 (1,306-5,313)	0,007
HbA1c		
PREDIMED		
Baja adherencia		
ACTIVIDAD FÍSICA		
Baja		
Alta		

VARIABLES		RESULTADO n=33
EDAD		59.79 ±8.7
SEXO (%)	Hombre	16 (48.5%)
	Mujer	17 (51.5%)
HTA (%)		24 (72.7%)
DISLIPEMIA (%)		19 (57.6%)
DIABETES (%)		21 (63.6%)
OBESIDAD (%)		33 (100%)
GOT		46 ± 27 U/L
GPT		57 ± 33 U/L
GGT		99 ± 79 U/L
HB GLICOSILADA		9 ± 6.7 %
COLESTEROL		201 ± 32 mg/dL
TRIGLICERIDOS		182 ± 95 mg/dL
FIBROSIS AVANZADA (%)		11 (33.6%)
RIGIDEZ HEPÁTICA (kPa)		11.3 ± 4 kPa
CAP (n=16)		342,25 ± 35.2
FIB-4 (%)	<1.33	9 (27%)
	1.33-2.66	20 (61%)
	>2.66	4 (12%)
FIB-4		1.82 ± 1.07
APRI (%)	<0.5	14 (42%)
	0.5-1.5	17 (52%)
	>1.5	2 (6%)
APRI		0.67 ± 0.48

Tabla P-143

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

Introducción: La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, asociada a factores de riesgo metabólico. La esteatosis hepática metabólica (EHmet) está estrechamente asociada a la obesidad y la resistencia a la insulina, con un espectro amplio que va desde esteatosis simple hasta fibrosis, cirrosis e incluso hepatocarcinoma. A pesar de las comorbilidades que presentan en común, varios estudios demuestran que la HS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHmet.

Objetivos: Estudiar la presencia de EHmet en pacientes con HS, conocer los factores de riesgo asociados y grado de afectación de la enfermedad.

Métodos: estudio transversal de una cohorte de 13 pacientes, diagnosticados en nuestro centro de HS. Se recogieron datos analíticos y clínicos, factores de riesgo cardiovascular incluyendo el síndrome metabólico (SMet) (perímetro abdominal > 89 cm en mujeres y > 102cm en hombres, tensión arterial ≥ 130/85 mmHg, glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl, niveles de triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dl y de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres) y el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR). La gravedad de la HS se determinó mediante la escala de Hurley. La presencia de esteatosis se deter-

minó mediante ecografía o el índice Hepatic Steatosis Index (HSI) > 30. Para determinar el grado de fibrosis se utilizó el índice no invasivo fibrosis-4 (FIB-4) y se realizó fibroscan® a todos los pacientes.

Resultados: Edad media 40 años (22 a 60 años), (61,5% mujeres). La gravedad de la HS: leve (2, 15,4%), moderado (1, 7,7%), grave (10, 76,9%) La mediana del índice de masa corporal fue de 32 (obesidad grado I) y del perímetro abdominal de 100 cm (obesidad central). El 84,6% de los pacientes cumplían criterios de SMet. El 61,5% presentaron resistencia a la insulina (definida como HOMA-IR > 2,5). La alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) fueron normales en todos los pacientes. Todos los pacientes tuvieron un HSI > 30 (esteatosis). La media del valor del índice FIB-4 fue de 0,39 y en todos < 1,3 (no fibrosis). El fibroscan mostró valores entre F0-F1 en todos los pacientes excepto en dos de ellos (F2), a uno de los cuales se realizó biopsia que confirmó EHmet con estadio 2 de fibrosis.

Conclusiones: Todos los pacientes de nuestro estudio con HS presentan EHmet (esteatosis y factores de riesgo asociados como obesidad central, SMet o resistencia a la insulina), siendo la fibrosis muy infrecuente. Es necesario el seguimiento de estos pacientes con objeto de detectar precozmente formas avanzadas de la enfermedad.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

145. ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES COMO PARÁMETRO ANALÍTICO DE SOSPECHA DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA: INFRADIAGNÓSTICO POR FALTA DE DERIVACIÓN DE UNA COHORTE EXTENSA DE PACIENTES

I. Moreno Moraleda¹, M. Casado Martín¹, F.J. Muñoz Vico² y J.L. Vega Sáenz¹

¹Aparato Digestivo; ²Aparato Digestivo; ³Inmunología, Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP) es una colangiopatía autoinmune crónica caracterizada por una inflamación y una destrucción progresiva de los conductillos biliares, cuyo diagnóstico se basa en títulos de AMA > 1:40, fosfatasa alcalina > 1,5 veces el límite superior durante más de 24 semanas e histología hepática compatible.

Objetivos: Identificar pacientes con anticuerpos antimitocondriales positivos y valores de fosfatasa alcalina elevados que no están en seguimiento en consultas externas de Hepatología en nuestra área sanitaria.

Métodos: Estudio observacional descriptivo en el que se incluyen todos los pacientes con anticuerpos antimitocondriales positivos en nuestra área sanitaria en el periodo comprendido entre 2017 y 2020. Se han revisado las historias clínicas para recoger los valores de fosfatasa alcalina y determinar si aquellos pacientes con valores elevados están en seguimiento en consulta de hepatología.

Resultados: Se identificaron un total de 255 pacientes con anticuerpos antimitocondriales positivos en nuestra área sanitaria. Únicamente en dos pacientes (0,7%) no se habían determinado los valores de fosfatasa alcalina. Prácticamente la mitad de los pacientes (106/255) tenían fosfatasa alcalina elevada en los sucesivos controles analíticos, 1/3 de los cuales (33/106) no tenían seguimiento en consultas de Hepatología. La mayoría de estos pacientes (81,8%) estaban en seguimiento en otras consultas específicas: 13 (39,3%) en medicina interna, 5 (15%) en consultas de digestivo general, 4 (12,1%) en hematología, 2 (6%) en neurología, 2 (6%) en reumatología y 1 (3%) en neumología. Solo 6 pacientes (18,2%) tenían seguimiento en atención primaria. De los pacientes en segui-

miento en consulta de Hepatología (73/106), 55 tenían diagnóstico de CBP y 53 recibían tratamiento específico: 43 ácido ursodesoxicólico (AUDC) y 10 ácido obetichólico. Únicamente dos pacientes no tenían tratamiento, ambos con enfermedad hepática avanzada.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-mitocondriales positivos y fosfatasa alcalina elevada en nuestra área sanitaria están en seguimiento en consultas externas de Hepatología; sin embargo, 1/3 de los pacientes, la mayoría en seguimiento en otras consultas de especialista, no se han derivado para estudio ni han recibido tratamiento. Esto supone un retraso en el diagnóstico de una enfermedad hepática progresiva en la que se ha demostrado que el tratamiento modifica la historia natural, previniendo la progresión a cirrosis, el desarrollo de hipertensión portal y prolongando el tiempo hasta el trasplante hepático.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

146. HEPATITIS AUTOINMUNE: ESTUDIO DESCRIPTIVO Y FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

S. Díez Ruiz¹, I. Latras Cortés¹, L. Alcoba Vega¹, R. González Núñez¹, I. González Puente¹, V. Blázquez Ávila¹, R. Pérez Fernández¹, V. Cano López¹, M.C. Álvarez Cañas², L.M. Vaquero Ayala¹, B. Álvarez Cuenllas¹, L. Rodríguez Martín¹, R. Quiñones Castro y F. Jorquera Plaza¹

¹Servicio de Digestivo; ²Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica inflamatoria hepática de etiología autoinmune. Es una enfermedad infrecuente. Los datos epidemiológicos de esta patología son muy limitados.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de HAI en seguimiento entre 2010 y 2021. El objetivo fue analizar los datos epidemiológicos de estos pacientes, su tratamiento y su respuesta a éste, teniendo en cuenta la influencia de la presencia de esteatosis y de hepatopatía crónica al diagnóstico.

Resultados: Se incluyeron un total de 48 pacientes, con una edad media de 51,5 ± 14,4 años, el 35,4% varones. La comorbilidad más frecuente fue la dislipemia (41,7%). El 33,3% de los pacientes presentaba otra enfermedad autoinmune, principalmente endocrinológicas (18,3%). Al diagnóstico, se realizó una biopsia hepática al 95,8% de la muestra, siendo compatible con HAI en un 67,5% de las ocasiones. El 30,4% presentaba fibrosis basal. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de HAI tipo 1 (77,1%), existiendo 3 pacientes HAI tipo 2 (6,3%) y 8 con serología negativa (16,7%). Seis de los pacientes presentaban un síndrome overlap (12,5%). En la ecografía inicial, realizada en 91,7% de los pacientes, se observaron signos de hepatopatía crónica en el 12,5% de los casos. En un 20,9% de los pacientes se realizó gastroscopia basal, con datos de hipertensión portal en un 6,3%. Se diagnosticó de esteatosis, mediante prueba de imagen o CAP a un 15,2% de la muestra. El tratamiento de inducción más frecuentemente instaurado fue la terapia combinada con azatioprina y corticoides (52,1%), y como terapia de mantenimiento se empleó principalmente azatioprina en monoterapia (58,3%). Un 33,3% de los pacientes presentó algún brote de la enfermedad que requirió la reintroducción de corticoides. Se observó un fallo al tratamiento con azatioprina en un 10,9% y la presencia de reacciones adversas obligaron a la suspensión del tratamiento en un 13% de la muestra. En estos casos se iniciaron terapias de segunda línea con 6-mercaptopurina (16,6%), micofenolato

(8,3%), ciclosporina (6,25%) o tacrolimus (4,1%). Se observó una relación estadísticamente significativa entre la recaída y la presencia de fibrosis en la biopsia (35,7% vs 9,4; p = 0,04) y la presencia de signos de HTP en la gastroscopia inicial (100% vs 0%; p = 0,001). También se observó que estos pacientes presentaban unos niveles de FIB 4 y APRI en el seguimiento mayores (p = 0,00). No se observó relación estadísticamente significativa con la presencia de esteatosis (p = 0,287).

Conclusiones: La HAI es más frecuente en mujeres, con una media de edad de 51 años. Su diagnóstico se apoya en la biopsia hepática, parámetros clínicos y analíticos. El fracaso del tratamiento parece estar relacionado con la presencia de fibrosis basal e hipertensión portal. En este estudio no se demuestra su relación con la esteatosis.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

147. LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF OBETICHOLIC ACID IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: RESPONDER ANALYSIS OF OVER 5 YEARS OF TREATMENT IN THE POISE TRIAL

V. Vargas¹, B. Hansen², D. Jones³, M. Carbone⁴, C.L. Bowlus⁵, F. Nevens⁶, A.E. Kremer⁷ and G. Hirschfield⁸

¹Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, Spain. ²Toronto Center for Liver Disease, UHN & IHPME University of Toronto, Toronto, Canada. ³Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ⁴University of Milan-Bicocca, Milan, Italy. ⁵University of California Davis School of Medicine, Sacramento, CA, USA. ⁶University Hospitals KU Leuven, Leuven, Belgium. ⁷Friedrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany. ⁸University of Toronto, Toronto, Canada.

Introduction: Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare chronic liver disease that may lead to fibrosis and cirrhosis. Obeticholic acid (OCA), a potent farnesoid X receptor agonist, is approved as second-line treatment for PBC in patients with an incomplete response or intolerance to ursodeoxycholic acid. This analysis evaluated the effect of OCA in PBC patients enrolled in the POISE trial, comparing those who did or did not achieve the POISE response criteria.

Methods: The phase 3, randomized, double-blind, 1-year POISE trial evaluated the efficacy and safety of OCA 5 and 10 mg versus placebo in patients with PBC; a 5-year open-label extension followed in which all patients received OCA. This analysis evaluated longer-term efficacy and safety in patients who achieved the POISE primary endpoint of alkaline phosphatase (ALP) < 1,67 × upper limit of normal (ULN), total bilirubin < ULN, and ALP decrease > 15% from baseline after 1 year of OCA and in patients who were incomplete responders.

Results: The analysis included 86 patients who achieved the POISE primary endpoint at year 1 of OCA treatment and 107 incomplete responders (mean baseline ALP, 268 vs 356 U/L, respectively; p < 0.0001). Mean change from baseline in ALP at year 5 was -101 U/L for responders and -121 U/L for incomplete responders (p < 0.0001). Median (Q1, Q3) baseline GLOBE 10-year risk of event scores were 16 (11, 23) for responders and 25 (15, 43) for incomplete responders. Change from baseline in median (Q1, Q3) GLOBE 10-year risk of event at year 1, which includes age and thus increases with time, was -2 (-4, 2) for responders and -2 (-6, 4) for incomplete responders; at year 5, these changes were 2 (-2, 7) and 4 (-4, 11), respectively. Median (Q1, Q3) base-

line UK-PBC 10-year risk of event scores were 5 (3, 8) for responders and 8 (4, 16) for incomplete responders. Change from baseline in median (Q1, Q3) UK-PBC 10-year risk of event at year 1 was -1 (-3, 0.2) for responders and -1 (-3, 1) for incomplete responders; at year 5, these changes were -0,8 (-2, 0,2) and -0,05 (-2, 2), respectively. The most frequently reported AEs among responders and incomplete responders were pruritus (67%, 86%) and fatigue (35%, 31%).

Conclusions: OCA treatment improved key biochemical markers of PBC, regardless of achieving the POISE primary endpoint after 1 year of OCA treatment. Changes in biochemical parameters over time were often similar between groups, suggesting that the POISE primary endpoint does not fully capture the benefit of OCA.

148. LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF OBETICHOIC ACID IN PATIENTS WITH PBC FROM THE POISE TRIAL GROUPED BIOCHEMICALLY BY RISK OF DISEASE PROGRESSION

A. Parés¹, C.L. Bowlus², M. Trauner³, E. Malecha⁴, A.E. Kremer⁵ and F. Nevens⁶

¹Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Barcelona, Spain. ²University of California Davis School of Medicine, Sacramento, CA, USA. ³Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ⁴Intercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA. ⁵Friedrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany. ⁶University Hospitals KU, Leuven, Belgium.

Introduction: Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare liver disease characterized by chronic cholestasis, fibrosis, and cirrhosis. Obeticholic acid (OCA) is approved as second-line treatment for PBC in patients who are incomplete responders or intolerant to ursodeoxycholic acid. Elevated alkaline phosphatase (ALP) and bilirubin levels predict long-term outcomes in PBC. We evaluated the long-term efficacy and safety of OCA in subgroups from the POISE trial categorized biochemically by risk of disease progression.

Methods: The phase 3, randomized, double-blind, 12-month POISE trial evaluated OCA vs placebo in patients with PBC; a 5-year open-label extension followed. We evaluated OCA efficacy and safety in 2 patient subgroups based on baseline biochemical status: ALP \leq 3X upper limit of normal (ULN) vs ALP $>$ 3X ULN and total bilirubin \leq ULN vs total bilirubin $>$ ULN. OCA response was ALP $<$ 1,67X ULN, total bilirubin \leq ULN, and ALP decrease of \geq 15% from OCA baseline.

Results: Both subgroup analyses included 193 patients (ALP \leq 3X ULN = 142; ALP $>$ 3X ULN = 51; total bilirubin \leq ULN = 172; total bilirubin $>$ ULN = 21). Mean (SD) ALP levels (U/L) at OCA baseline were 257.0 (45.8) in the ALP \leq 3X ULN group and 484.5 (103.4) in the ALP $>$ 3X ULN group. Mean total bilirubin levels (μ mol/L) at OCA baseline were 9.6 (4.0) in the total bilirubin \leq ULN group and 27.3 (6.0) in the total bilirubin $>$ ULN group. Mean change from baseline was -266.3 U/L in the ALP $>$ 3X ULN group versus -63.9 U/L in the ALP \leq 3X ULN group at month 72. Total bilirubin levels remained stable within the total bilirubin \leq ULN group and decreased in the total bilirubin $>$ ULN group. Pruritus was the most frequently reported adverse event in all 4 subgroups (88% in the ALP $>$ 3X ULN group; 74-78% in other groups). Discontinuations due to pruritus were 3-8% in both ALP and the total bilirubin \leq ULN groups; none occurred in the total bilirubin $>$ ULN group.

