



## 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 42, Especial Congreso 1, Febrero 2019**

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019



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/gastroenterología](http://www.elsevier.es/gastroenterología)  
ISSN: 0210-5705

# GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO,  
DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA,  
Y DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

## Editor Gastroenterología

Francesc Balaguer  
Hospital Clinic de Barcelona. Barcelona (Spain)

## Editor Hepatología

María Carlota Londoño  
Hospital Clinic de Barcelona. Barcelona (Spain)

## Editor Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Pilar Nos  
Hospital Universitari i Politècnic. La Fe.  
Valencia (Spain)

## Comité editorial

A. Albillas (Madrid)  
R. Andrade (Málaga)  
M. Andreu (Barcelona)  
M. Barreiro (Santiago)  
L. Bujanda (San Sebastián)  
F. Bolado (Pamplona)  
F. Carballo (Guadalajara)  
F. Carrilho (Sao Paulo)  
H. Cohen (Uruguay)  
M. Esteve (Terrassa)  
X. Forns (Barcelona)  
P. Ginès (Barcelona)  
J. Guardia (Barcelona)  
P. Jara (Madrid)  
F. Pons (Santander)  
E. Quíntero (Tenerife)  
J.G. Abraldes (Canadá)  
D. Balderrama (Argentina)  
R. Bañares (Madrid)  
R. Bataller (EE.UU.)  
M. Berenguer (Valencia)  
J. Bruix (Barcelona)  
M. Butí (Barcelona)  
J.L. Calleja (Madrid)

X. Calvet (Sabadell)  
F. Casafont (Santander)  
J. Castellote (Barcelona)  
A. Castells (Barcelona)  
M. Chaparro (Madrid)  
J. Clària (Barcelona)  
A. Cosme (San Sebastián)  
J. Crespo (Cantabria)  
J. Cubiella (Orense)  
V. Cuervas-Mon (Madrid)  
T. de Artaza (Toledo)  
M. de la Mata (Córdoba)  
E. de Madaria (Alicante)  
M. Diago (Valencia)  
E. Doménech (Badalona)  
E. Domínguez (Santiago de Compostela)  
J.I. Esteban (Barcelona)  
F. Fernández-Bañares (Terrassa)  
J. Fernández-Castroagudín (Santiago de Compostela)  
J.C. Fernández-Checa (Barcelona)  
A. Forner (Barcelona)  
J. Fuentes (Zaragoza)  
J.C. García-Pagán (Barcelona)  
J. García-Samaniego (Madrid)  
V. García-Sánchez (Sevilla)  
J.P. Gisbert (Madrid)  
F. Gomollón (Zaragoza)  
B. González (Barcelona)  
J. Gornals (Hospitalet de Llobregat)  
C. Guarner (Barcelona)  
F. Guarner (Barcelona)  
M. Hernández-Guerra (Tenerife)  
J. Hinojosa (Sagunto)  
W. Jiménez (Barcelona)  
R. Jover (Alicante)  
A. Lanas (Zaragoza)  
S. Lens (Barcelona)

J. Llach (Barcelona)  
J.M. Llovet (Barcelona)  
A. López-Sanromán (Madrid)  
V. Lorenzo Zuñiga (Badalona)  
A.J. Lucendo (Ciudad Real)  
J.C. Marín (Madrid)  
C. Martín de Argila (Madrid)  
F. Mearin (Barcelona)  
M. Mínguez (Valencia)  
J. Molina-Infante (Cáceres)  
M. Montoro (Huesca)  
L. Moreira (Barcelona)  
M. Navasa (Barcelona)  
J. Panés (Barcelona)  
A. Parés (Barcelona)  
M. Pellisé (Barcelona)  
Á. Pérez-Aisa (Marbella)  
J.A. Pons Miñano (Murcia)  
M. Prieto (Valencia)  
E. Ricart (Barcelona)  
F. Rodríguez Moranta (Hospitalet de Llobregat)  
M. Romero (Sevilla)  
B. Sangro (Navarra)  
J.J. Sebastián (Zaragoza)  
O. Sendio (Barcelona)  
J. Serra (Barcelona)  
A. Soriano (Hospitalet de Llobregat)  
G. Soriano (Barcelona)  
E. Targarona (Barcelona)  
J. Turnes (Pontevedra)  
E. Vaquero (Barcelona)  
M. Varela (Oviedo)  
V. Vargas (Barcelona)  
E. Vázquez-Sequeiros (Madrid)  
M. Vergara (Sabadell)  
J.J. Vila (Pamplona)  
C. Villanueva (Barcelona)  
A.Z. Gimeno-García (Tenerife)



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.<sup>o</sup>  
Tel.: 932 000 711 - 08029 Barcelona

Zurbano, 76 4<sup>o</sup> izda.  
Tel.: 914 021 212 - 28010 Madrid

Publicación mensual con 10 números al año (bimestral los meses de junio-julio y agosto-septiembre).



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA  
DE GASTROENTEROLOGÍA

ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO

EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

© 2019 Elsevier España, S.L.U.  
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa

al uso parcial o total de las páginas de GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Asociación Española para el Estudio del Hígado ni la Asociación Española de Gastroenterología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritas en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

## Tarifa de suscripción anual IVA incluido

Profesionales: 216,18 €

Instituciones: 547,30 €

Precios válidos sólo para España

## Suscripciones y atención al cliente:

Elsevier España, S.L.U.

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.<sup>o</sup> - 08029 Barcelona

## Teléfono: 93 241 59 60

Correo electrónico: [suscripciones@elsevier.com](mailto:suscripciones@elsevier.com)

**Protección de datos:** Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional.

Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España

Depósito legal: B.9747-78. ISSN: 0210-5705

Papel ecológico libre de cloro.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

## JUNTA DIRECTIVA DE LA AEEH

*Presidenta:* Dra. María Buti Ferret  
*Vicepresidente:* Dr. Raúl Andrade Bellido  
*Secretario científico:* Dr. Juan Carlos García-Pagán  
*Vicesecretario:* Dr. Juan Turnes Vázquez  
*Tesorero:* Dr. Germán Soriano Pastor  
*Vocales:* Dra. Carmen Álvarez Navascués  
Dr. Javier Ampuero Herrojo  
Dr. Rubén Francés Guarinos  
Dra. Elba Llop Herrera  
Dra. Àngels Vilella Martorell

## COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH

Dra. María Trapero Marugán  
Dra. Beatriz Mínguez Rosique  
Dra. Elena Gómez Domínguez  
Dra. María Teresa Arias Loste  
Dr. José Antonio Carrión Rodríguez  
Dr. Jordi Gracia Sancho

# GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

## SUMARIO

Volumen 42, Especial Congreso 1, Febrero 2019

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

#### COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

##### Comunicaciones orales

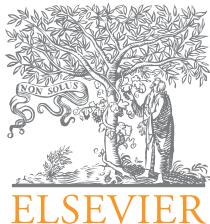
Sesión oral n.º 1	1
Sesión oral n.º 2	5
Sesión oral n.º 3	10
Sesión oral n.º 4	15
Sesión oral n.º 5	22
Sesión oral n.º 6	26

##### Pósteres

Básica	30
Carcinoma hepatocelular	40
Complicaciones de la cirrosis	54
Enfermedad hepática por depósito de grasa	68
Enfermedades colestásicas	81
Hepatitis víricas	84
Miscelánea	105
Trasplante hepático	112

##### Índice de autores

119



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

#### Sesión oral n.º 1

Moderadores: Enric Reverter y Rita García

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

M.R. Brunetto<sup>1</sup>, I. Carey<sup>2</sup>, B. Maasoumy<sup>3</sup>, C. Marcos-Fosch<sup>4</sup>, G. van Halewijn<sup>5</sup>, G.P. Caviglia<sup>6</sup>, A. Loglio<sup>7</sup>, D. Cavallone<sup>1</sup>, C. Scholtes<sup>8</sup>, A. Smedile<sup>6</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>4</sup>, F. van Bömmel<sup>9</sup>, A.A. van der Eijk<sup>5</sup>, F. Zoulim<sup>8</sup>, T. Berg<sup>9</sup>, M. Cornberg<sup>3</sup>, P. Lampertico<sup>7</sup>, K. Agarwal<sup>2</sup> y M. Buti<sup>4</sup>

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

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

<sup>4</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>5</sup>Departamento de Viroscience, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Holanda. <sup>6</sup>Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Turín, Turín, Italia. <sup>7</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Fondazione IRCCS CA' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Universidad degli Studi di Milano, Milán, Italia. <sup>8</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Francia. <sup>9</sup>Sección de Hepatología, Departamento de Gastroenterología y Reumatología, Hospital Universitario Leipzig, Leipzig, Alemania.

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

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

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

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

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

F.J. Caballero<sup>1,2</sup>, I. Rivilla<sup>1</sup>, E. Herráez<sup>3</sup>, Á. Santos-Laso<sup>2</sup>, L. Izquierdo-Sánchez<sup>2</sup>, P.Y. Lee-Law<sup>2</sup>, P.M. Rodrigues<sup>2</sup>, S. Gradilone<sup>4</sup>, M. Esteller<sup>5</sup>, L. Bujanda<sup>2,6</sup>, J.J.G. Marín<sup>3</sup>, F.P. Cossío<sup>1,7</sup> and J.M. Banales<sup>2,6,7</sup>

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

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

**Methods:** Eleven synthetic HDAC6i-UDCA#1-11 conjugates were designed, analyzed in silico, synthesized and tested for their inhibitory activity on HDAC6 and nuclear HDACs. The best five candidates were subjected to enzymatic IC<sub>50</sub> determination on HDAC6 and HDAC1. PCK rats were orally administered 15 mg/kg day of HDAC6i-UDCA#1 for 5 months. After sacrifice, serum, bile, liver and kidney were collected and analyzed. The molecular mechanisms of HDAC6i-UDCA#1 were investigated in PLD cholangiocytes.