Conclusions: OCA treatment was safe and efficacious and resulted in durable improvements in markers of hepatic injury and cholestasis, regardless of baseline ALP and total bilirubin levels. Strong biochemical improvements with OCA were achieved in patients with elevated levels of ALP and bilirubin.

149. ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

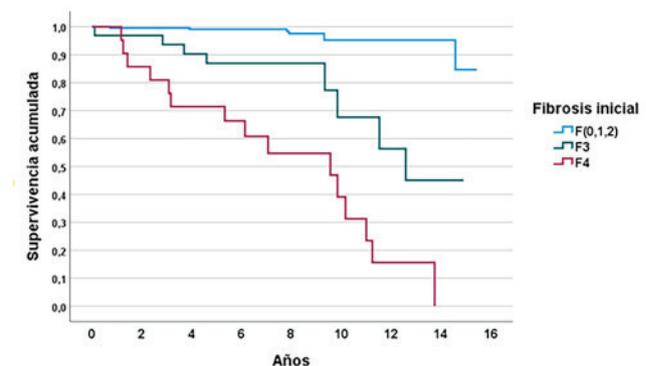
I. Olivas¹, A. Reig¹, M. Londoño^{1,2} y A. Parés^{1,2,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clinic Barcelona, Universitat de Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

Introducción y objetivos: La elastografía hepática es un procedimiento no invasivo para estimar la fibrosis en diferentes enfermedades hepáticas, pero existen pocos datos en la colangitis biliar primaria (CBP) en relación al curso y el pronóstico.

Métodos: 291 pacientes con CBP (edad: 58 ± 14 años; 93% mujeres) tratados con ácido ursodesoxicólico. Se determinó la elasticidad hepática con fibroscan (FS), en 249 pacientes se repitió el procedimiento a $5,7 \pm 2,8$ años. Se evaluó la analítica en el momento de realizar el primer FS así como la aparición de descompensación (hemorragia digestiva por varices esofágicas (HDA), ascitis, encefalopatía hepática (EH), hepatocarcinoma), trasplante hepático o mortalidad de causa hepática. La fibrosis hepática se categorizó según criterios establecidos (F1: $\geq 7,1$; F2: $\geq 8,8$; F3: $\geq 10,7$; F4: $\geq 16,9$ kPa) y según kPa $\geq 9,6$ kPa.

Resultados: 176 paciente no tenían fibrosis y el resto tenían F1, F2, F3 y F4 en 38, 20, 32 y 22 casos, respectivamente. No existían diferencias significativas en la edad, sexo y duración del seguimiento entre las categorías de fibrosis, pero si una relación entre intensidad de fibrosis y los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas y plaquetas. 13 pacientes presentaron HDA, 34 ascitis, 12 EH. 11 pacientes desarrollaron un hepatocarcinoma. 29 pacientes fueron trasplantados (15) o murieron por causa hepática (14). La intensidad de la fibrosis se asoció con descompensaciones y con la supervivencia libre de trasplante. No había diferencias de supervivencia entre los grupos F0, F1, F2, pero sí entre los grupos F (0, 1, 2), F3 y F4 (supervivencia a los 5 años de 99, 87 y 71% para F (0, 1, 2), F3 y F4 respectivamente y los 10 años de 95, 67 y 39% p $<$ 0,001) (fig.). El pronóstico desfavorable se observó en pacientes con F3 y F4 así como en aquellos con FS $>$ 9,6 Kpa (p $<$ 0,001).



Conclusiones: La elastografía hepática es un buen indicador pronóstico de la CBP, observando un pronóstico desfavorable en fibrosis avanzada.

150. HEPATITIS CARACTERÍSTICAS AUTOINMUNES Y EVOLUCIÓN DE CON FORMA LAS DE PRESENTACIÓN AGUDA

M. Celada-Sendino¹, C. Álvarez-Navascués¹, L. Carballo-Folgozo¹, Á. Gejo¹, P. Morales del Burgo², M. Varela¹, L. González Diéguez¹, V. Cadahía¹ y M. Rodríguez¹

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad heterogénea con diversas formas de presentación.

Objetivos: Conocer las características de los pacientes con HAI de presentación aguda (HAI-A) y su evolución a corto y largo plazo.

Métodos: Se analizaron 129 HAI-A recogidas prospectivamente entre 1997 y 2020. El diagnóstico de HAI se basó en los criterios internacionales simplificados (CS) o en los clásicos revisados (CR). Se realizó BH en 115 pacientes (89,1%). Se definió HAI-A con valores de ALT > 10xLSN y sin un diagnóstico previo de HAI, HAI-A icterica cuando la brb era > 5 mg/dl, HAI-A grave (HAI-AG) cuando la TP era < 50% y HAI-AG con fallo hepático (FH) cuando además presentaban encefalopatía hepática.

Resultados: Edad mediana 55 años, 69,8% mujeres. 31 (24%) tenían otras enfermedades autoinmunes. 85% tenían autoanticuerpos +, el valor mediano de IgG fue 21 g/l. 92 (71,3%) tenían una puntuación ≥ 6 con los CS, el resto se diagnosticaron con los CR. La histología fue compatible o típica en 98 pacientes (75,9%). 88 tuvieron HAI-A no grave y 41 HAI-AG. Al comparar ambos grupos de pacientes, aquellos con HAI-AG tuvieron cifras más elevadas de AST 1224 (718-1.592)/861 (547-1.240), $p = 0,004$, brb 15 (4,2-20)/3,6 (0,8-8), $p < 0,001$, INR 1,9 (1,73-2,3)/1,10 (1-1,24) e IgG 25,0 (17,0-39,2)/20,0 (14,0-25,2), $p = 0,002$ y valores significativamente más bajos de plaquetas 178.000 (127.000-221.000)/213.000 (170.000-248.000), $p = 0,007$. Los pacientes con HAI-AG tuvieron con menos frecuencia histología típica o compatible, 27 (65,9%)/71 (80,7%), $p = 0,048$. 10 pacientes con HAI-AG evolucionaron a FH, de los que 5 recibieron un trasplante hepático y 3 fallecieron; los pacientes con HAI-AG que evolucionaron a FH tenían brb, 19 (14-26)/13 (7-19), $p = 0,017$, INR, 2,7 (1,7-3,4)/1,9 (1,8-2,2), $p = 0,042$, y MELD, 30 (25-31)/23 (20-25), $p < 0,001$, significativamente más altos. Todos los pacientes que evolucionaron a FH tenían MELD ≥ 23 , 100%/58%. Durante una mediana de seguimiento de 73 meses (24;132), la supervivencia libre de trasplante a los 5,10 y 15 años fue del 95,7, 91,3 y 91,3% en las HAI-A no graves anictéricas, del 89,5, 82,5 y 73,3% en las HAI-A no graves ictericas ($p = 0,29$) y del 74,1, 74,1 y 63,5% en las HAI-AG ($p = 0,007$ anictéricas vs graves; $p = 0,034$ ictericas vs graves). De los 129 pacientes, 17 (4%) fueron diagnosticados en el período 1997-2004, 56 (16%) en el período 2005-2012 y 56 (21%) en el período 2013-2020; la proporción de pacientes con HAI-AG en cada período fue de 23,5, 28,5 y 37,5%.

Conclusiones: Los pacientes con HAI-A tienen un 25% de histología atípica y en casi un 30% no se diagnostican con los CS. Un tercio de ellos tiene una hepatitis grave. Tanto el porcentaje de pacientes con presentación aguda como la proporción de formas graves han aumentado a lo largo del período de estudio. La supervivencia libre de trasplante fue significativamente inferior en las formas graves. Una cuarta parte de ellas desarrolló un FH; todos los pacientes que lo desarrollaron tenían un MELD ≥ 23 .

151. SUPERPOSICIÓN HEPATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO: IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS

N. Jiménez-Esquivel¹, H. Hernández-Evole¹, J.L. Núñez-Pizarro¹, O. Bassegoda¹, I. Olivares¹, A. Parés^{1,2,3,4}, P. Ginès^{1,2,3,4}, I. Graupera^{1,2,3,4} y M.C. Londoño^{1,2,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España. ²IDIBAPS, Barcelona, España. ³CIBEREHD, España.

⁴Universidad de Barcelona, España.

Introducción: Cerca de un 20% de los pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) presentan enfermedad por hígado graso (EHG). Sin embargo, se desconoce la prevalencia de características de HAI

en pacientes con EHG y el impacto de superposición HAI y EHG en la evolución de ambas enfermedades.

Objetivos: 1) Determinar la prevalencia de la EHG en pacientes con HAI y su impacto en la respuesta al tratamiento y la evolución de la fibrosis, 2) Evaluar la presencia de características de HAI en pacientes con EHG y el papel de las mismas en la evolución de la enfermedad.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo. Cohorte 1: 140 pacientes con diagnóstico de HAI en quienes se determinó la presencia de esteatosis y/o esteatohepatitis en la biopsia basal. Cohorte 2: 109 pacientes con EHG diagnosticada por biopsia. Se evaluó la presencia de autoanticuerpos $\geq 1/40$ (ANA, anti-músculo liso [AML], anti-LKM, anti-SLA), niveles elevados de IgG y lesiones histológicas sugestivas de HAI al diagnóstico (hepatitis de interfase e inflamación linfocitaria portal moderada-severa). Los pacientes con presencia de los 3 criterios se consideraron como pacientes con características de HAI.

Resultados: En la cohorte 1 (HAI) la mediana de edad fue 56 años. 15 pacientes (11%) presentaban esteatosis en la biopsia basal y 5 (4%) tenían esteatohepatitis. Comparativamente con los pacientes con HAI aislada, aquellos con HAI y EHG presentaban AST (258 vs 707; $p = 0,002$) y ALT (302 vs 760; $p = 0,010$) significativamente más bajas, un CAP más elevado (238 vs 200, $p = 0,038$) y mayor prevalencia de diabetes (20% vs 5%; $p = 0,062$). 106 (75%) pacientes alcanzaron la remisión bioquímica y 19 (14%) desarrollaron cirrosis tras una mediana seguimiento de 5 años. La presencia de EHG no impactó en la probabilidad de alcanzar la remisión bioquímica de la HAI ni el desarrollo de cirrosis. La presencia de diabetes y síndrome metabólico al diagnóstico se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar cirrosis ($p = 0,019$ y $p = 0,045$, respectivamente). En la cohorte 2 (EHG) la mediana de edad fue 60 años, IMC 28, rigidez hepática 11 kPa y CAP de 332 dB/m². 22 (20%) pacientes tenían hipergammaglobulinemia (10 sin cirrosis), 34 (31%) ANA positivo, 41 (37%) AML positivo, y 16 (15%) histología sugestiva de HAI. Los pacientes con características de HAI ($n = 8$, 7%) presentaban unos niveles de AST (68 vs 40; $p = 0,017$), FA (138 vs 92; $p = 0,015$) y rigidez hepática (17 vs 11; $p = 0,038$) más elevados y un CAP (262 vs 334; $p = 0,015$) significativamente más bajo. La presencia de características de HAI no se asoció con mayor riesgo de compensaciones.

Conclusiones: En nuestro medio, la asociación entre HAI y EHG oscila entre 7 y 11%. En pacientes con el diagnóstico de HAI, la presencia de diabetes y síndrome metabólico se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis durante el seguimiento. En pacientes con el diagnóstico de EHG, la presencia de características de HAI se asocia con una fibrosis más avanzada al diagnóstico.

152. INCIDENCIA Y PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

M. Cobreros, M. Alonso-Peña, M. del Barrio, P. Iruzubieta, E. Fábrega¹, J. Crespo y Á. Díaz-González

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, Santander, España.

Introducción: Clásicamente, no se ha identificado un mayor riesgo cardiovascular (CV) en los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP). Sin embargo, estudios recientes han mostrado un aumento de incidencia de eventos CV.

Objetivos: 1) Describir la incidencia de enfermedad CV (ECV) y eventos CV mayores (ECVM). 2) Determinar factores de riesgo CV en pacientes con CBP.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes con CBP. Se recogieron características basales y evolutivas y la incidencia de ECV. Se incluyeron pacientes sin ECVM previo al diagnóstico

de CBP. Se definió tiempo hasta ECV como aquel desde el diagnóstico de CBP hasta ECV. Se utilizaron las siguientes definiciones: a) ECV: Aparición de cualquier ECV; b) ECV: coronariopatía, accidente cerebrovascular (ACV), arritmias.

Resultados: Se disponía de valores basales y evolutivos de 122 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 10,6 años. De ellos, 22 (15,3%) presentaron ECV durante el seguimiento. 20 eran mujeres (90,9%) con edad mediana al diagnóstico de CBP de 61,2 años, IMC mediana 26,3 y colesterol total 240 mg/dL. Además, el 13% presentaba diabetes mellitus (DM) y eran 52,2% fumadores. Todos fueron tratados con ácido ursodesoxicólico, presentando respuesta el 65,8% tras 12 meses de tratamiento (Paris II). De los 22 pacientes que desarrollaron ECV durante el seguimiento, 8 (36,4%) presentaron hipertensión arterial y 14 (63,6%) ECV. Entre los pacientes con ECV, 7 presentaron ACV, 4 fibrilación auricular (ACFA), 2 coronariopatía (cor) y 1 insuficiencia cardíaca. La tasa de incidencia (TI) de ECV y de ECV fue de 15,1 casos por 1.000 pacientes-año (IC95% 9,9-22,9) y 10,3 casos por 1.000 pacientes-año (IC95% 6,2-17,1) respectivamente. Específicamente, y por 1.000 pacientes-año, la TI de ACV fue 4,8 (IC95% 2,3-10,1), ACFA 2,7 (IC95% 1-3) y cor 1,3 (IC95% 0,3-5,5). En el análisis multivariado, los valores basales de FIB-4 (HR 2,4; IC95% 1,3-4,6) y APRI (HR 2,8; IC95% 1,1-6,9), así como a 24 meses de FIB-4 (HR 2,4; IC95% 1,4-4,2) y APRI (HR 6,9; IC95% 1,7-26) se asociaron con mayor riesgo de ECV. Otros predictores del riesgo de ECV fueron la edad (HR 1,1; IC95% 1,02-1,2), el tabaco (HR 8,4; IC95% 1,2-59) y el consumo de alcohol (HR 4,2; IC95% 1,3-14,1). En términos de ECV, los valores basales de FIB4 (HR 3,3; IC95% 1,5-7,5) y APRI (HR 3,1; IC95% 1,3-7,5), así como sus valores a 24 meses (FIB4: HR 3,9; IC95% 1,8-8,4; APRI: HR 9,5; IC95% 2,3-39) se asociaron con mayor riesgo. Otros predictores fueron la edad (HR 1,1; IC95% 1,01-1,1), el consumo de OH (HR 8,7; IC95% 1,8-42) y el tabaco (HR 7,3; IC95% 1,1-48).

Conclusiones: El 15,3% de los pacientes presentaron ECV durante el seguimiento, 2/3 de ellos ECV. Si bien la incidencia de ECV es similar a la población general¹, la incidencia de ACV fue superior a la descrita en la población (Timmis et al. Eur Heart J. 2020;41(1):12-85). Además de algunos factores de riesgo CV clásicos, el FIB4 y el APRI parecen herramientas útiles en la predicción de ECV.

153. RIESGO DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN PACIENTES CON ANTICUERPOS SP100 O GP210 POSITIVOS Y FOSFATASA ALCALINA NORMAL

C. Sendra¹, M.P. Silva Ruiz¹, C. Jimeno Maté¹ y J.M. Sousa²

¹Aparato Digestivo, Hospital Infanta Elena, Huelva, España. ²UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: Los anticuerpos sp100 y gp210 son muy específicos (95%) de colangitis biliar primaria (CBP) en pacientes con fosfatasa alcalina elevada. Al igual que con los anticuerpos antimitocondriales (AMA), existen casos con sp100 y gp210 positivos sin otros datos de CBP. Sin embargo, no existe información de la trascendencia ni del riesgo de desarrollo de CBP en estos pacientes.