**Results:** 4 of the 11 designed HDAC6i-UDCA conjugates presented highly selective HDAC6 inhibitory activity, with HDAC6i-UDCA#1 emerging as the most promising molecule. In silico experiments predicted an active contribution of UDCA to the HDAC6 inhibitory activity of HDAC6i-UDCA#1, which was confirmed by IC<sub>50</sub> determination. HDAC6i-UDCA#1 treatment significantly reduced liver and kidney weights, respective tissue to body weight ratios and liver cystogenesis. In parallel, increased serum levels of albumin and reduced serum levels of urea were found in treated PCK rats. Administration of HDAC6i-UDCA#1 increased the liver and kidney alpha-tubulin acetylation, a HDAC6 target, and restored the related primary cilium length in cystic cholangiocytes. UDCA-HDAC6i#1 treatment also resulted in increased UDCA concentration in liver, bile, peripheral and portal blood. In vitro, HDAC6i-UDCA#1 inhibited the 2- and 3-dimensional growth of cystic cholangiocytes and decreased ERK1/2 phosphorylation, in a greater extent than its forming components [i.e. UDCA and 4-(aminomethyl)-N-hydroxybenzamide HCl], alone or in combination. HDAC6i-UDCA#1 was transported into cells through NTCP, OCT1 and OCT3 transporters.

**Conclusions:** HDAC6i-UDCA#1 inhibited hepatorenal cystogenesis in an animal model of PLD and displayed greater antiproliferative effects on PLD cholangiocytes than UDCA alone, while retaining the UDCA hepatotrophic characteristics. In addition to the HDAC6 inhibitory capacity, increased UDCA concentrations in treated animals, suggest a release of UDCA upon metabolism of HDAC6i-UDCA#1, minimizing potential toxicity of metabolites and highlighting the relevance of this promising dual therapy for the treatment of PLDs.

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

I. Andaluz<sup>1</sup>, M. Abadía<sup>1</sup>, D. Ponce<sup>2</sup>, M.L. Montes<sup>3</sup>, T. Hernández<sup>2</sup>, C. Froilán<sup>1</sup>, M. Romero<sup>1</sup>, A. García<sup>1</sup>, J. Poza<sup>1</sup>, J. Novo<sup>2</sup>, L. Fernández<sup>2</sup>, P. Castillo<sup>1</sup>, J. García-Samaniego<sup>1,4</sup>, J.C. Erdozaín<sup>1</sup>, P. Mora<sup>1</sup> y A. Olveira<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

**Introducción:** La obesidad es un factor de riesgo para la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). Sin embargo, los pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 30 Kg/m<sup>2</sup> y EHGNA no siempre desarrollan fibrosis avanzada (FibA) ya que parece que la distribución de la grasa corporal predice el riesgo de FibA en pacientes con EHGNA.

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

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

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

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

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

C. Perelló<sup>1</sup>, E. Llop<sup>1</sup>, I. Fernández<sup>2</sup>, A. Matilla<sup>3</sup>, F. Gea<sup>4</sup>, J. García Samaniego<sup>5</sup>, A. Martín<sup>2</sup>, A. García-Sánchez<sup>5</sup>, R. Bañares<sup>3</sup>, A. Albillas<sup>4</sup> y J.L. Calleja<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, CIBERehd, Madrid.

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

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

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

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

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

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

L. Hierro Llanillo<sup>1</sup>, M.D. Lledín Barbancho<sup>1</sup>, M.J. Gaspar Blázquez<sup>2</sup>, M.J. Ariza Astolfi<sup>3</sup>, C. Solís<sup>4</sup>, S. Rodríguez Novoa<sup>4</sup>, A. Miren Andrés<sup>5</sup>, L. Guerra Pastrián<sup>6</sup>, N.B. García Ruiz<sup>1</sup>, G. Muñoz Bartolo<sup>1</sup>, L. Fernández Tomé<sup>1</sup>, M.C. Díaz Fernández<sup>1</sup> y P. Jara Vega<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología Infantil y Trasplante; <sup>2</sup>Laboratorio de Análisis Clínicos; <sup>3</sup>Departamento de Cirugía Infantil;

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

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

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

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

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

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

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

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

A. Reig<sup>1</sup>, L.P. Llovet<sup>2</sup>, M. Romero-Gómez<sup>3</sup>, A. Albilllos<sup>4</sup>, F. Sáez-Royuela<sup>5</sup>, E. Fábregas<sup>6</sup>, J. Salmerón<sup>7</sup>, A. Gallego<sup>8</sup>, D. Horta<sup>9</sup>, J.A. Carrón<sup>10</sup>, R. Andrade<sup>11</sup>, M. Sala<sup>12</sup>, A. Castaño<sup>13</sup>, E. Gómez-Domínguez<sup>14</sup>, I. Conde<sup>15</sup>, M. Hernández-Conde<sup>16</sup>, N. Chahri<sup>17</sup>, P. Estévez<sup>18</sup>, M. Diago<sup>19</sup>, J.M. González<sup>20</sup>, ColHai Registro Español de Enfermedades Colestásicas y Autoinmunes Hepáticas<sup>21</sup> y A. Parés<sup>2</sup>

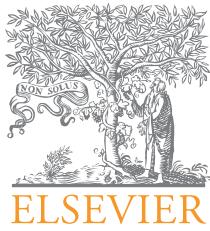
<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla. <sup>4</sup>Hospital Ramón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

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

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

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

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



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

#### Sesión oral n.º 2

Moderadores: María Teresa Arias y Gonzalo Crespo

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

J. Ampuero<sup>1,2,3,4</sup>, R. Aller<sup>5</sup>, R. Gallego-Durán<sup>2,3</sup>, J.L. Calleja<sup>3,6</sup>, J. Boursier<sup>7</sup>, S. Petta<sup>8</sup>, S. Benlloch<sup>9</sup>, J. Crespo<sup>3,10</sup>, Z. Ming-Hua<sup>11</sup>, J. Gómez-Camarero<sup>12</sup>, S. Agustín<sup>3,13</sup>, D. Escudero<sup>14</sup>, A. Albillos<sup>3,15</sup>, M. Diago<sup>16</sup>, O. Lo Iacono<sup>17</sup>, J. Caballería<sup>3,18</sup>, J. Turnes<sup>19</sup>, R. Francés<sup>3,20</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla. <sup>3</sup>CIBERehd. <sup>4</sup>Universidad de Sevilla.

<sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>6</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Angers, Francia. <sup>8</sup>Universidad de Palermo, Italia. <sup>9</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>10</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Wenzhou, China. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Burgos. <sup>13</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

<sup>14</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>15</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>16</sup>Hospital General Universitario de Valencia. <sup>17</sup>Hospital Universitario del Tajo, Madrid. <sup>18</sup>Hospital Universitario Clínic, Barcelona. <sup>19</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. <sup>20</sup>Hospital General Universitario de Alicante.

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

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

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

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

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

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

D.I. Sánchez<sup>1</sup>, B. González-Fernández<sup>1</sup>, I. Crespo<sup>1</sup>, B. San-Miguel<sup>1</sup>, J.J. Ortiz de Urbina<sup>2</sup>, J. González-Gallego<sup>1</sup> y M.J. Tuñón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CIBEREHD, Instituto de Biomedicina, Universidad de León.

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León.

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

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

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

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

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

A. Forner<sup>1,3</sup>, A. Darnell<sup>2</sup>, C. Caparroz<sup>2</sup>, J. Rimola<sup>2</sup>, Á. García-Criado<sup>2</sup>, E. Belmonte<sup>2</sup>, M. Reig<sup>1,3</sup>, C. Ayuso<sup>2,3</sup> y J. Bruix<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Hepatología; <sup>2</sup>Unidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Radiología, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>CIBERehd.

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

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

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

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

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

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

D. Angrisani<sup>1</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1</sup>, B. Procopet<sup>2</sup>, Á. Giraldez<sup>3</sup>, L. Amitrano<sup>4</sup>, C. Villanueva<sup>5</sup>, D. Thabut<sup>6</sup>, L. Ibáñez<sup>7</sup>, G. Silva-Junior<sup>1</sup>, A. Albillos<sup>8</sup>, J. Genescà<sup>9</sup>, C. Bureau<sup>10</sup>, J. Trebicka<sup>11</sup>, E. Llop<sup>12</sup>, W. Laleman<sup>13</sup>, J.M. Palazón<sup>14</sup>, J. Castellote<sup>15</sup>, S. Rodrigues<sup>16</sup>, L.L. Gluudi<sup>17</sup>, C. Noronha Ferreira<sup>18</sup>, N. Cañete<sup>19</sup>, M. Rodríguez<sup>20</sup>, A. Ferlitsch<sup>21</sup>, J.L. Mundi<sup>22</sup>, H. Gronbaek<sup>23</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>24</sup>, R. Sassatelli<sup>25</sup>, A. Dell'Era<sup>26</sup>, M. Senzolo<sup>27</sup>, J.G. Abraldes<sup>28</sup>, M. Romero<sup>29</sup>, A. Zipprich<sup>30</sup>, M. Casas<sup>31</sup>, H. Masnou<sup>32</sup>, M. Primignani<sup>33</sup>, G. Casanovas<sup>34</sup>, F. Torres<sup>34</sup>, A. Krag<sup>35</sup>, F. Turón<sup>1</sup>, A. Baiges<sup>1</sup>, M. Magaz<sup>1</sup>, J. Ferrusquía<sup>1</sup>, J. Bosch<sup>1</sup>, A. Monescillo<sup>36</sup> y J.C. García-Pagán<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