Objetivos: 1) Evaluar a los pacientes con sp100 y gp210+, 2) comparar las características de la cohorte con CBP y sin CBP, 3) evaluar la incidencia y factores de riesgo de desarrollar CBP en pacientes con fosfatasa alcalina normal, 4) evaluar la respuesta al tratamiento en aquellos con CBP.

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes con sp100 o gp210+ en nuestro centro entre 2017-2021. Se incluyeron un total de 57 pacientes. Se dividieron en 3 grupos: casos incidentes de CBP (n = 14), prevalentes o en seguimiento (n = 10), y pacientes sin criterios diagnósticos de CBP (n = 33).

Resultados: El 91,2% (52/57) de los pacientes fueron mujeres. La edad media fueron 55,0 ± 13,3 años (sp100+ 53,6 ± 13,1 vs gp210+

57,1 ± 13,8 años). El 47,4% (27/57) tenía al menos una enfermedad autoinmune. El 27,5% (11/40) referían astenia, el 20% (8/40) prurito y el 16,2% tenían osteoporosis (6/37). El 61,4% (35/57) tenían sp100+, y el 38,6% (22/57) gp210+. Un 40,4% (23/57) tenían AMA+ coexistiendo con sp100 o con gp210. La mediana de seguimiento fue de 2,2 años (rango 0-12,85). Solo el patrón de anticuerpos se relacionó con el riesgo de CBP en el momento de la detección de anticuerpos: los AMA+ (asociados a sp100 o gp210+) tenían más riesgo de CBP [65,2% (15/23) vs 26,5% (9/34); p = 0,04], así como los gp210+ frente a aquellos con sp100+ [72,7% (16/22) vs 22,9% (8/35) respectivamente; p = 0,000] incluso si excluimos a los AMA+ [55,6% (5/9) vs 16% (4/25); p = 0,034]. El 6,1% (2/33) de los pacientes sin diagnóstico de CBP la desarrollaron durante el seguimiento. Solo el tiempo de seguimiento se relacionó con un riesgo mayor de desarrollo de CBP: 53,4 ± 53,3 vs 20,9 ± 13,4 meses; p = 0,010. De los pacientes con criterios diagnósticos de CBP, el 63,2% (12/19) presentaron respuesta completa a ácido ursodesoxicólico (AUDC) al año según criterios de Paris II. Los valores elevados de GGT al diagnóstico se relacionaron con la falta de respuesta a tratamiento [GGT 176,4 ± 111,3 U/L en respondedores vs 451,0 ± 331,9 U/L; p = 0,035], así como la rigidez hepática al diagnóstico [12,3 ± 8,4 kPa en no respondedores vs 5,1 ± 1,7 kPa en respondedores; p = 0,052].

Conclusiones: En nuestro medio, más del 50% de los pacientes con anticuerpos sp100 o gp210+ no cumplen criterios de CBP. Un pequeño porcentaje la desarrolla durante el seguimiento. Los pacientes con gp210+ tienen más riesgo de CBP que aquellos con sp100+. Los valores elevados de GGT y rigidez hepática al diagnóstico parecen predecir una peor respuesta al tratamiento.

Trasplante hepático “Clínica”

154. THE IMPACT OF COVID-19 ON LIVER TRANSPLANT CENTERS ACROSS THE WORLD DURING THE FIRST WAVE: A MULTI SOCIETY SURVEY (EASL-ESOT/ELITA-ILTS)

T. di Maira^{1,2}, F.P. Russo³, M. Izzy⁴, A. Rammohan⁵, V. Kirchner⁶, L. Belli⁷, T. Berg⁸, M.C. Berenguer^{1,2} and W.G. Polak⁹, on behalf of EASL, ESOT/ELITA and ILTS Society Groups

¹Hepatology y Trasplante Hepático, Hospital La Fe, Valencia, Spain. ²Ciberehd, Madrid, Spain. ³Gastroenterology Unit, University of Padova, Padova, Italy. ⁴Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA. ⁵The Institute of Liver Disease and Transplantation, Dr. Rela Institute and Medical Centre, Bharat Institute of Higher Education and Research, Chennai, India. ⁶Department of Surgery, University of Minnesota, USA. ⁷Department of Hepatology and Gastroenterology, Niguarda Hospital, Milan, Italy. ⁸Division of Hepatology, Clinic and Polyclinic for Gastroenterology, Hepatology, Infectious Diseases, and Pneumology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany. ⁹Department of Surgery, Division of HPB and Transplant Surgery, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands.

Introduction and objectives: COVID-19 affected the world of transplantation at the infrastructure as well at the individual patient and provider levels. A taskforce from the International Liver Societies (EASL, ILTS, ELITA and ESOT) investigated the global impact of COVID-19 pandemic during the first wave on liver transplant centers utilizing a multidisciplinary online survey.

Results: 128 over 470 liver transplant-LT centers responded by filling all parts of the survey. Comparing the first 6 months of the pandemic with the corresponding period from 2019 the number of waitlisted (WL) candidates, WL mortality and the number of LT

impaired across the globe ($p = 0.004$, $p = 0.006$ and $p = 0.001$). Asia had a lesser WL patient number ($p = 0.040$) and higher WL mortality in 2020 ($p = 0.040$, $p = 0.041$). A higher number of LT were performed in 2019 than 2020 in Asia and Europe ($p = 0.011$, 0.011). These trends were not observed in the Americas. Out of 33 countries, Egypt had a great ratio of WL patients in 2019 vs 2020 ($p = 0.007$). India and Mexico had a similar trend ($p = 0.060$ and 0.079). The ratio of LT performed in 2019 vs 2020 was significantly higher in India, Oman and Philippines ($p = 0.040$, $p < 0.001$, $p = 0.043$). Deeply “hit countries” had a lower number of WL patients ($p = 0.009$) and LT ($p = 0.002$) during the pandemic, while they were similar in “non-hit” countries. There were significantly lesser WL patients ($p = 0.005$), and LT performed in high volume Living Donor LT (LDLT) centers ($p = 0.013$) when compared to 2019. Low volume LDLT units were predominantly from Americas and Europe which had similar numbers of waitlisted patients, WL mortality but a lower number of LT performed when compared with 2019 ($p = 0.006$). WL mortality in both high and low volume LDLT centers were similar across the two periods. 56.7% made specific policy changes in organ recovery protocols using COVID-19 positive donors when the disease-to-donation interval was > 1 month. Only 12-17% centers used organs from COVID-19 infected donors with an overall mortality rate of 17.8%. Only 8-14% of centers routinely reduced CNI in post-LT COVID-19 infection, most units preferred a case-to-case approach (52.8-75%). The regular use of anticoagulation in recipients differed significantly across the countries ($p = 0.03$). 91% of transplant units depended heavily on telemedicine during the pandemic.

Conclusiones: COVID-19 pandemic affected significantly both the activity and the outcome of LT across the globe with a higher mortality in waiting list, lower number of performed LT and waitlisted patients, especially in Asia, Europe, deeply hit countries and in high volume LDLT centers.

155. RELEVANCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO PRETRASPLANTE EN EL DESARROLLO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

J. Herrerías^{1,2}, L. Puchades^{1,2}, T. di Maira^{1,2,3}, J. Maupoey^{2,4}, R. López Andújar^{2,4}, M. Prieto^{1,2}, M. Berenguer^{1,2,3} y V. Aguilera^{1,2,3}

¹Unidad de Hepatología y trasplante hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Fe, Grupo de Hepatología Cirugía Biliopancreática y Trasplante, Valencia, España. ³Centro de Red de Investigación Biomédica en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto Carlos III Madrid, España. ⁴Unidad de Cirugía hepatobiliopancreática, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Introducción: La presencia del síndrome metabólico (SM) en los receptores de trasplante hepático (TH) es cada vez más frecuente. Su asociación con la enfermedad cardiovascular (ECV) y el desarrollo de neoplasias en la población adulta está bien establecida. Hay pocos datos del impacto que tiene el SM en la evolución post trasplante.

Objetivos: (i) Evaluar la prevalencia de SM pre-TH y su evolución en el tiempo. (ii) Evaluar si el SM pre-TH se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares post-TH (ECV), tumores *de novo* o supervivencia. (iii) Analizar posibles variables basales asociadas.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó a receptores de TH desde enero de 2012 a diciembre de 2017 con seguimiento hasta enero de 2020. Se recogieron las características basales (factores de riesgo cardiovascular, SM antes del TH y al año post-TH) y los resultados (ECV, tumores *de novo* y supervivencia) mediante revisión de historia clínica.

Resultados: De los 483 pacientes incluidos, la prevalencia global del SM pre-TH fue del 20% con un aumento creciente a lo largo del

tiempo: 16% en 2012 y 34% en 2017 ($p = 0,025$). Al año del TH, un 12% había desarrollado SM *de novo*. El 13% de los pacientes desarrolló un ECV y el 9% un tumor *de novo* un seguimiento de 56 meses (31-81). Las tasas de supervivencia 1^{er} y 5^o años fueron del 91% y el 83% en aquellos con SM pre-LT y del 93% y 85% en los que no lo tenían ($p = 0,94$). El SM antes del TH se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de EVC post-TH (HR: 2,66 IC (95%): 1,6-4,4 $p < 0,001$), pero no con el desarrollo de tumores *de novo* ($p = 0,94$) ni con la supervivencia ($p = 0,58$). Otras variables pre-TH asociadas a ECV fueron sexo masculino, la edad y la obesidad: HR 2,4, IC (95%) 2,4 (1,1-5,5), $p = 0,02$, HR 1,1 IC95% (1,06-1,17) $p = 0,001$, HR 3,3 IC95% (1,8-5,9), $p = 0,001$ respectivamente. La disfunción renal y el hepatocarcinoma pre-TH se asociaron con peor supervivencia: HR 2,09 (1,19-3,60) $p = 0,01$ y 1,77 (1,07-2,90) $p = 0,02$ respectivamente. Ninguna característica basal se asoció con el desarrollo de tumores *de novo*.

Conclusiones: La prevalencia del SM pre-TH está aumentando en los receptores de TH en los últimos años y se asocia con un mayor riesgo de ECV post-LT. El control adecuado de los factores de riesgo CV que engloban el SM pre-TH puede ser una estrategia para mejorar los resultados en el post-TH desde el punto de vista de los ECV.

156. IMPACTO DEL CONFINAMIENTO POR COVID-19 EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS. LA EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

A. Odriozola Herrán¹, A. Cuadrado Lavín¹, J.I. Fortea Ormaechea¹, M. Gaite², S. Herrera², Á. Artal², J. Crespo¹ y E. Fábrega¹

¹Departamento de Aparato Digestivo; ²Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción: El impacto del confinamiento por COVID-19 en pacientes trasplantados hepáticos continúa siendo desconocido. El objetivo de este estudio transversal consiste en establecer las consecuencias de la pandemia por COVID-19 en la salud física y mental de los pacientes trasplantados hepáticos durante el periodo de confinamiento.

Métodos: Tras recibir la aprobación del Comité de Ética del hospital, enviamos un cuestionario a través del correo electrónico entre agosto y octubre de 2020 a 238 de los trasplantados hepáticos con seguimiento regular en nuestra unidad. Esta encuesta exploraba variables demográficas y del estilo de vida (p.ej. hábitos alimenticios y actividad física), los problemas asistenciales derivados de la pandemia, las distintas dimensiones de la salud mental a través de escalas psiquiátricas validadas (ansiedad, depresión, resiliencia, insomnio, etc.) y la percepción subjetiva de la salud global, todo ello a través de instrumentos de evaluación correctamente validados.

Resultados: 48,7% (116 de 238) pacientes trasplantados hepáticos aceptaron participar en el estudio, de los cuáles 104 dieron su consentimiento para publicar los datos. La mediana de edad fue de 63 años. Hasta 37 pacientes (35,6%) presentaron puntuaciones que indicaban un grado de moderado a grave de trastorno de ansiedad generalizada, mientras que 24 (23,1%) exhibieron un grado moderado/severo de insomnio. Tan solo 11 (10,5%) presentaron depresión de intensidad moderada a grave. Cuarenta pacientes (38,5%) ganaron peso, 25 (24%) empeoraron sus hábitos alimenticios y 66 (63,4%) practicaron significativamente menos ejercicio durante el confinamiento. Solo 26 (25%) percibieron un empeoramiento en el control de sus enfermedades crónicas. La pérdida de citas médicas (0,9%) o de la adherencia al tratamiento médico (1,9%) fue excepcional.

Conclusiones: El confinamiento por la pandemia de COVID-19 ha repercutido de forma negativa en la salud mental y física de los pacientes trasplantados hepáticos. Las consecuencias a largo plazo de estos hallazgos permanecen siendo desconocidos.

157. EPIDEMIOLOGÍA, IMPACTO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

R. Martín Mateos^{1,2,3,4}, J. Graus Morales^{1,3}, J. Fortún^{2,5}, N. Marcos Carrasco¹, D. Rojo Lázaro¹, A. Guerrero García¹, F. Gea Rodríguez^{1,2,4}, A. Albillos^{1,2,3,4} y Unidad de trasplante hepático Hospital Ramón y Cajal^{1,5,6,7,8}

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. ³Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁴Centro de investigación biomédica en red Enfermedades hepáticas y digestivas, Madrid, España. ⁵Servicio de Enfermedades infecciosas; ⁶Servicio de Cirugía general y Digestivo; ⁷Servicio de Anestesia y Reanimación; ⁸Coordinación de Trasplantes, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción: Las infecciones por bacterias multirresistentes (BMR) (a 3 o más familias de antibióticos) son un problema grave y creciente de salud pública.

Objetivos: Identificar los factores de riesgo asociados a las infecciones por BMR. Analizar los factores epidemiológicos asociados a este tipo de infecciones y su impacto en la supervivencia global y estancia hospitalaria.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se analizaron factores relacionados con la enfermedad hepática, eventos de riesgo ocurridos en los 3 meses previos al trasplante, factores de riesgo asociados al procedimiento quirúrgico y al postrasplante inmediato.

Resultados: Se analizaron 160 trasplantes (146 pacientes) realizados entre enero 2016 y diciembre 2019. Características basales (tabla). Infecciones: 43,1% (69) de los trasplantes, tipos más frecuentes: intraabdominales (colangitis/absceso hepático/fuga biliar) 52,9% (36), infección respiratoria/neumonía 30,8% (21), ITU 11,7% (8); adquisición nosocomial 94,1% (64); infección por BMR 48 (69,6% de las infecciones). BMR más frecuentes: *Enterococcus faecium* 16 (34%), *Klebsiella pneumoniae* 7 (14,8%), *E. coli* 7 (14,9%) y *P. aeruginosa* 6 (14,9%). El tiempo de estancia hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con BMR (22,6 ± 15 vs 34,8 ± 25, p = 0,042). Los factores asociados a infecciones MR en el análisis univariante fueron: tratamiento con rifaximina, albúmina, IMC y número de concentrados de hemáties. En el análisis multivariante, el IMC (OR 1,5, p = 0,002, IC95% 1,16-1,93) y el número de concentrados trasfundidos durante la cirugía (OR 1,48, p = 0,01, IC95% 1,09-2) resultaron estadísticamente significativos.

Características basales	
Edad media (años)	55,92±9,02
Sexo (varón)	76,9% (120)
IMC (mediana)	25,8 (rango IQ 23,4-28,1)
Tº de espera en lista (mediana)	111 días (rango IQ 39-264)
Etiología de la hepatopatía	Alcohol 43% (68), VHC 27,2% (43) VHB 7,6% (12), CBP 4,4% (7), HAI 3,8% (6)
Retrasplante	6,3% (10)
Hepatocarcinoma	46,8% (74)
Inmunosupresión inicial	100%: inducción con basiliximab y corticoides, posterior introducción de tacrólimus y micofenolato
Tutor biliar (Kehr)	88,1% (104)
Anastomosis bilio-digestiva	6,8% (8)
Estancia en UVI (días) (mediana)	3 (rango IQ 3-5,5)
Estancia hospitalaria (días) (mediana)	16,5 (rango IQ 11-28)
Días de intubación oro-traqueal (mediana)	1 (rango IQ 1-1)
Terapia renal sustitutiva	14,5% (16)
MELD bioquímico pre-TH (mediana)	16 (rango IQ 10-22)
Tiempo de isquemia portal (horas) (media)	7,38±1,47
Concentrados de hemáties (media)	3,04±3,77
Plaquetas (unidades) (media)	0,47±0,68
Plasma (cc) (mediana)	0 (rango IQ 1000)
Complicaciones más frecuentes:	Biliares 26,6%(29), vasculares 31,2%(34), insuficiencia renal 31,2%(34), neurológicas 9,2%(10)

Conclusiones: Las infecciones por BMR son frecuentes tras el TH y se asocian a un aumento de la estancia media hospitalaria. El *Enterococcus faecium* es la BMR más habitual. El IMC previo al trasplante y el número de concentrados trasfundidos aumentan de forma significativa el riesgo de infecciones MR.

158. PAPEL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Herrador Paredes, M. Librero Jiménez, E.J. Ortega Suazo, F. Nogueras López¹, E. Redondo Cerezo y Á. López Garrido

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Introducción: La trombosis venosa portal (TVP) es una complicación relativamente común del trasplante hepático. Su profilaxis con anticoagulantes es un tema controvertido actualmente.

Objetivos: El objetivo del trabajo fue determinar la eficacia de la anticoagulación en la TVP, antes y después del trasplante, como profilaxis en la recidiva postrasplante.

Métodos: Nuestro estudio incluyó 308 pacientes sometidos a trasplante hepático desde enero de 2010 diciembre de 2019 en nuestro centro. Se seleccionaron 68 pacientes con TVP pretrasplante diagnosticada con pruebas de imagen (eco-Doppler/angio-TAC) o durante la cirugía. Los pacientes sin contraindicaciones recibieron anticoagulación (anticoagulantes orales (ACO)/heparina de bajo peso molecular (HBPM)) hasta la cirugía. Tras ésta, todos los pacientes recibieron anticoagulación (ACO/HBPM) de 6 a 12 meses. Se realizó control ecográfico a la 1ª semana y al 1º, 3º, y 12º mes postrasplante.

Resultados: Todos los pacientes fueron diagnosticados y seguidos con eco-Doppler abdominal y angio-TAC antes del trasplante. El 22% (n: 68) de los pacientes tenían TVP antes del trasplante. El 35% (n: 22) de estos recibieron anticoagulación pretrasplante, Un 17,5% (n: 12) con HBPM y un 17,5% (n: 12) con ACO. La trombosis intraoperatoria se detectó en el 75% (n: 51) de los pacientes diagnosticados previamente. Solo 3 pacientes tratados (4,6%) presentaron complicaciones hemorrágicas. Un 10,3% de pacientes (n: 7) no recibieron anticoagulación poscirugía precoz, por contraindicación, el resto un 89,7% (n: 61) sí. La recurrencia global de TVP en el primer año fue del 5,9% (n: 4). La recurrencia postrasplante de la TVP, fue del 2,5% (n: 2) en los pacientes con HBPM y del 1,5% (n: 1) en los pacientes con ACO. La supervivencia global en el 1º año postrasplante fue del 83,6% en estos pacientes. En este grupo de pacientes, la primera causa de mortalidad en el 1º año postrasplante fue la disfunción del injerto con un 55% (n: 16).

Conclusiones: En nuestro estudio se evidencia, que la terapia anticoagulante previa a la cirugía redujo la tasa de trombosis intraoperatoria portal, con escasas complicaciones hemorrágicas y sin consecuencias fatales en ningún caso. La administración de terapia anticoagulante postrasplante en estos pacientes, disminuyó claramente la recurrencia de TVP postrasplante, inferior al 6%, garantizando una buena supervivencia global al año, con mínimos efectos adversos.

159. IMPACTO DE LA ERRADICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C SOBRE LA ACTIVACIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

A. Caballero Marcos^{1,2}, M. Romero Cristóbal^{1,2}, M. Puerto³, A. Fernández Yunquera^{1,2}, L. Diéguez⁴, C. Navarrete⁴, F. Díaz Fontenla^{1,2}, P. Catalán⁵, D. Rincón^{1,2}, J.Á. López Baena¹, R. Bañares^{1,2,9} y M. Salcedo^{1,2,9}

¹Unidad de Trasplante Hepático, Hepatología y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Centro

de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Aparato Digestivo; ⁵Microbiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁹Universidad Complutense, Madrid, España.

El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que confiere el virus de la hepatitis C (VHC) es especialmente relevante tras el trasplante hepático (TH), si bien sus mecanismos no han sido bien definidos. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la erradicación del VHC con antivirales de acción directa sobre el riesgo cardiovascular a través de la determinación de marcadores séricos de activación endotelial (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 y MMP-9), inflamación sistémica (TNF-alfa, IL-6, IL-8 y MCP-1), y la resistencia a la insulina (RI) en pacientes TH. Se evaluaron los marcadores pre y post-erradicación en 45 pacientes TH con recurrencia del VHC (TH+/VHC+). Se consideraron dos grupos control. Un grupo de 44 pacientes VHC no TH tratados emparejados con los TH+/VHC+ por edad, sexo y gravedad de la fibrosis hepática (grupo TH-/VHC+). Asimismo, se evaluó un grupo control adicional de 40 pacientes TH no VHC, emparejados por edad, sexo y fecha del TH (grupo TH+/VHC). En los pacientes VHC+, se recogieron muestras de suero pre-tratamiento y 12 y 72 semanas tras la finalización del mismo. En el grupo TH+/VHC-, se recogieron muestras de suero en un periodo de tiempo similar tras el TH en comparación con el grupo TH+/VHC+. Los pacientes TH+/VHC+ presentaron niveles superiores de E-selectina (462,73 pg/ml vs 291,87 pg/ml, $p = 0,006$), ICAM-1 (6.004,83 pg/ml vs 3.388,90 pg/ml, $p < 0,0001$) y VCAM-1 (14.370,55 pg/ml vs 6.916,07 pg/m, $p < 0,001$). Sin embargo, los pacientes TH+/VHC+ y TH-/VHC+ mostraron niveles similares de estos marcadores pre-tratamiento. La erradicación del VHC se asoció a una disminución significativa de E-selectina (483,68 pg/ml vs 316,54 pg/ml, $p = 0,011$), ICAM-1 (5.466,55 pg/ml vs 3.354,88 pg/ml, $p < 0,001$) y VCAM-1 (104.56,52 pg/ml vs 6.658,85 pg/ml, $p < 0,001$) en los pacientes TH+/VHC+ y TH-/VHC. Sin embargo, no se observaron cambios en los marcadores de inflamación sistémica. La erradicación restauró los niveles de E-selectina (347,36 pg/ml vs 291,87 pg/ml, $p = 0,508$), ICAM-1 (3.396,3 pg/ml vs 3.388,90 pg/ml, $p = 0,988$) y VCAM-1 (7701,47 pg/ml vs 6.916,07 pg/ml, $p = 0,328$) de los pacientes TH+/VHC+ hasta alcanzar niveles similares a los de los pacientes TH+/VHC. La RI, estimada por el HOMA-IR, mejoró 12 semanas post-tratamiento en los pacientes TH-/VHC+ (10,53 vs 2,80, $p = 0,035$), pero no en los pacientes TH+/VHC+ (3,68 vs 2,69, $p = 0,197$). Similares resultados fueron observados 72 semanas post-tratamiento. En conclusión, la erradicación del VHC se asocia a una reducción significativa de la activación endotelial en pacientes TH y no TH. Este hallazgo es de especial relevancia en los pacientes TH, en los que el efecto beneficioso de la erradicación se observa a pesar de la exposición a inmunosupresión. Dado que la ECV es una de las principales causas de muerte tras el TH, la mejoría de la activación endotelial a través de la erradicación del VHC podría tener un impacto en la supervivencia a largo plazo y debe ser evaluada en futuros estudios.

160. EL PAPEL DE LA COLANGIOSCOPIA DIGITAL EN EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Á. Bofill¹, A. Fernández-Simón¹, H. Córdova^{1,2}, K. Chávez-Rivera¹, O. Sendino^{1,2} y A. Cárdenas^{1,2,3}

¹Servei de Gastroenterologia, Unitat d'Endoscopia Digestiva, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, España. ²Unitat d'Endoscòpia, Servei de Gastroenterologia, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, CiberEHD, IDIBAPS,

Universitat de Barcelona, Barcelona, España. ³Liver Transplant Unit, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Las complicaciones biliares son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes receptores de trasplante hepático (TH). La más frecuente es la estenosis biliar representando el 40% de todas ellas. La reciente introducción de la colangioscopia digital (CD) busca ser una herramienta diagnóstica y terapéutica en la evaluación endoscópica de la vía biliar; sin embargo, su evidencia en pacientes trasplantados de hígado todavía es escasa. El estudio actual pretende describir el papel de la CD en el manejo de estas complicaciones, poniendo el foco de atención en las estenosis biliares.

Métodos: Estudio prospectivo y descriptivo en el que se analizaron todos los receptores de TH a los cuales se había practicado una CD en un periodo de 4 años (2016-2020).

Resultados: Un total de 20 pacientes trasplantados fueron sometidos a una CD en un periodo de 4 años en nuestro centro. Una gran parte fueron hombres (77%), con una mediana de edad de 56 años (IQR 51-60). El motivo que condujo al TH fue heterogéneo y la gran mayoría de ellos fueron receptores de un órgano de donante cadavérico (19/20). La principal indicación para realizar la CPRE fue la estenosis de la anastomosis biliar (18/20) y la mediana de tiempo desde el trasplante hasta la colangioscopia fue de 18,8 meses (IQR 5-35). La CD se realizó en todos los pacientes y fue capaz de visualizar y caracterizar la estenosis de la vía biliar en el 100% de los casos. En un 85% (17/20) permitió el paso selectivo de una guía y/o la toma de muestras en la vía biliar del injerto. Hubo 4 pacientes que sufrieron complicaciones leves en relación al procedimiento en forma de colangitis.

Conclusiones: La colangioscopia digital es una técnica segura y efectiva para el manejo de las complicaciones biliares en los pacientes receptores de trasplante hepático. Su principal ventaja es una adecuada visualización del epitelio y de la anastomosis biliar, hecho que permite la toma de muestras y/o el paso selectivo de una guía a la vía biliar del injerto.

161. SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO OBSERVACIONAL Y PROPUESTA DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A. Caballero Marcos¹, I. Peligros², J. Pérez Rojas³, C. Baliellas⁴, Ll. Castells Fuste⁵, I. Justo Alonso⁶, M.Á. Gómez Bravo⁷, J. Colmenero⁸, L. González Diéguez⁹, E. Molina Pérez¹⁰, A. Otero Ferreiro¹¹, V. Aguilera¹², I. Campos Varela⁵, J. Calvo Pulido⁶, T. Serrano Pinoll¹³, L.M. Marín-Gómez⁷, R. Bañares^{1,14,15} y M. Salcedo^{1,14,15}

¹Unidad de Trasplante Hepático, Hepatología, Aparato Digestivo;

²Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ³Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. ⁴Unidad de Trasplante Hepático, Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. ⁵Hepatología, Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Unidad de Trasplante Hepático, Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁷Unidad de Trasplante Hepático, Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁸Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁹Unidad de Trasplante Hepático, Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁰Unidad de Trasplante Hepático, Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Santiago, España. ¹¹Complejo Hospitalario Juan Canalejo, Unidad

de Trasplante Hepático, España. ¹²Unidad de Trasplante Hepático, Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

¹³Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. ¹⁴Universidad Complutense Madrid, España.

¹⁵Centro de Investigación Biomédica en Red, CIBER, España.

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) tras el trasplante hepático (TH) no han sido hasta la fecha bien definidos. El objetivo del estudio fue caracterizar el SOS tras el TH y diseñar un sistema de puntuación diagnóstico. Se incluyeron 50 pacientes con sospecha de SOS procedentes de 10 Unidades de TH en España. Los datos clínico-histológicos fueron revisados de forma ciega e independiente, según un protocolo preestablecido, por 2 hepatólogos y 2 patólogos. Posteriormente, los casos fueron revisados conjuntamente para asignar un diagnóstico final que se resolvió a favor del criterio histológico en caso de discordancia. Tras la evaluación conjunta 41 casos fueron diagnosticados como SOS. La ascitis fue la forma de presentación más frecuente (80,5%), siendo precoz (primeros 6 meses post-TH) en el 87,9% de los casos. La ictericia se observó solo en el 39%. La mediana de tiempo entre el TH y el SOS fue de 2,43 meses (IQR, 1,64-11,01), siendo mayor en los casos sin ascitis ($p = 0,021$). La mayoría de casos mostraron dilatación sinusoidal (97,6%), hemorragia perisinusoidal (75,6%) y fibrosis de la vena centrilobulillar (75,6%). Once pacientes (26,83%) fueron tratados con TIP5, y 5 casos (12,20%) recibieron defibrotide. La supervivencia del injerto a 5 y 10 años de la aparición del SOS fue de 75,9% y 55,9%. Ocho pacientes (19,51%) precisaron re-TH precoz. En base a los resultados, revisión de la literatura y los criterios clínicos-histopatológicos consensuados, se construyó el sistema de puntuación. Con un punto de corte de 6 puntos se observó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 55,6%. Con un punto de corte de 12 puntos la sensibilidad fue del 87,8% y la especificidad del 100%. El área bajo la curva ROC fue 0,981. En conclusión, el presente estudio recoge la mayor serie de casos de SOS tras el TH junto con la propuesta de un sistema de puntuación diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad, siendo necesarios futuros estudios para su validación externa.

Criterios diagnósticos para SOS tras el trasplante hepático

PARÁMETROS		PUNTOS
Histológicos		
Dilatación sinusoidal	Leve (afectación centrilobulillar limitada a un tercio del área lobulillar)	1
	Moderada (afectación centrilobulillar que se extiende en dos tercios de la zona lobulillar)	2
	Grave (afectación lobulillar completa o afectación centrilobulillar que se extiende a los lóbulos adyacentes con congestión en puente)	3
Hemorragia perisinusoidal	Presente	1
Peliosis	Presente	1
Hiperplasia nodular regenerativa	Presente	4
Daño hepatocelular	Presente	1
Lesión de la vena centrolobulillar	Presente	4
Fibrosis perisinusoidal	Leve (focal, evidente con tricrómico de Masson o reticulina, pero no con hematoxilina-eosina)	4
	Moderada (focal, evidente con hematoxilina-eosina y resaltada con tricrómico de Masson o reticulina)	5
	Grave (difusa, evidente con hematoxilina-eosina y resaltada con tricrómico de Masson o reticulina)	6
Fibrosis de la vena centrolobulillar	Leve (focal, evidente con tricrómico de Masson o reticulina, pero no con hematoxilina-eosina)	4
	Moderada (focal, evidente con hematoxilina-eosina y resaltada con tricrómico de Masson o reticulina)	5
	Grave (difusa, evidente con hematoxilina-eosina y resaltada con tricrómico de Masson o reticulina)	6
Fibrosis de la vena porta	Presente	-1
Esteatohepatitis	Presente	-1
Clinicos		
Ascitis	Presente	
Hipertensión portal (GPVH >6mmHg)	Ausente	-1
	Presente	1
Presentación precoz (primeros 18 meses post-trasplante)	Sí	1
Ausencia de otras enfermedades	Sí	1
	No	-1

SOS \geq 12 puntos
Probable SOS 6-11 puntos
No SOS < 6 puntos

162. TROMBOSIS VENOSA PORTAL POSTRASPLANTE HEPÁTICO: NUESTRA EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

M. Librero Jiménez, M. Herrador Paredes, P. Abellán Alfocea, M.D. Espinosa Aguilar, E. Redondo Cerezo y Á. López Garrido

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.