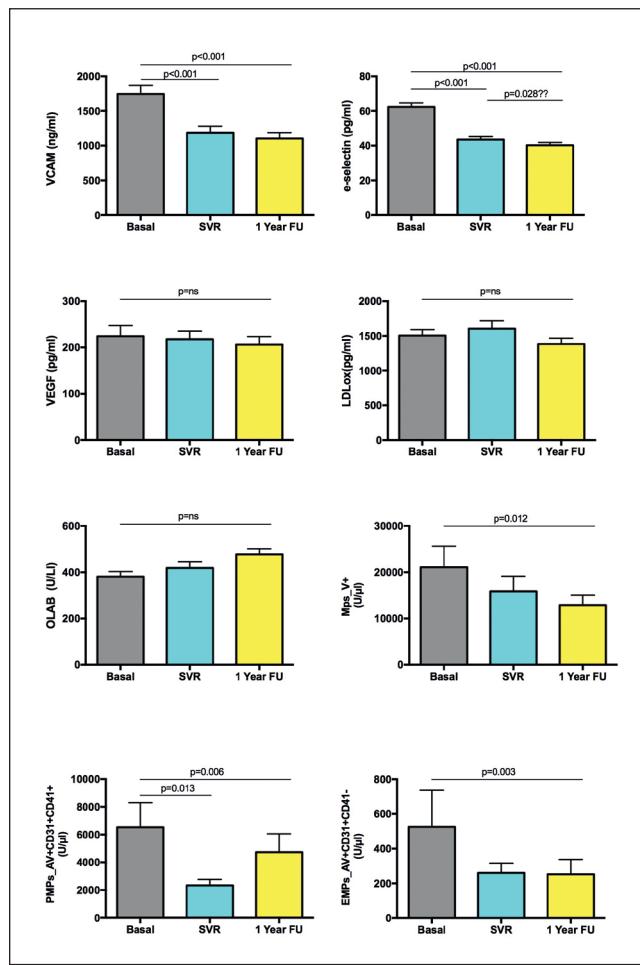
## DISMINUCIÓN DE MICROPARTÍCULAS APOPTÓTICAS EN PACIENTES CON VIRUS C TRATADOS CON AAD Y SU IMPACTO SOBRE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL. ESTUDIO HEPCAR

R. Muñoz Hernández<sup>1,2</sup>, J. Ampuero Herrojo<sup>1,2,3</sup>, R. Millán Domínguez<sup>1</sup>, H.C. Macher Manzano<sup>4</sup>, Y. Sánchez Torrijos<sup>1,3</sup>, M.Á. Rojas Álvarez-Ossorio<sup>1,2</sup>, A. Gil Gómez<sup>1,2</sup>, R. Gallego Durán<sup>1</sup>, S. Gato Zambrano<sup>1</sup>, D. Maya-Miles<sup>1</sup>, R. Montero Vallejo<sup>1</sup> y M. Romero Gómez<sup>1,2,3</sup>

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

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

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



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

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

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

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

S. Guiral Foz<sup>1</sup>, D. San Segundo Arribas<sup>1,2</sup>, A. Cuadrado Lavín<sup>2,3,4</sup>, F. Casafont Morencos<sup>2,3,4</sup>, J.I. Fortea Ormaechea<sup>2,3,4</sup>, M. López Hoyos<sup>1,2</sup>, J. Crespo García<sup>2,3,4</sup> y E. Fábrega García<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Inmunología; <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander.

<sup>4</sup>CiberEHD ISCIII. GVC16/EHD/4.

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

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

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

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

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

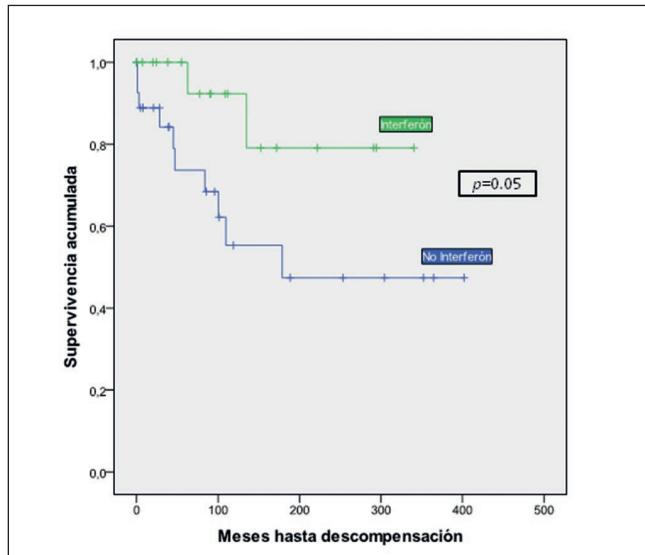
## INFLUENCIA DE LA VIREMIA Y DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN EN EL DESARROLLO DE EVENTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON HEPATITIS DELTA CRÓNICA

A. Palom<sup>1</sup>, A. Gómez-Otomuro<sup>2</sup>, S. Sopena<sup>3</sup>, L. González-Díeguez<sup>2</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>1,4</sup>, C.A. Navascués<sup>2</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>3,4</sup>, R. Esteban<sup>1,4</sup>, M. Rodríguez<sup>2</sup> y M. Buti<sup>1,4</sup>

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

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

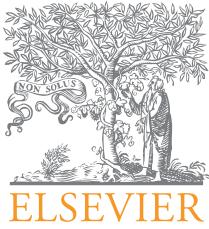
**Introducción:** La hepatitis crónica delta (HCD) es la hepatitis viral crónica más grave. En general, el VHD acelera la progresión de



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

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

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



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

#### Sesión oral n.º 3

Moderadores: Àngels Vilella y Salvador Benlloch

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

M.S. Zamparelli<sup>1</sup>, M. Iavarone<sup>2</sup>, F. Invernizzi<sup>2</sup>, C. Czuderna<sup>3</sup>, S. Bhoori<sup>4</sup>, G. Amaddeo<sup>5</sup>, M.A. Manini<sup>6</sup>, M. Fraile López<sup>7</sup>, M. Anders<sup>8</sup>, M. Pinter<sup>9</sup>, M.J. Blanco Rodríguez<sup>10</sup>, M. Romero Cristóbal<sup>11</sup>, G. Aballay Soteras<sup>12</sup>, F. Pinero<sup>13</sup>, G.E. Villadsen<sup>14</sup>, G. Crespo<sup>15</sup>, V. Mazzaferrro<sup>16</sup>, H. Regnault<sup>5</sup>, M. de Giorgio<sup>6</sup>, M.L. González-Diéguez<sup>7</sup>, M.F. Donato<sup>2</sup>, M. Varela<sup>7</sup>, M.A. Wörns<sup>3</sup>, P. Lampertico<sup>2</sup>, J. Bruix<sup>1</sup> y M. Reig<sup>1</sup>

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

<sup>3</sup>A.M. & A. Migliavacca Center for Liver Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda Maggiore Hospital, Milán, Italia.

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine I, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Alemania. <sup>5</sup>G.I.

<sup>6</sup>Surgery and Liver Transplantation Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milán, Italia. <sup>7</sup>Service d'Hépatologie, Hopital Henri Mondor, Equipe 18, INSERM U955, Virus Immunité Cancer, Créteil, Francia. <sup>8</sup>Gastroenterology, Hepatology and Transplant Unit, Departement of Specialty and Transplant Medicine Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Papa Giovanni XXIII, Bérgamo, Italia. <sup>9</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>10</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. <sup>11</sup>Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology & Hepatology, Medical University of Vienna, Austria. <sup>12</sup>Hospital de Jerez. <sup>13</sup>Liver Department, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

<sup>14</sup>Sanatorio de la Trinidad Mitre, Argentina. <sup>15</sup>Hospital Universitario Austral, School of Medicine. Argentina.

<sup>16</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus C, Dinamarca. <sup>17</sup>Liver Transplant Unit, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona.

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

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

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

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

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

M. del Río-Moreno<sup>1,2,3,4</sup>, J.L. López-Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, E. Alors-Pérez<sup>1,2,3,4</sup>, S. González-Rubio<sup>1,5,6</sup>, G. Ferrín<sup>1,5,6</sup>, Ó. Reyes<sup>1,7</sup>, M.E. Sánchez-Friás<sup>1,8</sup>, R. Sánchez-Sánchez<sup>1,8</sup>, S. Ventura<sup>1,7,9</sup>, J. López-Miranda<sup>1,4,10</sup>, R.D. Kineman<sup>11</sup>, M. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</sup>, M. de la Mata<sup>1,5,6</sup>, J.P. Castaño<sup>1,2,3,4</sup>, R.M. Luque<sup>1,2,3,4</sup> y M.D. Gahete<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba. <sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>4</sup>CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). <sup>5</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>6</sup>CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>7</sup>Departamento de Ciencias de la Computación, Universidad de Córdoba. <sup>8</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>9</sup>Department of Information Systems, King Abdulaziz University, Reino de Arabia Saudí. <sup>10</sup>Unidad de Lípidos y Aterosclerosis, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

<sup>11</sup>Research and Development Division, Jesse Brown Veterans Affairs Medical Center; Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Department of Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, EE. UU.

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

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

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

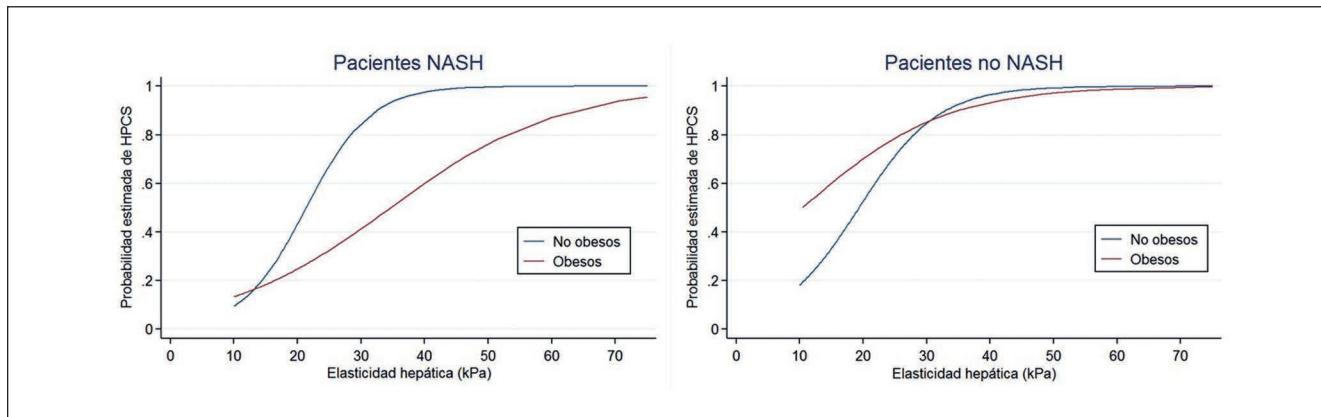
M. Pons<sup>1</sup>, S. Augustin<sup>1,2</sup>, B. Scheiner<sup>3,4</sup>, M. Guillaume<sup>5</sup>, M. Rosselli<sup>6</sup>, S.G. Rodrigues<sup>7</sup>, H. Stefanescu<sup>8</sup>, M. Ney<sup>9</sup>, B. Santos<sup>1</sup>, M. Mandorfer<sup>3,4</sup>, M. Mergeay-Fabre<sup>5</sup>, B. Procopet<sup>8</sup>, P. Schwabl<sup>3,4</sup>, A. Ferlitsch<sup>3,10</sup>, A. Berzigotti<sup>7,11</sup>, E.A. Tsochatzis<sup>6</sup>, C. Bureau<sup>5</sup>, T. Reiberger<sup>3,4</sup>, J. Bosch<sup>2,7,11</sup>, J.G. Abraldes<sup>9</sup> y J. Genesca<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>3</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Laboratory, Medical University of Vienna, Viena, Austria. <sup>4</sup>Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Viena, Austria. <sup>5</sup>Service d'Hépato-Gastroentérologie, Hôpital Purpan CHU Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, Francia.

<sup>6</sup>University College London, Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and University College London, Londres, Reino Unido. <sup>7</sup>Swiss Liver Center, Hepatology, University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University of Bern, Berna, Suiza. <sup>8</sup>Hepatology Unit, Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Octavian Fodor", University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, Rumanía. <sup>9</sup>Cirrhosis Care Clinic, Division of Gastroenterology (Liver Unit), University of Alberta, Centre of Excellence for Gastrointestinal Inflammation and Immunity Research, Edmonton, Canadá. <sup>10</sup>Division of Internal Medicine II, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Viena, Austria. <sup>11</sup>Laboratorio de Hemodinámica Hepática, Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

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

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



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

**Resultados:** Las etiologías fueron alcohol (n = 203), hepatitis C (VHC, n = 358), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, n = 248) y hepatitis B (VHB, n = 27). La prevalencia global de HP fue 83%. La RH  $> 15$  kPa tuvo un excelente VPP para asumir HP y, por tanto, cACLD en la mayoría de etiologías (alcohol 98%, VHC 94%, VHB 100%) excepto en NASH (VPP 73%). Al estratificar los NASH por índice de masa corporal (IMC), el VPP fue del 83% en no obesos (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>) y 64% en obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (p = 0,01). La prevalencia global de HPCS fue 59%. El mejor punto de corte para HPCS fue RH  $\geq 25$  kPa (VPP 91%), siendo el VPP  $> 90\%$  en alcohol, VHC y VHB, pero del 77% en NASH. El VPP fue mayor en los NASH no obesos que en los obesos (92% vs 63%, p < 0,01) (fig.).

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

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

J. Cabezas<sup>1,2,3</sup>, I. Fernández<sup>4</sup>, S. Llerena<sup>1,2,3</sup>, J.A. Carrión<sup>5,6,7</sup>, A. Gallego<sup>8</sup>, J.L. Calleja<sup>3,9,10</sup>, S. Lens<sup>3,11,12</sup>, J.M. Pascasio<sup>13</sup>, M. Prieto<sup>14</sup>, F. Gea<sup>15</sup>, J.M. Moreno Planas<sup>16</sup>, I. Carmona<sup>17</sup>, D. Rincón<sup>18</sup>, E. Badia<sup>19</sup>, M. Diago<sup>20,21</sup>, R. Morillas<sup>3,22</sup>, J. Turnes<sup>23,24</sup>, J. Arenas<sup>25</sup>, A.C. Arencibia<sup>26</sup> y J. Crespo<sup>1,2,3,28</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

M. Magaz<sup>1</sup>, B. Procopet<sup>1</sup>, G. Silva-Junior<sup>1</sup>, E. Llop<sup>2</sup>, L. Téllez<sup>3</sup>, A. Darnell<sup>4</sup>, Á. García-Criado<sup>4</sup>, F. Turón<sup>1</sup>, A. Baiges<sup>1</sup>, J.L. Calleja<sup>2</sup>, A. Albillas<sup>3</sup>, J.C. Reverter<sup>5</sup>, J. Bosch<sup>1</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1</sup> y J.C. García-Pagán<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

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

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

E. Román Abal<sup>1,2,3</sup>, M. Poca Sans<sup>3,4</sup>, G. Amorós Figueras<sup>5,6</sup>, X. Rosell-Ferrer<sup>7</sup>, C. Gely Vila<sup>2</sup>, B. Cuyàs Espí<sup>4</sup>, S. Vidal Alcorisa<sup>2,8,9</sup>, E. Urgell Rull<sup>10</sup>, E. Hernández Martínez-Esparza<sup>1</sup>, R. Santesmases Masana<sup>1</sup>, C. Juárez Rubio<sup>8</sup>, C. Guarner Aguilar<sup>3,4,9</sup> y G. Soriano Pastor<sup>3,4,9</sup>

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

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

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

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

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

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

A. Martí-Rodrigo<sup>1</sup>, Á.B. Moragrega<sup>1</sup>, A. Gruevska<sup>1</sup>, A. Fernández-Iglesias<sup>2</sup>, J. Gràcia-Sancho<sup>2</sup>, J.V. Esplugues<sup>1,3,4</sup>, N. Apostolova<sup>1,4</sup> y A. Blas-García<sup>1,4</sup>

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

*IDIBAPS Biomedical Research Institute-CIBEREHD, Barcelona.*

*<sup>3</sup>FISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. <sup>4</sup>CIBERehd.*

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

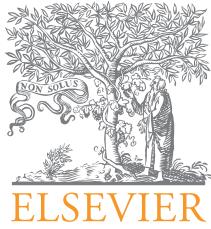
**Objetivos:** Estudiar la posible implicación de las rutas JAK-STAT1 y JAK-STAT3 en el efecto hepatoprotector de RPV, analizando sus efectos sobre células estrelladas hepáticas (CEH) y hepatocitos.

**Métodos:** Se usaron dos modelos de enfermedad hepática en ratones, un modelo nutricional de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y otro de fibrosis hepática por CCl<sub>4</sub>, a los que se administró diariamente RPV. In vitro, se utilizaron cultivos humanos de hepatocitos (Hep3B) y CEH (LX-2), así como CEH primarias humanas. Mediante técnicas estándar se evaluaron las respuestas fibrótica e inflamatoria, la inducción de apoptosis y proliferación celular, y la activación de STAT1 y STAT3. La implicación de estos

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

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

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



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

#### Sesión oral n.º 4

Moderadores: Jordi Gracia e Isabel Campos

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

J. Martínez<sup>1,2</sup>, L. Téllez<sup>1,2</sup>, V. Hernández-Gea<sup>2,3</sup>, B. Procopet<sup>4</sup>, Á. Giráldez<sup>5</sup>, L. Amitrano<sup>6</sup>, C. Villanueva<sup>2,7</sup>, D. Thabut<sup>8</sup>, L. Ibáñez-Samaniego<sup>2,9</sup>, G. Silva-Junior<sup>3</sup>, J. Genescà<sup>2,10</sup>, C. Bureau<sup>11,12</sup>, J. Trebicka<sup>13,14,15,16</sup>, E. Llop<sup>2,17</sup>, W. Laleman<sup>18</sup>, J.M. Palazón<sup>19</sup>, S. Rodrigues<sup>20</sup>, L.L. Gluud<sup>21</sup>, C. Noronha Ferreira<sup>22</sup>, R. Barceló<sup>23</sup>, N. Cañete<sup>24</sup>, M. Rodríguez<sup>25</sup>, A. Ferlitsch<sup>26</sup>, J.L. Mundí<sup>27</sup>, H. Gronbaek<sup>28</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>29</sup>, R. Sassatelli<sup>30</sup>, A. Dell'Era<sup>31</sup>, M. Senzolo<sup>32</sup>, J.G. Abraldes<sup>33</sup>, M. Romero-Gómez<sup>2,34</sup>, A. Zipprich<sup>35</sup>, M. Casas<sup>36</sup>, H. Masnou<sup>37</sup>, M. Primignani<sup>38</sup>, A. Krag<sup>39</sup>, F. Nevens<sup>18</sup>, J.L. Calleja<sup>2,17</sup>, C. Jansen<sup>13</sup>, M.A. Robic<sup>12,40</sup>, I. Conejo<sup>2,41</sup>, M.V. Catalina<sup>2,42</sup>, M. Rudler<sup>8</sup>, E. Alvarado<sup>2,43</sup>, M.A. Guardascione<sup>6</sup>, M. Tantau<sup>4</sup>, J. Bosch<sup>2,3,44</sup>, F. Torres<sup>23,45</sup>, J.C. García-Pagán<sup>2,3</sup> y A. Albillos<sup>1,2</sup>

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

Madrid. <sup>10</sup>Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona and CIBERehd, Barcelona. <sup>11</sup>Department of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, Francia. <sup>12</sup>INSERM U858, University of Toulouse, Toulouse, Francia.