Introducción: La trombosis venosa portal (TVP) es una complicación que parece antes y después del trasplante hepático, y ensombrece el pronóstico de estos pacientes. Nuestro objetivo es describir la frecuencia de TVP en nuestro medio, así como aquellos posibles factores predisponentes.

Métodos: Presentamos un estudio observacional retrospectivo que incluye a pacientes trasplantados hepáticos entre enero de 2010 y abril de 2019 en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Seleccionamos aquellos pacientes con diagnóstico de TVP pretrasplante mediante pruebas de imagen (ecografía modo Doppler, angio-TAC abdominal) o diagnosticados de forma intraoperatoria. Se recogieron las siguientes características clínicas: hábitos tóxicos (tabaquismo), tipo de donante, tratamiento anticoagulante pre y posttrasplante, desarrollo de TVP posttrasplante y mortalidad en el 1º año posttrasplante. Se utilizó el programa SPSS IBM Statistics para el análisis descriptivo.

Resultados: Nuestro estudio incluyó 278 pacientes, de los cuales 65 (23%) presentaban TVP pretrasplante. Del análisis de dicho subgrupo, encontramos un total de 55 (85%) hombres y 10 (15%) mujeres, con una edad media de 56 y DE \pm 8,4 años. Se elaboró una tabla donde aparecen recogidas las principales características (tabla).

		Nº absoluto (%)
TABAQUISMO	Fumadores	17 (26%)
	Ex - fumadores	20 (31%)
	No fumadores	28 (43%)
TIPO DE DONANTE	Muerte encefálica	64 (98.5%)
	Asistolia	1 (1.5%)
MÉTODO DIAGNÓSTICO DE TVP PRETRASPLANTE	Ecografía modo Doppler	65 (100%)
TROMBOSIS INTRAOPERATORIA	Sí	51 (78.5%)
	No	14 (21.5%)
TRATAMIENTO PRETRASPLANTE	Sí	21 (32.3%)
	No	44 (67.7%)
TVP POSTRASPLANTE	1ª semana	10 (15%)
	1º mes	5 (12%)
	3º mes	5 (8%)
	12º mes	3 (4%)
ANTICOAGULACIÓN POSTRASPLANTE	Sí	58 (89.2%)
	No	7 (10.8%)
FALLECIMIENTO 1º AÑO POSTRASPLANTE	Sí	8 (12.3%)
	No	57 (87.7%)

TABLA 1. Análisis descriptivo de nuestra muestra.

Conclusiones: En nuestra muestra destaca un porcentaje considerable fumadores o ex-fumadores (57%), considerando el tabaco un factor de riesgo protrombótico ampliamente aceptado. En los hallazgos encontrados destaca, escaso porcentaje de pacientes anticoagulados antes del trasplante (32,3%), la gran mayoría (89,2%) de ellos recibió tratamiento posttrasplante. La incidencia global de TVP posttrasplante fue 35,4%, y solo el 4% presentaron TVP en el 1º año posttrasplante. Dichos resultados sustentan y confirman el pa-

pel fundamental de la anticoagulación en pacientes con TVP pre-trasplante, especialmente durante el periodo inmediato al trasplante hepático.

163. RESULTADOS A MEDIO PLAZO DE PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS CON INFECCIÓN COVID-19

L. Juan Casamayor, J. Tejedor-Tejada, E. Fuentes Valenzuela, S. Fernández Prada, C. Alonso-Martín, C. Almohalla-Álvarez y F. García-Pajares

Unidad de Trasplante hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción y objetivos: Los pacientes inmunodeprimidos, como los receptores de trasplante hepático (TOH), son sujetos vulnerables a la infección COVID-19. Se ha descrito la presencia de un síndrome post-COVID-19 durante el período de convalecencia. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los resultados a medio plazo en pacientes TOH posteriores al COVID-19.

Métodos: Análisis retrospectivo unicéntrico de 845 pacientes TOH realizados en nuestro centro. Se incluyeron los pacientes TOH infectados de COVID-19 desde marzo a noviembre 2020. El seguimiento menor a tres meses o mortalidad inicial fueron criterios de exclusión. Se recogieron variables demográficas, clínicas, radiológicas y función del injerto. Se analizaron los datos clínicos a los 3 meses, como la presencia de fatiga, cefalea, artralgia, mialgias, disnea (según el mMRC score), insomnio (WHIIRS ≥ 9) y ansiedad (STAI-state/trait scores ≥ 40). Se determinó el impacto de la infección COVID-19 en la calidad de vida (WHOQOL scores).

Resultados: Un total de 16 pacientes TOH fueron diagnosticados de COVID-19 mediante técnica de PCR. Se incluyeron 7 pacientes

que reunían los criterios inclusión (tabla), 2 pacientes con manejo ambulatorio (28,6%) y 5 pacientes que requirieron ingreso hospitalario (71,4%). La mediana de seguimiento fue 5,33 meses (RIC 3,06-8,26). Un paciente falleció durante el seguimiento. Todos los pacientes presentaron síntomas funcionales o respiratorios durante la convalecencia. La disnea y la fatiga fueron los síntomas más prevalentes a los 3 meses de seguimiento. Ningún paciente presentó complicaciones vasculares, disfunción ni rechazo del injerto a pesar del ajuste de la inmunosupresión en 3 pacientes (42,9%).

N	Sexo	Edad	Comorbilidades	Índice Charlson	Intervalo TOH meses	Ru-TOH	Regimen IS basal	Síntomas COVID-19	Hallazgos radiológicos	Trat. COVID-19	Mediana SUI (días)	Manejo de IS	Disfunción de injerto hepático	Resultados
#1	Varón	58	-	1	33	NO	CS mTOR	Fatiga, cefalea, tos	Neumonía lobezal	HDO + CS + IREAY	58	Reducción mTOR	NO	Necesidad de hospitalización. Alta médica
#2	Varón	59	Diabetes	2	19	SI	ICN SAKI	Fatiga, cefalea	Neumonía lobezal	HDO + CS	14	Reducción SAKI	NO	Necesidad de hospitalización. Alta médica
#3	Mujer	60	-	2	4	SI	CS ICN SAKI	Tos	Normal	NO	-	No cambio o reducción leve	NO	No hospitalizado
#4	Mujer	62	Diabetes	3	74	NO	ICN	Fatiga, tos	Neumonía lobezal	HDO + CS + LPV/iV	11	No cambio o reducción leve	NO	Necesidad de hospitalización. Alta médica
#5	Varón	69	Diabetes, EPOC	4	53	NO	ICN SAKI	Dinamofax	Neumonía lobezal	NO	2	Reducción SAKI	NO	No necesidad de hospitalización. Alta médica
#6	Varón	74	Diabetes, hipertensión, ERC, enfermedad demencia	5	190	NO	mTOR	Fatiga, cefalea, tos	Neumonía lobezal	TZA + CS	16	No cambio o reducción leve	NO	No necesidad de hospitalización. Alta médica
#7	Mujer	54	-	1	25	NO	ICN SAKI	Asintomático	Normal	NO	-	No cambio o reducción leve	NO	No hospitalizado

Fig. 1. Características basales demográficas, clínicas, hallazgos radiológicos, tiempo de ingreso y resultados en pacientes TOH al diagnóstico de COVID-19.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren la presencia de un síndrome post-COVID-19 con síntomas físicos y psicológicos leves en pacientes TOH a los 3 meses de convalecencia. Sin embargo, no se ha descrito la pérdida o disfunción del injerto hepático a corto y medio plazo.



ÍNDICE DE AUTORES

- Abadía, M., 103
 Abad, J., 14, 96
 Abad-Jordà, L., 3
 Abecia, L., 7
 Abellán Alfocea, P., 117
 Abid, S., 9
 Abou-Alfa, G.K., 36
 Abraldes, J.G., 18
 Abril, C., 101
 Abril-Fornaguera, J., 32
 Aceituno, L., 64
 Aceituno, M., 100
 Acosta-López, S., 66, 68, 74
 Aguilar Bravo, B., 88
 Aguilar Martín, I., 81
 Aguilar-Reina, J., 51
 Aguilera Sancho-Tello, V., 49
 Aguilera, V., 22, 94, 101, 114, 116
 Agustí, A., 77
 Ahumada, A., 71
 Aiko, M., 46
 Akers, N., 32
 Akuchi, A., 27
 Álamo-Martínez, J.M., 36
 Alarcón, C., 39
 Alarcón Fernández, O., 63
 Alberich-Bayarri, Á., 94
 Albillos, A., 3, 14, 18, 22, 28, 30, 48, 96, 115
 Albillos Martínez, A., 6
 Alcoba Vega, L., 40, 41, 67, 79, 110
 Alcocer-Cid, A.M., 3
 Alcorta Cabezudo, A., 51
 Aldave Orzaiz, B., 101
 Alejandro Altamirano, R., 29
 Alfaro-Cervelló, C., 101
 Alishah, H., 9
 Alkhoury, N., 105
 Aller de la Fuente, R., 108
 Aller, R., 96
 Almendros, I., 90
 Almohalla Álvarez, C., 29
 Almohalla-Álvarez, C., 4, 118
 Alonso Abreu, I., 63
 Alonso Bilbao, N., 63, 78
 Alonso-Gómez, A.M., 4
 Alonso López, S., 79, 87
 Alonso-Martin, C., 4
 Alonso-Martín, C., 118
 Alonso-Peña, M., 3, 112
 Alonso, S., 7
 Alvarado, E., 9, 18, 28
 Alvarado-Tapias, E., 21
 Álvarez-Álvarez, I., 10, 54
 Álvarez-Cancelo, A., 92
 Álvarez Cañas, M.C., 110
 Álvarez Cuenllas, B., 40, 41, 79, 110
 Álvarez-Cuenllas, B., 99
 Álvarez, E., 13, 41
 Álvarez Luque, A., 9
 Álvarez-Navascues, C., 38
 Álvarez-Navascués, C., 2, 16, 91, 111
 Álvarez-Navascués, C., 26
 Álvarez-Velasco, R., 16
 Alvaro, D., 34
 Alventosa Mate, C., 82
 Alventosa Mateu, C., 85
 Amador Navarrete, A., 6
 Amador, V., 25, 33, 34
 Amaral, C., 105
 Amaral González, C., 63
 Amiama, C., 103
 Amitrano, L., 18, 30
 Ampuero Herrojo, J., 28, 107
 Ampuero, J., 14, 23, 92, 93, 96, 105
 Ancochea, J., 101
 Andersen, J.B., 34
 Andrade, R.J., 3, 10, 17, 52, 54, 55
 Andreu, E.J., 12
 Andreu-Oller, C., 37
 Ángel Casado, M., 61
 Ángel, E., 44, 45
 Angèle Robic, M., 18
 Anguita, J., 7
 Annick Buendia, M., 27
 Anstee, Q.M., 103, 105
 Antolín Melero, B., 108
 Apodaka-Biguri, M., 34
 Apostolova, N., 89, 90, 91
 Aracil, C., 39
 Araujo, S.G., 65
 Arberas López, M.J., 91
 Arbonés, J.M., 99
 Arbonés Mainar, J.M., 43, 47
 Ardevol, A., 21
 Arenas Ruiz Tapiador, J.I., 6
 Arenaz Ruiz-Tapiador, J.I., 51
 Argemí, J., 20
 Arencibía, A., 26
 Arias-Loste, M., 14
 Arias-Loste, M.T., 7, 92, 96
 Ariño Mons, S., 88
 Ariza Solé, X., 97
 Armengol, C., 27, 32
 Armesto, S., 96
 Arranz Betegón, M., 72
 Arroyo, V., 43
 Arslanow, A., 98
 Artal, Á., 114
 Artaza, T., 30
 Artuch-Iriberrí, R., 24
 Asensio, I., 17
 Aspichueta, P., 34
 Augustin, S., 28
 Aurrekoetxea, I., 34
 Ávila, M.A., 17
 Avitabile, E., 1, 98
 Ayuso, C., 38, 39
 Azam, Z., 9
 Azancot, M.A., 70
 Aziz, F., 12
 Azkargorta, M., 27
 Azkargorta, M., 19, 34, 90
 Badenas, C., 24
 Badía Aranda, E., 67
 Badía, E., 6
 Baiges, A., 22, 55
 Balaseviciute, U., 32
 Baliellas, C., 116
 Ballester-Ferré, M.P., 46
 Ballester, J., 46
 Ballester, M.P., 94
 Ballesteros-Pomar, M., 99
 Banales, J.M., 34
 Bañares Cañizares, R., 9, 87
 Bañares, J., 64, 94, 102
 Bañares, R., 6, 17, 18, 28, 71, 96, 115, 116
 Bañares Sánchez, J., 72
 Barber, P., 56
 Barrett, L., 66
 Bargalló García, A., 97
 Barquero Declara, D., 97
 Barranco Castro, D., 47
 Barreales Valbuena, M., 100
 Barreda Heuser, R. de la, 63
 Barreira-Díaz, A., 26
 Barreira, A., 24
 Barreira-Díaz, A., 8, 31, 64, 72, 80
 Barret, L., 84
 Barrett, L., 66, 68, 70
 Barrio, M. del, 26
 Barrio, M. del, 92, 112
 Bartres, C., 38
 Bartroli Alabau, B., 54
 Bascia, A., 66, 70
 Bascià, A., 68
 Basili, S., 30
 Bassegoda, O., 1, 12, 28, 98, 112
 Bataller, R., 18, 20
 Bathon, M., 37
 Bauza, M., 94
 Bedossa, P., 103, 105
 Bejjani, A., 37
 Bellido Muñoz, F., 47, 81, 108
 Belli, L., 113
 Belloc Calmet, J., 97
 Bellot García, P., 73
 Bellot, P., 13, 41
 Belmonte, E., 38
 Belzungui Otano, J., 55, 107
 Benedicto, A.M., 89
 Benitez-Reyes, J.N., 52
 Benitez-Zafra, F., 68
 Benitez-Zafra, F., 62, 85
 Benito-Vicente, A., 34
 Benlloch Pérez, S., 49, 82, 85
 Benlloch, S., 46, 94, 101
 Berby, F., 58
 Berenguer, J., 77
 Berenguer, M., 24, 76, 114
 Berenguer, M.C., 113
 Berg, T., 113
 Berlana, Á., 101
 Bernad Cabredo, B., 63
 Bernal Monterde, V., 6, 43, 47
 Bernal, V., 39, 99
 Bernardo, D. di, 27
 Berzigotti, A., 28
 Bes, M., 14
 Bessa, X., 67, 69, 84
 Betancourn, F., 55
 Bhardwaj, A., 9
 Biancaniello, F., 34

- Bianchi, L., 38
 Bilbao, I., 35
 Blanco, R., 96
 Blanco, S., 39
 Blanco-Sampascua, S., 90
 Blasco Pelicano, A., 97
 Blas-García, A., 89, 90, 91
 Blaya, D., 12
 Blázquez Ávila, V., 40, 41, 79, 110
 Blumberg, R.S., 17
 Bofill, Á., 116
 Boix, L., 12, 33
 Boix, P., 45
 Bonet Vidal, M.L., 54
 Bonilla, E., 10
 Borad, M., 36
 Borgia, S., 66, 70
 Borlán, S., 99
 Borràs, E., 65
 Borràs, F.E., 43
 Bosch, J., 3, 9, 18
 Bowlus, C.L., 110, 111
 Briceño, J., 25, 33
 Brixko, C., 68, 70, 84
 Briz, Ó., 3
 Broquetas, T., 67, 69, 84
 Bruguera, P., 98
 Bruix i Tudó, J., 40
 Bruix, J., 12, 33, 36, 38, 39
 Bruix Tudó, J., 17
 Brujats, A., 9, 21
 Brunet Mas, E., 50
 Buendia, A., 32
 Bueno-Cavanillas, A., 4
 Bujanda, L., 3, 34
 Buqué, X., 34
 Bureau, C., 18, 22, 28
 Burgos, D., 7, 14
 Burgos-Santamaría, D., 28
 Burton, A.R., 2
 Busta Nistal, M.R., 108
 Buti Ferrer, M., 72
 Buti, M., 6, 8, 14, 24, 31, 57, 59, 60, 61, 65, 66, 68, 70, 73, 80, 82, 84

 Caballano-Infantes, E., 54
 Caballería, L., 98
 Caballero Marcos, A., 115, 116
 Cabestrero Alonso, D., 48
 Cabezas Fernández, T., 81
 Cabezas, J., 6
 Cabrera Hernández, C., 74
 Cabrero, L., 71
 Cadahia, V., 2, 16, 38, 91, 111
 Cadena Herrera, M.L., 108
 Cagigal, M.L., 3, 96
 Cairo, S., 32
 Calleja, J.L., 6, 7, 14, 18, 22, 79, 96
 Callejo-Pérez, A., 8, 64
 Calvaruso, V., 68
 Calvisi, D.F., 34
 Calvo Bernal, M.M., 78
 Calvo-Durán, A., 36
 Calvo, H., 21, 61
 Calvo Pulido, J., 116
 Calvo Sánchez, M., 3

 Cambor Murube, M., 59
 Campanale, F., 66, 68, 70, 84
 Campo Herrera, E. del, 52
 Campo-Herrera, E. del, 54
 Campo, L. del, 30
 Campos Gómez, M., 16, 40
 Campos Serrano, N., 78
 Campos Varela, I., 116
 Camps, G., 57
 Camps-Relats, L., 94, 102
 Candelario, C., 39
 Canillas, L., 67, 84
 Cano López, V., 41, 110
 Cano López, V.I., 40
 Cañete, N., 18, 67, 68, 69, 84
 Caño Cerdán, C. del, 16
 Caparrós, E., 44, 45
 Caparroz, C., 39
 Caravaca, C., 7
 Carballo-Foloso, L., 2, 16, 38, 91, 111
 Carbone, M., 110
 Cárdenas, A., 116
 Cardinale, V., 34
 Carmona, I., 70
 Carmona Soria, I., 47, 81, 108
 Carol, M., 1, 98
 Carot, J.M., 94
 Carrat, F., 68, 84
 Carreras, M.J., 65
 Carrillo-Reixach, J., 27
 Carrillo Palau, M., 63
 Carrillo-Reixach, J., 32
 Carrión, J.A., 67, 69, 84
 Carvajal, S., 12
 Carvalho-Gomes, Á., 24
 Carvalho-Gomes, Á., 76
 Carvedilol-IPD-MA-group, 9
 Casado, M.Á., 57
 Casado Martín, M., 78, 81, 108, 109
 Casais Juanena, L., 50
 Casamayor, C., 99
 Casamayor, L.J., 4
 Casanova-Ferrer, F., 46
 Casas, M., 18
 Casas Rodrigo, M., 50
 Cases, P., 46
 Casillas, R., 14, 57, 59, 60
 Castañer, O., 4
 Castaño-García, A., 2, 16, 38
 Castaño, J.P., 25
 Castell, J., 93
 Castellote, J., 18
 Castells Fuste, LL., 116
 Castells, LL., 95
 Castera, L., 98
 Castet, F., 37
 Castiella Eguzkiza, A., 51, 55, 107
 Castillo Cejas, C., 49
 Castillo Grau, P., 13, 53
 Castillo-Herrera, L. Alonso del, 20
 Castillo, P., 59, 76, 103
 Castiñeira Domínguez, B., 72

 Castro, B., 96
 Castro Poceiro, J., 97
 Castro, S., 68
 Casulleras, M., 43
 Catalán, P., 115
 Català-Senent, J.F., 90
 Catalina Rodríguez, M.V., 9
 Caunedo Álvarez, A., 47
 Caunedo Álvarez, Á., 81, 108
 Cayón, L., 92
 Celada-Sendino, M., 2, 16, 38, 91, 111
 Cepello, J., 105
 Cerdá-Albercih, L., 94
 Cerda, E., 55
 Cerpa, A., 103
 Cervantes, M., 77
 Cervera, M., 1, 12, 98
 Chacón García, F., 77
 Chang, J., 28
 Chang, J.C., 45
 Chávez-Rivera, K., 116
 Chen, C., 17
 Cheng, A.L., 36
 Chevret, S., 30
 Chico, I., 39
 Childs, M., 27
 Chuni Jiménez, D.E., 91
 Ciarleglio, M., 48
 Cippitelli, A., 28
 Ciria, R., 25, 33
 Citterio, D., 37
 Ciudin, A., 94, 102
 Clària, J., 43
 Clos, A., 27
 Clotet-Codina, I., 77
 Cobreros, M., 112
 Collado Romacho, A., 78
 Coll, S., 67, 69, 84
 Colmenero, J., 29, 116
 Colom Farran, J., 75
 Colom, J., 63, 65, 82
 Conde, I., 26
 Conway, B., 66, 68, 84
 Cordero, P., 6
 Cordero Ruiz, P., 47, 81, 108
 Cordero Varela, J.A., 107
 Córdova, H., 116
 Corella, D., 4
 Cortese, M.F., 57, 59, 60
 Crespo, J., 26
 Crespo, G., 22
 Crespo, J., 3, 6, 7, 14, 77, 92, 96, 112, 114
 Crespo, M., 69
 Cruz-Ojeda, P. de la, 33, 36
 Cruz, T. de la, 52
 Cuadrado, A., 7
 Cuadrado Lavín, A., 29, 114
 Cubells, A., 76
 Cubero, F.J., 3, 17
 Cubiella, J., 49
 Cuesta Mirapeix, A., 75
 Cueto Sánchez, A., 52
 Cueto-Sánchez, A., 54
 Cuyàs, B., 21
 Czauderna, C., 37
 Czauderna, P., 27

 Daigne, C., 82
 Daimiel, L., 4

 Damian, S., 36
 Darnell, A., 38, 39
 D'Avola, D., 3
 Daza Cajigal, V.C., 54
 Degroote, H., 22
 Delgado, I., 34
 Delgado, M., 70
 Dell'Era, A., 18
 Deng, Y., 48
 Diago, M., 6
 Diago Madrid, M., 75, 82, 85
 Díaz-González, Á., 26
 Díaz, A., 1, 38, 98
 Díaz Bethencourt, D., 29
 Díaz-Flores, F., 68
 Díaz-Flores, F., 62, 85
 Díaz Fontenla, F., 6, 115
 Díaz, G., 67
 Díaz Gómez, A., 9
 Díaz-González, Á., 3, 8, 112
 Díaz-Mejía, N., 8, 64
 Díaz, P., 74
 Diego Sola, A. de, 55, 107
 Diéguez, L., 115
 Díez Rodríguez, R., 40
 Díez Ruiz, S., 40, 41, 67, 79, 110
 Digklia, A., 37
 D'Ingianna, P., 51, 93
 Domingo-Sabat, M., 27
 Domingo-Sabat, M., 32
 Domínguez-Borrero, M.F., 33
 Domínguez-Hernández, R., 57, 61
 Domínguez, I., 105
 Dopazo, J., 107
 Dopazo Taboada, C., 29
 Dufour, J.F., 37, 105
 Durà Gil, M., 108
 Durand, F., 22, 30
 Durbán, L., 46

 Echenagusia Boyra, M., 9
 El Hajra, I., 26
 Elkrief, L., 22
 Elortza, F., 3, 19, 27, 34, 90
 Emmanuel Rautou, P., 28
 Erdozain, J.C., 59, 76, 103
 Erdozain Sosa, J.C., 13
 Erice Muñoz, E., 97
 Esandi González, F.J., 51
 Escarda Gelabert, A., 54
 Escrich Iturbe, V., 63, 78
 Escudé, L., 26
 Escudé, L., 64, 98
 Escudero-García, D., 46, 70, 94, 101
 Espina Cadena, S., 43, 47
 Espinosa Aguilar, M.D., 117
 Espinosa-Escudero, R., 3
 Esplugues, J.V., 89, 90, 91
 Esplugues Mota, J.V., 89
 Esteban Mur, R., 72
 Esteban, R., 14, 24, 57, 61, 73, 82
 Esteve, M., 77, 100
 Estévez, P., 26
 Estévez, A., 74
 Estévez Escobar, M., 81
 Estévez, P., 39

- Estruch, R., 4
Expósito, C., 98
- Fábrega, E., 112, 114
Fabrellas, N., 1, 98
Fagioli, S., 68
Failli, M., 27
Fajardo-Anes, I., 100
Falagan Cachafeiro, Y., 72
Falcón, J.M., 3
Falcón-Pérez, J.M., 33, 90
Falgà, A., 55
Farcau, O., 28
Farré, R., 90
Farriols, A., 65
Felipo, V., 46
Fenech, M., 66, 68, 84
Ferlitsch, A., 18
Fernandes de So Rafael, D., 44
Fernández Álvarez, P., 47
Fernández Bonilla, E., 47
Fernández, C., 39
Fernández de la Varga, M., 49
Fernández, E., 65
Fernández-Fuertes, F., 52
Fernández García, C.E., 101
Fernández, I., 79, 93
Fernández-Iglesias, A., 3
Fernández, J., 12
Fernández, J.C., 74
Fernández-Lanas, T., 92
Fernández-Luque, I.M., 33
Fernández, M., 101
Fernández-Palanca, P., 35, 42
Fernández Prada, S., 4, 118
Fernández, R., 67, 103
Fernández Rodríguez, C., 3, 6
Fernández Rodríguez, C.M., 70
Fernández-Rodríguez, C.M., 66
Fernández-Simón, A., 116
Fernández Soro, A., 82
Fernández-Varo, G., 12
Fernández Vázquez, I., 6
Fernández Yunquera, A., 115
Fernández-Yunquera, A., 29
Fernandez, A., 101
Ferre-Aracil, C., 26
Ferrer, M.T., 33
Ferrerro Martínez, J.A., 72
Ferrusquia Acosta, J.A., 50
Finkelmeier, F., 37
Finn, R.S., 37
Fiorillo, A., 46
Fletcher, S., 2
Flórez-Díez, P., 2, 38
Flor-Robledo, M. de la, 18, 20
Fondevila, C., 3, 22
Fondevila, F., 35, 42
Forné, M., 77
Forner, A., 38, 39
Forner Gonzalez, A., 17
Forner González, A., 40
- Forns, X., 24, 28, 38, 58, 63, 64
Fortea, I., 28
Fortea, J.I., 7
Fortea Ormaechea, J.I., 114
Fortún, J., 115
Foucher, J., 84
Francés Guarinos, R., 28
Francés, R., 44, 45
Francque, S., 28
Fraser, C., 66, 68
Froilán, C., 103
Fuentes-Fayos, A.C., 33
Fuentes Olmo, J., 43, 47
Fuentes Valenzuela, E., 118
Fuster, C., 38
Fuster-Martínez, I., 89, 90
- Gabaldón, I., 105
Gaforio, J.J., 4
Gahete, M.D., 25, 33, 34
Gaité, M., 114
Gallego-Durán, R., 28, 107
Gallego, J.J., 46
Gallego, R., 23
Gallén-Peris, A., 101
Galle, P.R., 37, 98
Gálvez, M., 63
Garay-Sánchez, P., 52
García Retortillo, M., 26
García, A., 103
García Amengual, I., 54
García-Blanco, A., 92
García Bosch, O., 97
García Buey, M.L., 6
García-Caldero, H., 45
García Carrera, I., 7
García-Cortés, M., 52, 54
García-Cortés, M., 10
García-Criado, Á., 38, 39
García Deltoro, M., 75, 82, 85
García-Eliz, M., 24
García-Fuentes, E., 54
García-García, A., 54
García-García, F., 90
García-García, S., 59, 60
García-García, Y., 90
García Godés, M., 48
García-Herola, A., 87
García, J., 7
García-López, M., 58, 73
García Lozano, M.R., 23
García-Luna, P.P., 92
García-Martínez, R., 71
García-Mediavilla, M.V., 7, 99
García, M.J., 96
García Monzón, C., 101
García-Monzón, C., 20, 53, 90
García Morales, N., 49
García, M.P., 99
García-Mulas, S., 71
García Nieto, E., 96
García-Pagan, J.C., 18
García Pagán, J.C., 30
García-Pagán, J.C., 3, 7, 22, 28, 45, 55
García-Pajares, F., 4, 118
García Picazo, A., 100
- García-Pras, E., 58, 73
García Retortillo, M., 66, 67, 69, 70, 84
García Retortillo, M., 6
García-Retortillo, M., 11
García Rodríguez, A., 63, 78, 82
García Rodríguez, B., 43, 47
García-Ruiz, I., 20
García, S., 57
García-Samaniego, J., 24, 59, 70, 76, 79, 103
García-Samaniego Rey, F.J., 13
García Sánchez, A., 13
García-Sánchez, A., 59, 76
García Sobreviela, M.P., 43, 47
García Torrecillas, J.M., 78
García Tsao, G., 48
García-Vallicrosa, C., 90
García-Villarreal, L., 52, 56
Garrido, M., 27
Garrido, E., 67, 69, 84
Gasbarrini, A., 36
Gastaca, M., 29
Gato, S., 23, 28
Gato-Zambrano, S., 107
Gea, F., 79
Gea Rodríguez, F., 115
Gejo, Á., 2, 38, 111
Gejo-Benéitez, Á., 16, 91
Genescà, J., 94
Genescà, J., 18, 44, 95, 102
Gil, A., 23
Gil, A.I., 59
Gil-García, A. Isabel, 24
Gil Gómez, A., 107
Gil-Gómez, A., 28
Gil, M., 44
Gil Prades, M., 50
Giménez-Garzó, C., 46
Gimeno Cardona, C., 75, 82, 85
Gimeno, M., 101
Ginés Gibert, P., 88
Ginès, P., 1, 12, 28, 98, 112
Giráldez, Á., 18, 33
Girleanu, I., 30
Giudicelli-Lett, H., 22
Giuliani, R., 68
Gluud, L.L., 18
Goel, A., 22
Goikoetxea-Usandizaga, N., 7
Gomes Rodrigues, S., 9
Gómez, E., 26
Gómez, J., 26
Gómez Bravo, M.Á., 36, 116
Gómez Camarero, J., 67
Gómez del Moral, M., 17
Gómez-Espejo, M.I., 33
Gómez García, A., 51
Gómez-González, E., 93
Gómez-Hurtado, I., 44, 45
Gómez Lozano, M., 91
Gómez Manero, N., 67
Gómez Rodríguez, P., 100
Gómez Rodríguez, R., 39
Gómez-Santos, B., 34
- González-Aseguinolaza, G., 57
González Diéguez, L., 111, 116
González-Diéguez, M.L., 2, 16, 38, 91
González, E., 90
González-Gallego, J., 7, 35, 42, 88, 99
González Grande, R., 29, 52, 55
González-Guerra, R.L., 74
González Irazabal, Y., 43, 47
González Leyte, M., 9
González López-Valcárcel, B., 56
González, M., 96
González Méndez, Y., 63
González, N., 63
González Núñez, R., 40, 41, 79, 110
González-Praetorius, A., 21, 61
González Puente, I., 40, 41, 79, 110
González Rodríguez, A., 74
González Rodríguez, Á., 53, 101
González-Rodríguez, Á., 90
González-Romero, F., 34
González-Santana, D., 56
González Santiago, J., 6, 39
González-Santiago, J.M., 3
González, Y., 105
Goñi Prada, B., 51
Goodman, Z., 103, 105
Goretti Santiago, L., 62, 74, 85
Gracia-Sancho, J., 3
Granados, R., 77
Granel Domingo, N., 16, 40
Granel, N., 38
Graston, T., 105
Gratacòs-Ginès, J., 1, 12
Gratacòs Ginès, J., 98
Grau-López, L., 82
Graupera, I., 1, 7, 12, 21, 28, 98, 112
Graud, J., 14
Graus Morales, J., 115
Gregori, J., 57, 59
Gronbaek, H., 18
Gruevska, A., 89, 91
Guardascione, M.A., 18
Guccione, E., 32
Guerra, L., 27
Guerra Veloz, M.F., 47, 66, 68, 81, 84, 108
Guerrero, A., 7, 30
Guerrero García, A., 115
Guerrero Misas, M., 50
Guillén Botaya, E., 85
Guillén, G., 27
Gutiérrez Gutiérrez, E., 79
Gutiérrez, M.L., 39, 68, 70
Gutiérrez Morato, S., 49
Gutiérrez-Nicolás, F., 62, 85
- Haber, P., 32
Haber, P.K., 37