<sup>13</sup>Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Alemania. <sup>14</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif), Barcelona. <sup>15</sup>Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona. <sup>16</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca. <sup>17</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERehd, Madrid. <sup>18</sup>Department of Liver and Biliopancreatic Disorders, University of Leuven, Leuven, Bélgica. <sup>19</sup>Gastroenterology Department, Hepatology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona. <sup>20</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

<sup>21</sup>Gastrounit, Medical Division, University Hospital of Hvidovre, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca. <sup>22</sup>Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal. <sup>23</sup>Medical Statistics Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic de Barcelona. <sup>24</sup>Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona.

<sup>25</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Central de Asturias, Oviedo. <sup>26</sup>Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Viena, Austria. <sup>27</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital San Cecilio, Granada. <sup>28</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. <sup>29</sup>Gastroenterology Department, University Hospital of the Canary Islands, La Laguna, Tenerife. <sup>30</sup>Unit of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia, Italia. <sup>31</sup>Gastroenterology Unit, ASST Fatebenefratelli Sacco, Department of Clinical and Biomedical Sciences, University of the Studies of Milan, Italia. <sup>32</sup>Multivisceral Transplant Unit, Gastroenterology, Department

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

<sup>44</sup>Swiss Liver Centre, Inselspital, Bern University, Suiza.

<sup>45</sup>Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona.

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

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

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

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

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

L. Gomes da Fonseca<sup>1</sup>, M. Pons<sup>2</sup>, C. Perelló<sup>3</sup>, M. de la Torre<sup>4</sup>, L. Márquez<sup>5</sup>, A. Guerrero García<sup>6</sup>, M. Torner Simó<sup>7</sup>, B. Mínguez<sup>2</sup>, J.L. Calleja<sup>3</sup>, B. Sangro<sup>4</sup>, A. Matilla<sup>8</sup>, J.L. Lledó<sup>6</sup>, M. Varela<sup>7</sup>, J. Rimola<sup>9</sup>, J. Bruix<sup>1</sup> y M. Reig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona.

<sup>2</sup>Servicio de MI-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), CIBERehd, Universidad Autónoma de Barcelona.

<sup>3</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, CIBERehd, Madrid.

<sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra-IDISNA y CIBERehd, Pamplona.

<sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

<sup>6</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid.

<sup>7</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, FINBA, Oviedo.

<sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid.

<sup>9</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

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

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

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

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

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

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

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

J. Carrillo-Reixach<sup>1</sup>, M. Simon-Coma<sup>1</sup>, L. Royo<sup>1</sup>, D. Sia<sup>2</sup>, N. Akers<sup>3</sup>, M. Arnal<sup>4</sup>, M. Mallo<sup>5</sup>, N. Villalmanzo<sup>6</sup>, S. Cairo<sup>7,8</sup>, L. Nonell<sup>4</sup>, R. Kappler<sup>9</sup>, A. Villanueva<sup>10</sup>, C. Sábado<sup>11</sup>, L. Guerra<sup>12</sup>, M. Garrido<sup>13</sup>, D. Pineyro<sup>14</sup>, M.E. Mateos<sup>15</sup>, G. Ramírez<sup>16</sup>, B. Morland<sup>17</sup>, P. Czauderna<sup>18</sup>, M. López Santamaría<sup>19</sup>, G. Guillén<sup>20</sup>, N. García de Andoin<sup>21</sup>, B. López-Ibor<sup>22</sup>, B. Torres<sup>23</sup>, M. Fabre<sup>24</sup>, J. Blanco<sup>25</sup>, R. López-Almaraz<sup>26</sup>, J.A. Salinas<sup>27</sup>, C. Paris<sup>28</sup>, V. Bajciová<sup>29</sup>, C. Belendez<sup>30</sup>, G. Laureys<sup>31</sup>, M. Lillo<sup>30</sup>, M. Sala<sup>32,33</sup>, M. Domingo-Sabat<sup>1</sup>, M. Vázquez<sup>1</sup>, L. Sumoy<sup>14</sup>, Y. Mozo<sup>34</sup>, F. Hernández<sup>20</sup>, R. Planas<sup>32,33</sup>, B. Losic<sup>3</sup>, M. Jordà<sup>6,35</sup>, M.A. Buendia<sup>36,37</sup>, M.R. Sarrias<sup>32,38</sup>, J.M. Llovet<sup>2,39,40</sup> y C. Armengol<sup>1,22</sup>

<sup>1</sup>Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Childhood Liver Oncology Group, Badalona. <sup>2</sup>Mount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Department of Pathology, Recanati Miller Transplantation Institute), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. <sup>3</sup>Department of Genetics and Genomic Sciences, The Icahn Institute for Genomics and Multiscale Biology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. <sup>4</sup>Microarray Analysis Service, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona. <sup>5</sup>MDS Research Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona. <sup>6</sup>Program for Predictive and Personalized Medicine of Cancer, Germans Trias i Pujol Research Institute, Badalona. <sup>7</sup>XenTechEvry, Francia. <sup>8</sup>Laboratory for Technologies of Advanced Therapies, Department of Morphology, Surgery and Experimental Medicine University of Ferrara, Italia. <sup>9</sup>Department of Pediatric Surgery, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Alemania. <sup>10</sup>Xenopat S.L, Business Bioincubator, Bellvitge Health Science Campus, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>11</sup>Hospital Vall d'Hebron, Pediatric Oncology Department, Barcelona. <sup>12</sup>University Hospital La Paz, Pathology Department, Madrid. <sup>13</sup>Hospital Vall d'Hebron, Pathology Department, Barcelona. <sup>14</sup>High Content Genomics and Bioinformatics Unit, Program of Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPPC), Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Badalona. <sup>15</sup>Pediatric Oncology Unit, Department of Pediatrics, University Hospital Reina Sofía, Córdoba. <sup>16</sup>Pediatric Oncology Department, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>17</sup>Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, Reino Unido.

<sup>18</sup>Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Polonia. <sup>19</sup>Pediatric Surgery Department, University Hospital La Paz, Madrid. <sup>20</sup>Pediatric Surgery Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>21</sup>Pediatric Oncology, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. <sup>22</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, HM Montepíñlope Hospital, Boadilla del Monte. <sup>23</sup>Medical Oncology Department, Pediatric Oncology Department, University Hospital La Fe, Valencia. <sup>24</sup>Necker Hospital Paris, Francia. <sup>25</sup>irsicaixa AIDS Research Institute, Badalona. <sup>26</sup>Pediatric Oncology and Hematology, Hospital Universitario Cruces, Bilbao. <sup>27</sup>Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>28</sup>Stem Cell Transplant Unit, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile. <sup>29</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, Oncocytogenetics, University Hospital-Motol, Praga, República Checa. <sup>30</sup>Pediatric Oncology, Hospital General Universitario de Albacete. <sup>31</sup>Ghent University Hospital, Gante, Bélgica. <sup>32</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>33</sup>CIBER, Hepatic and Digestive Diseases.

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

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

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

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

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

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

## INFLUENCIA DE LOS CAMBIOS EN LA PRESIÓN PORTAL EN RESPUESTA A $\beta$ -BLOQUEANTES EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

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

Hospital de Sant Pau, Barcelona.

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

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

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

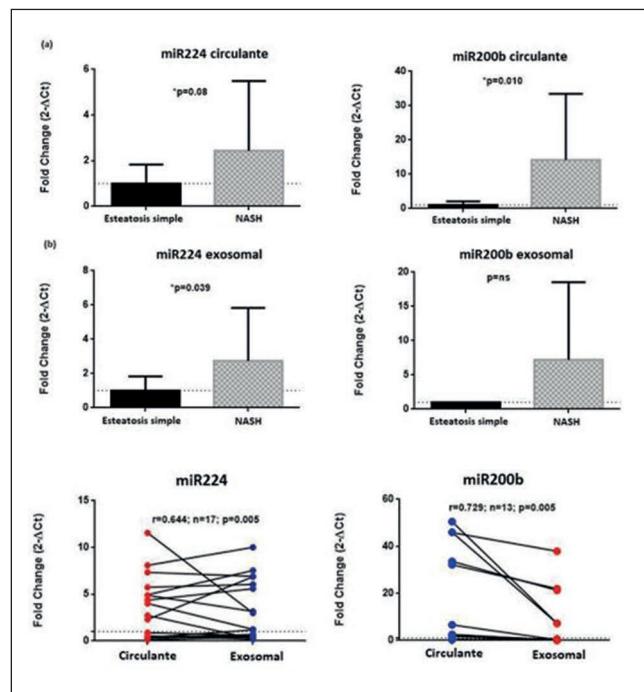
**Conclusiones:** En pacientes con HD el riesgo de recidiva es similar en aquellos con o sin otras descompensaciones, mientras que en los pacientes con ascitis el riesgo de ascitis no-controlada es similar entre aquellos con o sin HD. En todos los estadios de cirrosis descompensada, el descenso del GPP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

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

R. Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, R. Gallego-Durán<sup>1,2</sup>, J. Ampuero<sup>1,2</sup>, H. Pastor-Ramírez<sup>1,2</sup>, R. Millán<sup>1,2</sup>, M.C. Rico<sup>1,2</sup>, S. Gato<sup>1,2</sup>, D. Maya<sup>1,2</sup>, C. Hai-Liu<sup>1,2</sup>, A. Gil-Gómez<sup>1,2</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, Á. Rojas<sup>1,2</sup>, L. Álvarez-Amor<sup>3</sup>, F. Martín-Bermudo<sup>3</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2</sup>

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

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



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

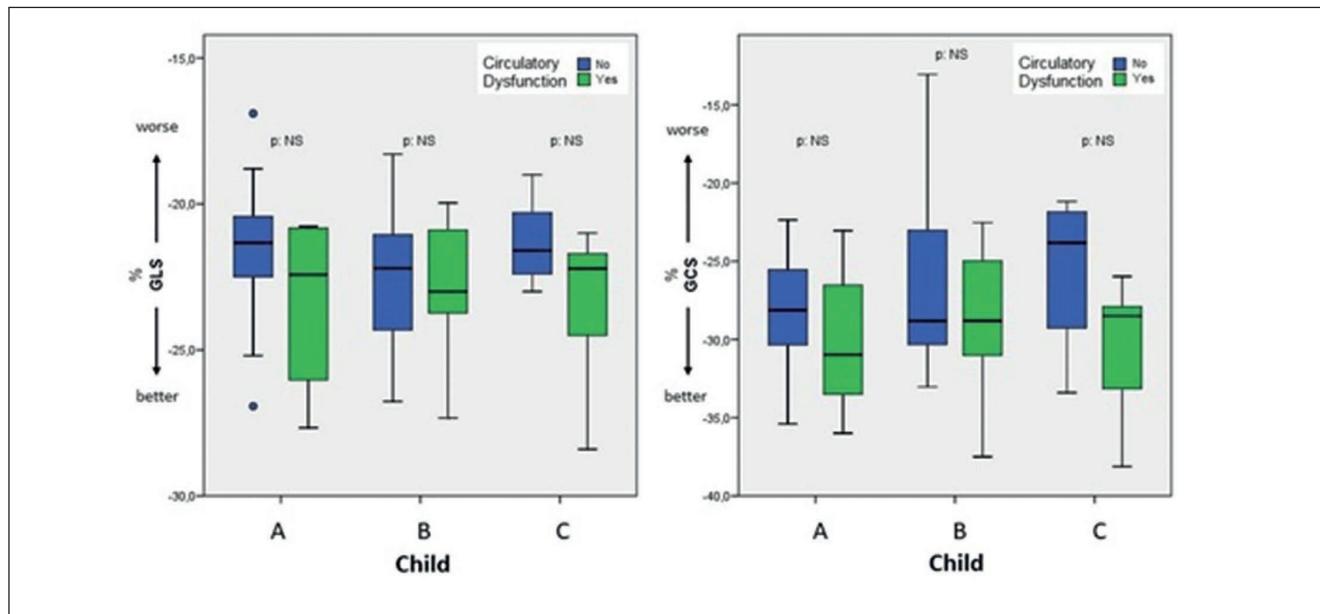
**Resultados:** Se observó un incremento en los microARN circulantes miR-224 y miR-200b ( $2,44 \pm 3,55$ ;  $p = 0,08$  y  $14,16 \pm 19,27$ ;  $p = 0,010$ , respectivamente) en NASH frente a pacientes con esteatosis simple. Además, fue observada la misma tendencia en el perfil exosomal de ambos microARN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

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

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

F.J. Cueva<sup>1</sup>, M.T. Serrano<sup>2,3</sup>, I. Lacambra<sup>1</sup>, D. Abad<sup>2</sup>, L. Cortés<sup>2</sup>, A. Lué<sup>2</sup>, S. García<sup>2</sup> y S. Lorente<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología; <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>3</sup>ISS Aragón.



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

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

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

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

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

E. Caparrós<sup>1</sup>, O. Juanola<sup>1</sup>, P. Piñero<sup>2</sup>, I. Gómez-Hurtado<sup>3</sup>, R. Linares<sup>1</sup>, R. García-Román<sup>1</sup>, P. Boix<sup>2</sup>, J. Gràcia-Sancho<sup>3,4</sup> y R. Francés<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. <sup>2</sup>Fundación ISABIAL-FISABIO, Hospital General Universitario de Alicante. <sup>3</sup>CIBERehd.

<sup>4</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona.

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

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

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

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

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

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

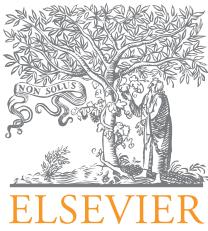
	% expresión CD25 en linfocitos T		% expresión CD71 en linfocitos T	
	Control	CCl <sub>4</sub>	Control	CCl <sub>4</sub>
DCs	15,81 ± 10,73	24,74 ± 6,70	1,02 ± 0,14	3,37 ± 1,08*
DCs+LPS	14,69 ± 7,37	24,44 ± 7,49*	2,06 ± 1,63	3,90 ± 0,76
KCs	16,55 ± 7,14	24,45 ± 7,96*	1,47 ± 0,17	4,08 ± 0,92*
KCs+LPS	16,05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

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

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

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

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



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

#### Sesión oral n.º 5

**Moderadores:** Carlos Rodríguez de Lope y Carmen Álvarez-Navascués

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

S. Lens<sup>1</sup>, E. Alvarado<sup>2</sup>, I. Blanco<sup>3</sup>, Z. Mariño<sup>1</sup>, T. Orizaga<sup>3</sup>, L. Ibáñez<sup>4</sup>, J.I. Fortea<sup>5</sup>, X. Torras<sup>2</sup>, A. Baiges<sup>1</sup>, F. Turón<sup>1</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1</sup>, R. Bañares, Á. Puente<sup>5</sup>, J. Bosch<sup>1</sup>, J.A. Barberà<sup>3</sup>, C. Villanueva<sup>2</sup>, X. Forns<sup>1</sup> y J.C. García-Pagán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santa Creu i Sant Pau, CIBEREHD, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERES, Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Valdecilla, CIBEREHD, Santander.

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

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

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

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

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

J. Llaneras<sup>1</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, S. Lens<sup>3,4</sup>, M. Diago<sup>5</sup>, A. Cachero<sup>6</sup>, J. García-Samaniego<sup>7</sup>, I. Conde<sup>8</sup>, A. Arencibia<sup>9</sup>, J.I. Arenas<sup>10</sup>, F. Gea<sup>11</sup>, X. Torras<sup>4,12</sup>, J.L. Calleja<sup>13</sup>, J.A. Carrión<sup>14</sup>, I. Fernández<sup>15</sup>, R.M. Morillas<sup>4,16</sup>, J.M. Rosales<sup>17</sup>, I. Carmona<sup>18</sup>, C. Fernández-Rodríguez<sup>19</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>20</sup>, S. Llerena<sup>21</sup>,

V. Bernal<sup>22</sup>, J. Turnes<sup>23</sup>, J.M. González-Santiago<sup>24</sup>, S. Montoliu<sup>25</sup>, B. Figueruela<sup>26</sup>, E. Badia<sup>27</sup>, M. Delgado<sup>28</sup>, M. Fernández<sup>29</sup>, M. Iñarrairaegui<sup>4,30</sup>, J.M. Pascasio<sup>31</sup>, R. Esteban<sup>1,4</sup>, Z. Mariño<sup>3,4</sup> y M. Buti<sup>1,4</sup>

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

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

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

**Resultados:** De los 137 pacientes incluidos, 75% hombres, edad media 56 años, 5% coinfectados por VIH y 46% cirróticos. La mayoría infectados por genotipo (GT) 1 (63%), 22% GT3, 10% GT4 y 5% GT2. Todos habían fracasado a combinaciones de AAD sin interferón: 88 (64%) SOF + un inhibidor de NS5A o NS3/4a, 15 (11%) un inhibidor NS3/4a + un inhibidor NS5A, 28 (20%) combinación de inhibidores NS5B, NS5A y NS3/4a y 6 (4%) combinaciones de ensayos clínicos no aprobadas. Datos disponibles al final de tratamiento de 116 sujetos mostraron carga viral indetectable en 98% (114/116). De los 87 sujetos con datos de 12 semanas posttratamiento, 91% (79/87) alcanzaron RVS12. Tasa de RVS12 según genotipo: GT1 98%, GT2 100%, GT3 68%, GT4 88% (fig.). Ocho pacientes fallaron a SOF/VEL/VOX. Seis (75%) eran GT3, la mayoría (4/6) cirróticos, 5 tratados previamente con SOF+DCV y 1 SOF+VEL. Los efectos adversos fueron poco frecuentes, leves e inespecíficos, como fatiga y cefalea. Un paciente presentó un hepatocarcinoma de novo.