- Han, G., 30
Hansen, B., 110
Harrison, S., 103, 105
Harris, W., 36
Hayes, P., 9
Heiberg, I., 2
Helal, A., 4
Heneghan, M., 18, 20
He, P., 36
Hernán-Sánchez, N., 25, 33, 34
Hernández, F., 27
Hernández-Guerra, M., 26
Hernández Ballesteros, C., 97
Hernández, C., 66, 87
Hernández Conde, M., 6
Hernández-Evole, H., 112
Hernández-Évole, H., 24
Hernández-Gea, V., 7, 18, 22, 28, 55
Hernández-Guerra de Aguilar, M., 63
Hernández-Guerra, M., 18, 62, 68, 85, 105
Hernández, J.J., 84
Hernández Lopez, C., 70
Hernández-Lopez, C., 66, 68
Hernández López, C., 84
Hernández, M., 103
Hernández-Nieves, M.J., 76
Hernández-Ortega, A., 56
Hernández-Pérez, A., 62
Hernández Pérez, M., 13, 53
Hernández, R., 98
Hernández-Soto, J.M., 77
Hernando Uzkudun, A., 51
Hernansaiz-Ballesteros, R., 27
Herrador Paredes, M., 115, 117
Herráez, E., 3
Herrera, I., 13, 41
Herrera, S., 114
Herrerías, J., 114
Herrero, I., 29
Hessheimer, A., 3
Hide, D., 44
Higuera, M., 35
Hillaire, S., 22
Hirschfield, G., 110
Høgh, B., 2
Horta, D., 26
Horta, D., 39, 77, 100
Hoyas Pablos, E., 6
- Ibáñez, L., 7, 28
Ibáñez Samaniego, L., 9, 71
Ibáñez-Samaniego, L., 18, 96
Ikeda, M., 36
Iona Ntalla, 68
Ipiens, C., 46
Irurzun, J., 13, 41
Iruzubieta Coz, P., 96
Iruzubieta, P., 7, 14, 92, 96, 112
Isaza, S.C., 90
Iserte Fort, G., 16, 40
Iserte, G., 38
- Izquierdo Santervás, S., 108
Izzy, M., 113
- Jansen, C., 18
Jardí Cuadrado, A., 93
Jean, C., 48
Jeffery-Smith, A., 2
Jiménez, E., 84
Jiménez-Esquivel, N., 112
Jiménez, M., 55
Jiménez Mutiloa, E., 66, 68, 70
Jiménez-Pastor, A., 94
Jiménez Pérez, M., 52
Jiménez Sánchez, J., 91
Jiménez, W., 12
Jimeno Maté, C., 113
Jindal, A., 9
Jones, D., 110
Jorquera, F., 99
Jorquera Plaza, F., 40, 41, 67, 79, 110
Jover, R., 88
Juampérez, J., 3
Juan Casamayor, L., 118
Juan Juan, A., 97
Juanola, A., 1, 12, 98
Juárez-Fernández, M., 7, 88, 99
Justo Alonso, I., 116
- Kang, Y.K., 36
Kelley, R.K., 36
Khalili, M., 68
Khouri, L., 44
Kimura, K., 27
Kirchner, V., 113
Krag, A., 18, 98
Kremer, A.E., 110, 111
Kuchta, A., 73
Kudo, M., 36
Kumar Sarin, S., 9
Kwanten, W., 28
- Labgaa, I., 37
Labiano, I., 34
Lafoz, E., 45
Lai-Hung Wong, G., 98
Laleman, W., 18, 28
Lamas, S., 12
Lammert, F., 3, 98
Landete, P., 101
Lapeña Muñoz, B., 63, 78
Lapetra, J., 4
Lapitz, A., 34
Lara, I. de, 92
Lara, M., 74
Lara Romero, C., 92
Lardo, S., 68
Laroyenne, A., 28
Larrarte-King, M., 24
Larrubia, J.R., 21, 61
Larrue, H., 22, 28
Latorre, R., 39
Latorre Sánchez, M., 82, 85
Latras Cortés, I., 40, 41, 79, 110
Lazarus, J.V., 65, 79
Lebrero, R., 105
Lédinghen, V. de, 66, 68, 70
Lédinghen, V. De, 66
- Lens, S., 2, 6, 24, 28, 38, 58, 63, 64, 65
Leonel, T., 11, 58, 73
Liang, J., 93
Librero Jiménez, M., 115, 117
Lim, H.Y., 36
Linares, P., 99
Linares Torres, P., 79
Lirola Sánchez, F., 100
Llaneras Artigues, J., 72
Llaneras, J., 82
Llarch Alfonso, N., 16, 40
Llarch, N., 38
Llibre, J.M., 77
Lligoña, A., 98
Llop, E., 7, 14, 18, 22, 28
Llovet, J.M., 32, 37
Llovet, L.P., 11
Lluzar-Martí, J., 101
Londoño, M.C., 26
Londoño, M., 111
Londoño, M.C., 8, 11, 70, 112
Loomba, R., 103, 105
López, C., 26
López, A., 98
López Andújar, R., 114
López, B., 105
López Baena, J.Á., 9, 115
López-Cánovas, J.L., 25, 33, 34
López Domínguez, L., 55, 107
López Garrido, Á., 29, 115, 117
López González, J., 108
López, H., 98
López-López, A., 59
López-Miranda, J., 4
López-Santamaria, M., 27
Lorca, R., 16
Losa-García, J.E., 70
Losic, B., 32
Lozano, J., 88
Lozano, J.J., 3, 19
Luca, A., 30
Lucantoni, F., 89, 91
Lucena, A., 105
Lucena, M.I., 10, 17, 52, 54, 55
Luis Calleja, J., 92
Luque, R.M., 25, 33, 34
- Ma, A., 1, 98
Macedo, G., 66, 68, 70
Macías, L., 12
Madejón, A., 6, 24, 59
Madejón Seiz, A., 76
Maeda, M., 37
Magaz, M., 22, 30, 55
Maibach, R., 27
Maida, I., 66, 70, 84
Maini, M., 2
Maira, T. di, 113, 114
Maira, T. Di, 29
Majo, X., 63
Malecha, E., 111
Mancebo Martínez, A., 6
Manchado López, P., 108
Mandorfer, M., 28
- Mangia, A., 66, 68, 70, 84
Manicardi, N., 3
Marañón, P., 53, 90
Marcos, C., 6
Marcos Carrasco, N., 115
Marcos-Fosch, C., 61, 82
Marco, V. di, 66, 70
Marín, E., 103
Marín-Gómez, L.M., 36, 116
Marín, J.J.G., 3
Marín, P., 12
Mariño, Z., 24, 38, 58, 63, 64
Marquardt, J., 37
Márquez, L., 39, 71
Martell, M., 44
Martí-Aguado, D., 94, 101
Martí-Bonmatí, L., 94, 101
Martín, A., 39
Martín Adrados, B., 17
Martín-Arriscado, C., 100
Martín, C.A., 34
Martín-Cardona, A., 77, 100
Martín-de-Carpi, J., 24
Martínez, A., 92
Martínez Alcora, L.I., 51
Martínez-Arranz, I., 54, 96
Martínez-Campreciós, J., 35, 61, 70
Martínez-Chantar, M., 7
Martínez-Chantar, M. Luz, 17
Martínez Crespo, J.J., 91
Martínez-Flórez, S., 7, 88
Martínez García de la Torre, R.A., 19
Martínez-García, M.C., 74
Martínez González, J., 48
Martínez-González, M.Á., 4
Martínez Herreros, Á., 63, 78
Martínez, J., 18
Martínez, J.A., 4
Martínez, J.L., 14
Martínez Lozano, H., 9
Martínez Naves, E., 17
Martínez Roma, M., 75
Martínez, S., 44, 45
Martínez-Urbistondo, D., 4
Martínez, V., 76
Martínez-Valle, F., 31
Martínez-Valverde, Á., 36
Martín-Granizo, I., 70
Martín Llahí, M., 97
Martín Mateos, R., 115
Martín-Mateos, R., 14
Martín-Mateos, R.M., 96
Martín-Reyes, F., 54
Martins, A., 66
Martín Sánchez, V., 4
Martins Figueiredo, L., 66, 68, 70
Martí-Rodrigo, A., 89
Martró, E., 63
Masnou, H., 18, 27, 28
Masson, S., 17
Mata Bilbao, A., 97
Mata, M. de la, 25, 33, 34
Mateos, B., 26
Mateos Muñoz, B., 6
Mathurin, P., 88

- Matía-Martin, P., 4
 Matías Bernabé, J., 13, 41
 Matteo, S. di, 34
 Maupoey, J., 114
 Mauriz Barreiro, M.V., 93, 95, 100, 104, 106
 Mauriz Barreiro, V., 4
 Mauriz, J.L., 35, 42
 Maya Miles, D., 28
 Maya-Miles, D., 23, 107
 Mayo, R., 96
 Mazzaferro, V., 32, 37
 Meana, C., 33
 Medina-Alonso, M.J., 62, 85
 Medina-Cáliz, I., 10, 54
 Melgar-Lesmes, P., 12
 Melmed, S., 12
 Méndez-Blanco, C., 35, 42
 Méndez Díaz, M.C., 13
 Méndez, M., 87
 Méndez Sierra, P., 75
 Menéndez Rodríguez, L., 49
 Menéndez Rodríguez, M., 49
 Meng Tai, D.W., 36
 Mera Calviño, J.M., 72
 Mercadal-Hally, M., 24
 Merino, V., 94, 101
 Mertens, M., 66, 68, 70, 84
 Mestre-Alagarda, C., 101
 Metanis, N., 44
 Meyer, T., 37
 Meza Ramos, B., 72
 Miceli, F., 28
 Micó, M., 84
 Milella, M., 66, 68, 84
 Milligan, S., 66
 Mincholé, I., 96
 Mínguez, B., 35, 37, 95
 Minoda, A., 45
 Miquel, J., 21, 61
 Miquel, M., 39
 Miquel Planas, M., 6, 50
 Miralles, C., 13, 41
 Miralles Maciá, C., 73
 Miralpeix, A., 63
 Moga, L., 28
 Mohamed Ali, M.A., 37
 Molera-Busoms, C., 24
 Molina, E., 26
 Molina, I., 80
 Molina Pérez, E., 93, 95, 100, 104, 116
 Monescillo, A., 56
 Monforte Pallares, A., 72
 Montañés Lecina, R., 21
 Monte, M.J., 3
 Montero-Alonso, M., 70
 Montero, D., 76
 Montero, R., 23
 Montero-Vallejo, R., 28, 93, 107
 Montiel Higuero, I., 73
 Montironi, C., 32
 Montoliu, C., 46
 Montoliu Llopis, S., 75
 Montón, C., 46, 89, 101
 Mora Cuadrado, N., 108
 Moragrega, A.B., 89
 Moragrega, Á.B., 89, 91
 Morales Arraez, D., 62, 68, 85, 105
 Morales Arraez, D.E., 63
 Morales, D., 39
 Morales del Burgo, P., 111
 Morano, L., 66, 70, 77, 84
 Mora, P., 103
 Mora Sanz, P., 13
 Moreno-García, J., 24
 Moreno, M., 33
 Moreno-Montilla, M.T., 25
 Moreno Moraleda, I., 108, 109
 Moreno Palomares, J., 6
 Moreno, S., 6
 Morillas, R., 26
 Morillas Cunill, R.M., 6
 Morillas, J., 39
 Morillo, R., 87
 Morland, B., 27
 Morón-Font, M., 43
 Moya Montoya, M.M., 78
 Müller, T., 37
 Mundi, J.L., 18
 Muntané, J., 33, 36
 Muñoz-Couselo, E., 8, 64
 Muñoz-Gómez, R., 70
 Muñoz Hernández, R., 28, 107
 Muñoz Martínez, S., 17, 40
 Muñoz Mingarro, D., 48
 Muñoz, R., 23
 Muñoz, S., 38
 Muñoz Vico, F.J., 109
 Mura, V. La, 30
 Napoleone, L., 1, 98
 Navajas Hernández, P., 81
 Navarrete, C., 71, 115
 Navarro, J., 77
 Navarro LLavat, M., 97
 Navarro Tarino, R., 75
 Navarro-Villarán, E., 33, 36
 Navas Bravo, Y., 97
 Negro, A., 36
 Neil Guha, I., 98
 Nelson, L.J., 17
 Nery, F., 22, 30
 Nevens, F., 18, 22, 110, 111
 Nevzorova, Y.A., 17
 Nicoară-Farcău, O., 22
 Nieto-Jara, A., 16
 Nieto Vitoria, M.Á., 91
 Nieva-Zuluaga, A., 34
 Nistal, E., 7, 88, 99
 Niu, H., 10, 55
 Nogueras López, F., 115
 Nomah, D.K., 65
 Nordmann Winter, T., 2
 Noronha, C., 30
 Noronha Ferreira, C., 18
 Nouredin, M., 103
 Novikov, N., 2
 Ntalla, I., 66, 70, 84
 Núñez, E., 76
 Núñez, I., 38
 Núñez-Pizarro, J.L., 112
 Ocete Mochón, M.D., 75, 82, 85
 Ochoa-Mangado, E., 18
 Odriozola, A., 92
 Odriozola Herrán, A., 114
 Oi-Lin Ng, I., 27
 Okusaka, T., 36
 Olivas, I., 64, 111, 112
 Olivas, P., 28, 55
 O'Loan, J., 66, 84
 Olveira, A., 59, 76, 103
 Olveira Martín, A., 13, 53
 Ordovás, J.M., 4
 Orozco Gálvez, O., 72
 Orozco-Gálvez, O., 31
 Ortega Alonso, A., 52
 Ortega-Alonso, A., 3, 54
 Ortega González, E., 75
 Ortega, J.A., 105
 Ortega, L., 98
 Ortega Lobete, O., 87
 Ortega-Ribera, M., 3
 Ortega Sánchez, J.A., 63
 Ortega Suazo, E.J., 115
 Ortiz, M.Á., 105
 Ortiz, P., 96
 Ortiz-Velez, C., 65
 Orts, L., 22, 55
 Otero Ferreira, A., 116
 Özdirik, B., 37
 Pacín, B., 57, 60
 Pacín-Ruiz, B., 59
 Padur Aithal, G., 98
 Pagano, G., 67, 69
 Palazón Azorín, J.M., 73
 Palazón, J.M., 18
 Palma-Álvarez, R.F., 82
 Palom, A., 14, 24, 59, 73, 80
 Parada Vázquez, P., 72
 Pardo Balteiro, A., 6, 75
 Parés, A., 11, 111, 112
 Pariente Zorrilla, L.E., 13
 Pascual Bartolomé, S., 73
 Pascual Hernández, A., 81
 Pascual, S., 13, 29, 39, 41
 Paternostro, R., 28
 Pavel, O., 21
 Payo-Serafin, T., 35, 42
 Peligros, I., 116
 Pelt, J. van, 35
 Pena Burgos, E.M., 13
 Peña-Asensio, J., 21, 61
 Peña Chile, M., 107
 Peña-Quintana, L., 56
 Peñaranda, N., 46
 Pera, G., 98
 Pereira, S., 29
 Pérez-Medrano, I., 26
 Pérez Álvarez, I., 82
 Pérez, C., 39
 Pérez Cachafeiro, S., 72
 Pérez-Campuzano, V., 55
 Pérez-Carreras, M., 100
 Pérez del Pulgar, S., 73
 Pérez-del-Pulgar, S., 58
 Pérez, F., 105
 Pérez Fernández, R., 40, 41, 110
 Pérez-Girbes, A., 94
 Pérez-Guasch, M., 98
 Pérez-Guasch, M., 12
 Pérez Hernández, F., 66, 84
 Pérez-Hernández, F., 74
 Pérez Hernández, F.A., 70
 Pérez Hernández, F.J., 63
 Pérez, M., 1
 Pérez Medrano, I.M., 72
 Pérez, M.J., 69
 Pérez Pérez, C., 81
 Pérez-Pérez, V., 62, 85
 Pérez Rojas, J., 116
 Pérez-Rojas, J., 94
 Pérez-Valderas, M.D., 71
 Pérez-Valdés, Z., 10, 55
 Pericàs, J.M., 94, 95, 102
 Perramón, M., 12
 Perugorria, M.J., 34
 Petrov, P., 88
 Picchio, C.A., 65
 Picón Marín, C., 81
 Pillado Pérez, B., 13
 Pinazo-Bandera, J., 54
 Pino Bellido, P. del, 81, 108
 Pintó, X., 4
 Pinyol, R., 32
 Piñar, A., 92
 Piqueras, B., 39
 Piscaglia, F., 30
 Pla, A., 38
 Plaza, D., 27
 Poca, M., 21
 Pocurull, A., 64
 Polak, W.G., 113
 Pomares Más, M.T., 73
 Ponce Buj, B., 75
 Pons de Ves, J., 54
 Pons, M., 35, 94, 95, 102
 Porras, D., 7, 88, 99
 Porta-Pardo, E., 27
 Pose, E., 1, 12, 98
 Pose Méndez, E., 88
 Pou, D., 80
 Poza Cordón, J., 53
 Poza, J., 103
 Pozo-Maroto, E. del, 90
 Prado, V., 12
 Praena-Fernández, J.M., 33
 Precioso, M., 76
 Prieto-Elordui, J., 90
 Prieto, J., 3
 Prieto, M., 70, 114
 Primignani, M., 18, 28, 30
 Princic, E., 68
 Prió, A., 102
 Priò, A., 94
 Procopet, B., 18, 28
 Puchades Gimeno, F., 82, 85
 Puchades, L., 70, 101, 114
 Puente, A., 28
 Puente, Á., 7
 Puente López, P., 13
 Puente Sánchez, Á., 48
 Puerto, M., 115
 Puglia, V., 94
 Puigvehí, M., 32, 37, 67, 69, 84
 Pumares Pérez, J., 49
 Qin, S., 36
 Quer Boniquet, J.C., 75
 Quer, J., 57
 Quiles Anón, F., 75
 Quintero-Bernabeu, J., 24