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

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

K. Zheng<sup>1,2</sup>, H. Ye<sup>1,2</sup>, Y. A. Nevzorova<sup>2,3,4</sup>, B. Martín-Adrados<sup>1,2</sup>, J. Vaquero<sup>5,6,7</sup>, R. Bañares<sup>5,6,7</sup>, M. Gómez del Moral<sup>8</sup>, E. Martínez-Naves<sup>1,2</sup> and F.J. Cubero<sup>1,2</sup>

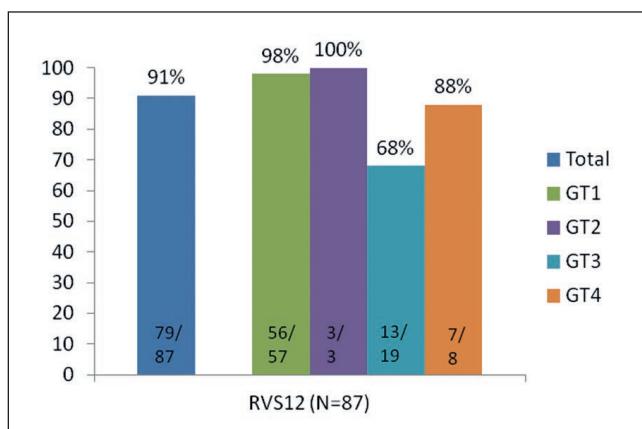
<sup>1</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ORL, Complutense University School of Medicine, Madrid. <sup>2</sup>12 de Octubre Health Research Institute (imas<sup>12</sup>), Madrid. <sup>3</sup>Department of Genetics, Physiology and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University, Madrid. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany.

<sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>8</sup>Department of Cell Biology, Complutense University School of Medicine, Madrid.

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

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

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



um of these mice. Importantly, presence of autophagic vacuoles, decreased lysozyme granules and dilation of the Golgi cisterns associated with loss of Paneth cells was characteristic of XBP1ΔIEC compared with XBP1f/f ilea, after both models of EtOH intoxication.

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

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

M. Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, J. Vidal-González<sup>1</sup>, A. Barreira-Díaz<sup>1</sup>, E. Muñoz-Couselo<sup>3</sup>, L. Viladomiu<sup>1</sup>, C. Ortiz Vélez<sup>3</sup>, F. Martínez-Valle<sup>4</sup>, L. Castells<sup>1,2</sup>, R. Esteban<sup>1,2</sup> y M. Buti<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

C. Vinaixa<sup>1</sup>, A. Gorgen<sup>2,3</sup>, Z. Galvin<sup>2,4</sup>, A.C. Huang<sup>5</sup>, J. O'Rourke<sup>6</sup>, C. Franco<sup>7</sup>, B.E. Hansen<sup>8,9</sup>, F. Durand<sup>7</sup>, A.M. Elsharkawy<sup>5</sup>, T. Shah<sup>5</sup>, M. Berenguer<sup>1,10,11</sup>, Á. Rubín<sup>1</sup>, D. Calatayud<sup>12</sup>, N. Mehta<sup>5</sup>, N.A. Terrault<sup>5</sup>, L.B. Lilly<sup>2,4</sup>, N. Selzner<sup>2,4</sup> y G. Sapisochin<sup>2,3</sup>

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

<sup>11</sup>CIBERehd. <sup>12</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

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

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

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

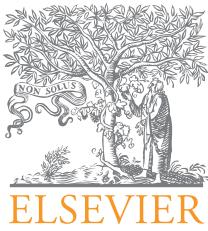
**Conclusiones:** En este estudio multicéntrico de gran volumen, el tratamiento con AAD no se asoció a mayor recurrencia de CHC post-TH, tras ajustar con factores conocidos de recurrencia tumoral. Entre los pacientes que obtuvieron RVS, el riesgo de recurrencia de CHC fue similar ya recibieron tratamiento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

## IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS DIANAS EPIGENÉTICAS EN LA FIBROSIS HEPÁTICA

M. Bárcena-Varela<sup>1</sup>, H. Paish<sup>2</sup>, L. Álvarez<sup>1</sup>, J. Oyarzábal<sup>3</sup>, F. Prosper<sup>4</sup>, K. Rombouts<sup>5</sup>, F. Oakley<sup>2</sup>, J. Mann<sup>2</sup>, C. Berasain<sup>1</sup>, M.A. Ávila<sup>1</sup> y M.G. Fernández-Barrena<sup>1</sup>

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

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



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

#### Sesión oral n.º 6

Moderadoras: Judith Gómez y María Poca

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

J. Vidal-González<sup>1</sup>, M. Simón-Talero<sup>1,2</sup>, M. Praktiknjo<sup>3</sup>, J. Martínez<sup>2,4</sup>, A. Baiges<sup>5</sup>, E. Llop<sup>2,6</sup>, R. García-Martínez<sup>2,7</sup>, C. Picón<sup>8</sup>, A. Darnell<sup>9</sup>, S. Quiroga<sup>10</sup>, A. Krag<sup>11</sup>, R. Bañares<sup>2,7</sup>, W. Laleman<sup>12</sup>, V. La Mura<sup>13</sup>, C. Ripoll<sup>14</sup>, A. Berzigotti<sup>15</sup>, J.L. Calleja<sup>2,6</sup>, P. Tandon<sup>16</sup>, V. Hernández-Gea<sup>2,5</sup>, T. Reiberger<sup>17</sup>, A. Albillos<sup>2,4</sup>, E.A. Tsochatzis<sup>18</sup>, J. Trebicka<sup>3</sup> y J. Genescà<sup>1,2</sup>, en representación del Baveno VI-SPSS Group

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>3</sup>Hospital Universitario de Bonn, Alemania. <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IIRICYS, Universidad de Alcalá, Madrid. <sup>5</sup>Laboratorio de Hemodinámica Hepática, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. <sup>6</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Universidad de Alcalá, Madrid. <sup>7</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. <sup>8</sup>Departamento de Radiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IIRICYS, Universidad de Alcalá, Madrid.

<sup>9</sup>Departamento de Radiología, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. <sup>10</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Odense, Dinamarca. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Gasthuisberg, Lovaina, Bélgica. <sup>13</sup>IRCCS Policlinico San Donato, Milán, Italia. <sup>14</sup>Hospital Universitario Martin Luther, Halle-Wittenberg, Alemania. <sup>15</sup>Inselspital, Berna, Suiza. <sup>16</sup>Hospital Universitario de Alberta, Edmonton, Canadá.

<sup>17</sup>Hospital Universitario de Viena, Austria. <sup>18</sup>Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido.

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

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

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

**Métodos:** Estudio retrospectivo, multicéntrico e internacional. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes cirróticos en los que se identificaba una CP de al menos 6 mm de diámetro (considerado el diámetro mínimo necesario para asegurar una estimación del área reproducible con la resolución habitual de los equipos utilizados) en la TC abdominal con contraste, realizado por cualquier motivo entre los años 2010 y 2015. Se excluyeron pacientes con hepatocarcinoma avanzado o trasplante previo. Un radiólogo experto revisó el TC y determinó el área de las CPs. Si existía más de una CP, se calculó el área total (suma de áreas). Se estableció un área de 50 mm<sup>2</sup> como punto de corte entre CPs pequeñas o grandes, de acuerdo a nuestro estudio previo. La influencia de las CPs en supervivencia libre de trasplante se calculó mediante la regresión de Cox.

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

**Conclusiones:** Las CPs de gran tamaño ( $\geq 50$  mm<sup>2</sup> de área total) se asocian a más descompensaciones en forma de EH y a una peor función hepática. Los pacientes con CP de gran tamaño presentaron, independientemente de la función hepática, una peor supervivencia libre de trasplante.

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

M. Sánchez-Azofra<sup>1</sup>, I. Fernández<sup>2</sup>, M.L. García-Buey<sup>3</sup>, L. Domínguez<sup>4</sup>, C. Fernández<sup>5</sup>, L. Bonet<sup>6</sup>, M.L. Montes<sup>7</sup>, P. Ryan<sup>8</sup>, F. Gea<sup>9</sup>, A. Díaz<sup>10</sup>, M. García-Mayor<sup>11</sup>, M.L. Manzano<sup>2</sup>, L. González<sup>3</sup>, O. Bisbal<sup>4</sup>, M.L. Gutiérrez<sup>5</sup>, I. García-Amengual<sup>6</sup>, L. Martín-Carbonero<sup>7</sup>, J. Troya<sup>8</sup>, A. Guerrero<sup>9</sup>, M. Rivero<sup>10</sup>, M.E. Portales<sup>11</sup>, P. Castillo<sup>1</sup> y A. Olveira<sup>1</sup>

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

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

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

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

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

16; P75 28,4). Se diagnosticaron dos tumores hepáticos primarios (0,4%): un CHC y un colangiocarcinoma intrahepático. Ninguno presentaba síndrome metabólico, genotipo 3 ni VIH; ET basal 11,8 kPa y 12 kPa, respectivamente. Tasa de incidencia de tumores hepáticos: 0,24 (IC95%: 0,03-0,87) por 100 personas-año. Probabilidad acumulada a 36 meses: 0,65% (IC95%: 0,2-0,6) (fig.). Dada la baja incidencia, no se ha podido realizar análisis de factores asociados.