- Quiñones Castro, R., 40, 41, 67, 79, 110
 Quiñones, I., 56
 Rabiee, A., 48
 Rada-Llano, P., 36
 Rada, P., 53
 Radu, P., 37
 Raga, A., 77, 100
 Rajoriya, N., 22
 Ramírez de Arellano, E., 81
 Ramírez, G., 27
 Ramis Estelrich, M.D., 54
 Ramji, A., 66, 68, 84
 Rammohan, A., 113
 Ramón Ayuso, J., 39
 Ramos López, L., 63
 Ramos Merino, L., 6
 Ramos, N., 70
 Rando, A., 57, 59, 80
 Rando-Segura, A., 61, 65, 72, 73, 82
 Ranieri, R., 66, 70, 84
 Rapado-Castro, M., 71
 Rasines, L., 92, 96
 Ratia, M.J., 99
 Ratziu, V., 103, 105
 Raurell, I., 44
 Rautou, P.E., 22
 Raymenants, K., 22
 Rayón Moreno, L., 87
 Redondo Cerezo, E., 115, 117
 Reeves, H.L., 17
 Rega, D., 46
 Reiberger T., 28, 30
 Reichenbach, V., 12
 Reig, A., 111
 Reig, M., 33, 38, 39
 Reig Monzón, M., 17, 40
 Remón, P., 92
 Rendón, P., 39
 Reverter, E., 12
 Rey, E., 90
 Reyes López, A., 50
 Reyes-Urueña, J., 63
 Rialdi, A., 32
 Rimola, J., 38, 39
 Rincón, A., 14
 Rincón, D., 71, 115
 Rincón, M., 7
 Rincón, Ó., 77
 Rinella, M., 103, 105
 Río, Á. del, 27
 Río, Á. del, 32
 Río-Moreno, M. del, 25, 33
 Río-Moreno, M. del, 34
 Ríos, M.P., 46
 Rivas Rivas, C., 96
 Riveiro-Barciela, M., 26
 Riveiro-Barciela, M., 8, 11, 14, 24, 31, 57, 59, 60, 61, 65, 70, 72, 73, 80, 82
 Rivera-Esteban, J., 94, 95, 102
 Rivero, M., 96
 Rizzo Rodríguez, A., 108
 Roade, L., 14, 24, 73, 80
 Roberts, L.R., 37
 Robles-Díaz, M., 10, 52, 54
 Roch Ventura, M.Á., 75
 Rodrigues, P.M., 34
 Rodrigues, S., 18
 Rodríguez-Candelaria, E., 74
 Rodríguez-Castellano, A., 75
 Rodríguez-Cuellar, E., 100
 Rodríguez de Santiago, E., 6
 Rodríguez Díaz, J.C., 73
 Rodríguez Duque, J.C., 96
 Rodríguez-Esparragón, F., 52
 Rodríguez-Frías, F., 14, 24, 57, 58, 59, 60, 61, 65, 72, 73, 80, 82
 Rodríguez-Galloway, D., 74
 Rodríguez Gandía, M.Á., 48
 Rodríguez, H., 7
 Rodríguez, M., 2, 6, 13, 16, 18, 38, 41, 70, 91, 111
 Rodríguez Martín, L., 40, 41, 79, 110
 Rodríguez Otero, M.J., 72
 Rodríguez-Perálvarez, M., 25, 29, 34
 Rodríguez-Pérez, M.Á., 74
 Rodríguez Soler, M., 73
 Rodríguez Tajés, S., 6
 Rodríguez-Tajes, S., 24, 58, 63, 64, 65, 66, 68, 84
 Roenn, N. von, 105
 Roget, M., 11, 70
 Roig, F.J., 90
 Rojas, Á., 23
 Rojas Álvarez-Ossorio, Á., 28, 107
 Rojo Lázaro, D., 48, 115
 Romaguera, D., 4
 Román-Sagüillo, S., 88, 99
 Romero Cristóbal, M., 115
 Romero Gómez, M., 6, 28
 Romero-Gómez, M., 18, 23, 51, 92, 93, 105, 107
 Romero-Gutiérrez, M., 39
 Romero, J., 67, 69
 Romero, M., 14, 59, 76, 96, 103
 Romero Portales, M., 13
 Roncero, C., 77
 Rosa Sarrías, M., 27
 Rosa, T. de la, 74
 Rosati, S., 70
 Ros, E., 4
 Ros-Fargas, O., 55
 Roulot, D., 98
 Royo, L., 27
 Royo, F., 3
 Royo, L., 32
 Rubio, A.B., 98
 Rubio, Ana-B., 1
 Rudler, M., 18
 Rueda, J., 96
 Rueda, M., 87
 Ruiz-Antorán, B., 14
 Ruiz-Cabello, F., 52
 Ruiz de Gauna, M., 34
 Ruíz, E., 11
 Ruíz, G., 103
 Ruíz, L., 64
 Ruíz Moreno, M., 91
 Ruiz-Ortega, L., 72, 94, 102
 Ruiz-Ramírez, P., 77, 100
 Russo, F.P., 113
 Ryan, P., 66, 77, 79, 84
 Sábado, C., 27
 Sáenz de Miera Olivera, I., 75
 Sáenz de Urturi, D., 34
 Sáez-Rodríguez, J., 27
 Sáiz Chumillas, R.M., 67
 Sala, M., 27
 Salas-Salvadó, J., 4
 Salcedo-Allende, M.T., 8, 31, 95
 Salcedo Casabán, R., 75
 Salcedo, M., 115, 116
 Salcedo, M.T., 94, 102
 Saludes, V., 63
 Salvador, F., 80
 Sanabria Cabrera, J., 52, 54
 Sanabria-Cabrera, J., 10
 Sánchez, A., 76
 Sánchez-Calle, M.M., 105
 Sánchez-Campos, S., 7, 88, 99
 Sánchez Delgado, J., 50
 Sánchez-Frias, M.E., 25, 33, 34
 Sánchez-Fueyo, A., 11
 Sánchez Iturri, M.J., 51, 55, 107
 Sánchez-Janariz, H., 74
 Sánchez Martínez, A., 29
 Sánchez, M.B., 43
 Sánchez-Pacheco, A., 59
 Sánchez Ramos, E., 85
 Sánchez-Torrijos, Y., 105
 Sánchez-Vega, N., 77
 Sancho Bru, P., 88
 Sancho-Bru, P., 19
 San-Cristóbal, R., 4
 Sanduzzi-Zamparelli, M., 17, 38, 40
 Sangro, B., 36, 78
 Santana, T., 74
 Santana-Verano, M., 52
 Santos, A., 14
 Santos-Laso, Á., 92
 Sanyal, A.J., 103, 105
 Sanz-de Villalobos, E., 21, 61
 Sanz Herrero, F., 82, 85
 Sanz Paris, A., 43, 47
 Sapena Masip, V., 16, 40
 Sapena, V., 33, 38
 Sarasqueta Eizaguirre, C., 51
 Sarrías, M.R., 43
 Sassetelli, R., 18
 Sastre, L., 11
 Sastre Oliver, L., 54
 Sauleda, S., 14
 Scheiner, B., 30
 Schepis, F., 28
 Schmelzle, M., 37
 Schwartz Jr, S., 44
 Segovia-Zafra, A., 55
 Selfridge, M., 84
 Semmler, G., 28
 Sendino, O., 116
 Sendra, C., 113
 Sendra Soler, M.A., 75
 Senzolo, M., 18, 30
 Serna Ramos, A.M. La, 74
 Serra-Burriel, M., 28, 98
 Serra, M.Á., 70, 94, 101
 Serra-Majem, L.L., 4
 Serrano, M.J., 55
 Serrano Pinoll, T., 116
 Serrano, T., 29
 Serre, N., 80
 Serres, X., 35
 Shah, N., 18, 20
 Shukla, A., 22
 Sia, D., 32, 37
 Sicras-Mainar, A., 87
 Sierra, O., 99
 Siljeström Berenguer, C., 13
 Silva Andrade, F. da, 44
 Silva-Junior, G., 18
 Silva Ruiz, M.P., 113
 Simon-Coma, M., 27
 Simón Marco, M.Á., 6
 Smets, L., 22
 Soares, J.R.M., 72
 Solà, E., 69
 Solé, G., 50
 Solé Martí, C., 50
 Solís-Muñoz, P., 18, 20
 Soluyanova, P., 88
 Sopena, S., 24
 Soria, A., 26
 Soriano, A., 67
 Soriano Benet, M.J., 75
 Soriano Pastor, G., 28
 Soto, A., 92
 Sousa, J.M., 113
 Souto Rodríguez, R., 72
 Soy, G., 64
 Spigarelli de Rábago, I.M., 53
 Spigarelli, I., 103
 Stanciu, C., 30
 Stark, L., 53
 Stefanescu, H., 28, 30
 Stephens, C., 52, 54
 Suárez-Artacho, G., 36
 Suárez, C., 103
 Suárez Cabredo, C.G., 53
 Suárez-Darias, R., 74
 Suárez, J.F., 105
 Suárez-Noya, Á., 16
 Suárez-Rodríguez, G., 74
 Tabernero, D., 14, 57, 59, 60, 73
 Tamayo-Angorrilla, M., 36
 Tantau, M., 18
 Tejedor-Tejada, J., 4, 118
 Téllez, É., 43
 Téllez, L., 7, 22, 28, 30
 Téllez Villajos, L., 48
 Ten-Esteve, A., 94
 Teresa Salcedo, M., 35
 Tessema, Y.G., 58
 Testoni, B., 58
 Teti, E., 66, 68, 70, 84
 Thabut, D., 18
 Thiele, M., 98
 Thung, S., 37
 Tinahones, F.J., 4
 Torralba, M., 21, 61
 Torras, J., 21

- Torrens, L., 32
 Torrens, M., 35
 Torres, F., 9, 38
 Torres, G., 35
 Torres-Martín, M., 32, 37
 Tosca, J., 46, 91
 Tosetti, G., 28
 Trauner, M., 111
 Trebicka, J., 18, 28
 Treviño, B., 80
 Tripathi, D., 9, 22
 Trojan, J., 37
 Tugores, A., 52, 56
 Turco, L., 28
 Tur, J.A., 4
 Turnes, J., 87
 Turnes Vázquez, J., 6, 72
 Turón, F., 22
 Turoy, F., 55
- Ufano, R., 105
 Unidad de trasplante
 hepático Hospital Ramón
 y Cajal, 115
 Urios, A., 46
 Urioste-Fondo, A., 99
 Urquijo Ponce, J.J., 82, 85
 Urreta Barallobre, I., 55,
 107
- Vaamonde, M., 55, 107
 Vacas, E., 77
- Valdés Delgado, T., 108
 Valdés Vázquez, E., 79
 VALDIG, 22
 Valencia, A., 27
 Valencia, J., 68
 Valero Coppin, O., 50
 Valla, D., 30
 Valladolid León, J.M., 108
 Vallejo Senra, N., 93, 95,
 100, 104, 106
 Vallverdú, J., 19
 Valtueña Santamaría, J.,
 108
 Valverde, Á.M., 53
 Vanrell Garau, M., 54
 Vanstraelen, K., 66, 68, 70,
 84
 Vanwollegem, T., 28
 Vaquero Ayala, L.M., 110
 Vaquero, J., 3, 17
 Varela-González, A.A., 76
 Varela, M., 2, 16, 38, 91,
 111
 Varela-Rey, M., 7
 Vargas-Accarino, E., 14, 35
 Vargas, E., 80
 Vargas Laguna, M., 75
 Vargas, V., 94, 95, 102,
 110
 Vascónez, C., 97
 Vázquez, C., 4
 Vega Sáenz, J.L., 109
- Velasquez Orozco, F., 72
 Ventura-Cots, M., 18
 Vera, M.I., 96
 Vergara Gómez, M., 50
 Verhelst, X., 22
 Verslype, C., 35, 37
 Vicente, L., 99
 Vidal, J., 4
 Vidal, S., 21
 Vida Pérez, L., 50
 Vila, A., 77
 Vila, M., 57, 59
 Vilana, R., 38
 Vilanova Serra, M., 75
 Vilaseca, M., 45
 Villagrasa, A., 18
 Villanueva, A., 37
 Villanueva, C., 9, 18, 21,
 28
 Villanueva-Paz, M., 54
 Villarejo, A., 94, 102
 Villares, P., 4
 Villota Rivas, M., 79
 Vincent López, D., 53
 Vinuesa Campo, R., 67
 Viñas, O., 11
 Violi, F., 30
 Vioque, J., 4
 Viu, A., 67, 69, 84
 Vives Moreno, J., 50
 Vizcarra, P., 55
 Vogel, A., 37
- Vuille-Lessard, E., 28
- Wai-Sun Wong, V., 98
 Wörnberg, J., 4
 Wedemeyer, H., 66, 84
 Wei, M., 44
 Willoughby, C.E., 32
 Wong, A., 68, 70, 84
- Yau, T., 36
 Ye, H., 17
 Yong, W.P., 36
 Young, M., 68
 Younossi, Z., 105
 Younossi, Z.Y., 103
 Yubero Fernández, A., 18
- Zamora, J., 26
 Zamora García, E., 101
 Zamora, J., 30
 Zamora Olaya, J., 29
 Zapata Morcillo, E., 51, 55,
 107
 Zapater López, R., 48
 Zapatero, A., 69
 Zapater, P., 13, 41, 44
 Zeo-Sánchez, D.E. di, 54
 Zheng, K., 17
 Zhou, H., 103, 105
 Zipprich, A., 18, 28
 Zoulim, F., 58