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

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

R. Gallego-Durán<sup>1,2</sup>, J. Ampuero<sup>1,2</sup>, H. Pastor-Ramírez<sup>1,2</sup>, J.A. del Campo<sup>3</sup>, J. Bañales<sup>4</sup>, J. Crespo<sup>5</sup>, C. García-Monzón<sup>6</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, Á. Santos<sup>4</sup>, M.T. Arias-Loste<sup>5</sup>, Á. González-Rodríguez<sup>6</sup>, R. Millán<sup>1,2</sup>, M.C. Rico<sup>1,2</sup>, Á. Rojas<sup>1,2</sup>, A. Gil-Gómez<sup>1,2</sup>, R. Muñoz<sup>1,2</sup>, S. Gato<sup>1,2</sup>, D. Maya-Miles<sup>1,2</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

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

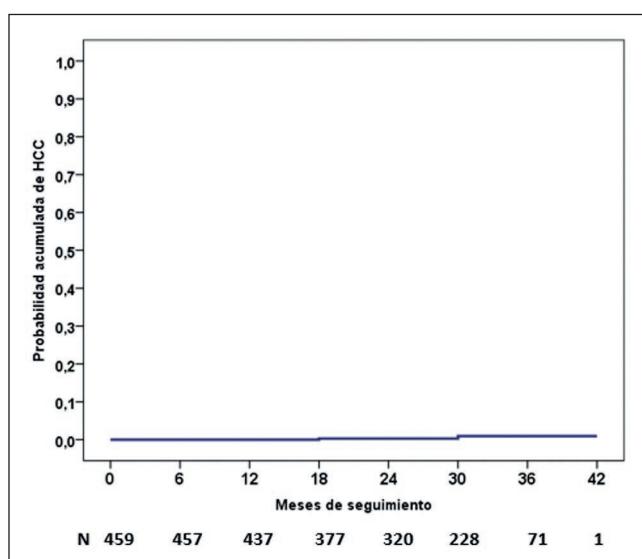
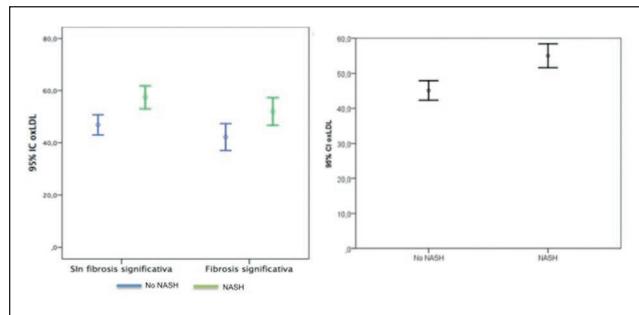


Figura. Incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular.



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

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

M. Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, J. Vidal-González<sup>1</sup>, L. Roade<sup>1</sup>, J. Martínez Camprecio<sup>1</sup>, B. Rodríguez<sup>2</sup>, M. Perelló<sup>4</sup>, G. Ortí<sup>5</sup>, V. Robles<sup>6</sup>, C. Berastegui<sup>7</sup>, J. Navarro<sup>8</sup>, F. Martínez-Valle<sup>9</sup>, I. Bilbao<sup>2,10</sup>, L. Castells<sup>1,2</sup>, L. Nieto<sup>11</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>11</sup>, M. Buti<sup>1,2</sup> y R. Esteban<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

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

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

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

J. Vidal-González<sup>1</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, X. Martínez<sup>3</sup>, B. Rodríguez<sup>4</sup>, V. Robles<sup>5</sup>, G. Aparicio<sup>6</sup>, L. Castells<sup>1,2</sup>, M. Perelló<sup>7</sup>, C. Berastegui<sup>8</sup>, I. Bilbao<sup>2,9</sup>, R. Esteban<sup>1,2</sup>, M. Campins<sup>3</sup> y M. Buti<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

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

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

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

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

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

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

L. Napoleone<sup>1,2,3</sup>, C. Solé<sup>1,2,3</sup>, E. Pose<sup>1,2,3</sup>, M. Carol<sup>1,2,3</sup>, A. Juanola<sup>1</sup>, P. Huelín<sup>1,2,3</sup>, G. de Prada<sup>1,2,3</sup>, M. Cervera<sup>1,2,3</sup>, M. Bonacci<sup>1,2,3</sup>, N. Fabrellas<sup>1,2,3,4</sup>, I. Graupera<sup>1,2,3</sup>, E. Solà<sup>1,2,3</sup> y P. Ginès<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona.

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

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

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

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

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

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

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

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

A. González-Jiménez<sup>1</sup>, M. Robles-Díaz<sup>1</sup>, C. Parra-Martínez<sup>1</sup>, L. Sanz-Villanueva<sup>1</sup>, I. Medina-Cáliz<sup>1</sup>, J. Sanabria-Cabrera<sup>1,2</sup>, A. Cueto-Sánchez<sup>1</sup>, J. Gasca<sup>1</sup>, R. Sanjuán-Jiménez<sup>1</sup>, E. Martínez-Gómez<sup>1</sup>, M. Chen<sup>3</sup>, C. Stephens<sup>1</sup>, M.I. Lucena<sup>1,2</sup> and R.J. Andrade<sup>1,2</sup>

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

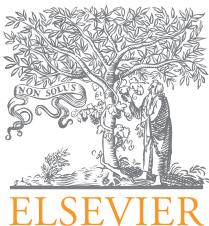
**Introduction:** Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) can be serious and evolve to death or liver transplant (D/TX). Factors involved in causing a severe outcome in DILI are unknown, but we have previously identified a potential protective effect of dyslipidemia in acute liver failure (Robles-Díaz,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

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

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

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

Funding: AEMPS, FIS PI15/01440, CIBERehd-ISCIII.



## PÓSTERES

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

Madrid, 20-22 de febrero de 2019

#### Básica

##### 1. DISMINUCIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA Y EL ESTRÉS OXIDATIVO MEDIANTE EXTRACTOS DE HONGOS EN CÉLULAS LX2 Y EN UN MODELO ANIMAL CON DIETA RICA EN GRASA

P. Gallego Yerga<sup>1</sup>, A. Luque Sierra<sup>2</sup>, L. Grande<sup>1</sup>, M.D. Quintana-Artacho<sup>3</sup>, J.D. Bautista<sup>4</sup>, F. Martín-Bermudo<sup>2</sup> y J.A. del Campo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universario de Valme, Sevilla. <sup>2</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER) y CIBERdem, Sevilla. <sup>3</sup>Hospital de la Merced, Osuna. <sup>4</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla.

**Introducción y objetivos:** La fibrosis hepática, asociada con varias etiologías, es uno de los mayores problemas de salud pública. Entre estas patologías se encuentra la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), siendo una de las principales causas del desarrollo fibrótico y derivación a la cirrosis y hepatocarcinoma. Actualmente, no existen tratamientos específicos para frenar la progresión de la fibrosis hepática, haciéndose necesario el desarrollo de nuevas estrategias que bloquen de manera selectiva la fibrogénesis y los procesos que facilitan su progreso.

**Métodos:** Los ratones knock-out LDLR (LDLR-/-, Leiden) (n = 19), se dividieron en 4 grupos: dos grupos fueron alimentados con una dieta estándar baja en grasa sin extracto de *Agaricus bisporus* (AB) (LFD) y con extracto de AB (LFD+AB) y dos grupos fueron alimentados con una dieta alta en grasa sin extracto de AB (HFD-L) y con extracto de AB en la dieta (HFD-L+AB). Los animales se mantuvieron durante 12 semanas en el régimen descrito. Se analizaron los niveles de transaminasas, marcadores de fibrosis (GATA4 y COL-1 $\alpha$ -1), de inflamación (MOMA2) y estrés oxidativo (SOD1 e iNOS). Las líneas celulares LX2 se trataron con distintas concentraciones de extractos acuosos de hongos (*Agaricus bisporus* y *Pleurotus ostreatus*). El análisis de expresión de COL-1 $\alpha$ -1, ACTA-2 $\alpha$ , TPM2 $\beta$ , GATA4, SOD2 e iNOS se realizó mediante qPCR. Se analizaron mediante WB las proteínas COL-1 $\alpha$ -1 y GATA4.

**Resultados:** Los ratones LDLR-/- Leiden alimentados con dieta rica en grasa y tratados con los extractos de hongos mostraron un nivel significativamente menor en la tinción con Sirius red de fibras de colágeno, en comparación con el control. Por otra parte, este grupo de ratones también mostraron niveles más altos de GATA4 y niveles reducidos de COL-1 $\alpha$ -1. Esto sugiere que la dieta con extractos acuosos de hongos previene el desarrollo de la EHGNA en parte a través de reducción de la acumulación de colágeno en el hígado, posiblemente a causa de la menor activación de las células estrelladas, las cuales producen el factor protector GATA4. Adicionalmente, nuestros resultados también sugieren una disminución de la inflamación hepática debido a la menor infiltración de células inmunes en el tejido. Estos resultados han sido apoyados por un estudio *in vitro* ensayado en células LX2 tratadas con los extractos de hongos, observándose una reducción de los niveles de expresión génica y proteica de marcadores fibróticos (COL-1 $\alpha$ -1, TPM2 $\beta$ , actin-2 $\alpha$ ), un incremento del factor protector GATA4 y una reducción de los marcadores de estrés oxidativo SOD1 e iNOS.

**Conclusiones:** Los extractos de hongos desempeñan un papel protector frente al desarrollo de fibrosis hepática en ratones alimentados con dieta rica en grasa. Esta disminución se observa a nivel histológico y a nivel de expresión génica y proteica, regulada a través de la reducción de la inflamación y estrés oxidativo.

##### 2. EL CEREBLO DE PACIENTES FALLECIDOS CON ESTEATOHEPATITIS PRESENTA INFILTRACIÓN DE LINFOCITOS, NEUROINFLAMACIÓN Y PÉRDIDA DE NEURONAS GRANULARES Y DE PURKINJE

T. Balzano<sup>1</sup>, J. Forteza<sup>2</sup>, P. Molina<sup>3,4</sup>, J. Giner<sup>3</sup>, A. Monzó<sup>3</sup>, J. Sancho-Giménez<sup>3</sup>, A. Urios<sup>1</sup>, Carmina Montoliu<sup>5</sup> y V. Felipo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Neurobiology, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. <sup>2</sup>Instituto Valenciano de Patología, Unidad Mixta de Patología Molecular, CIPF/Universidad Católica, Valencia.

<sup>3</sup>Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Valencia.

<sup>4</sup>Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia.

Alrededor del 40% de los pacientes con cirrosis hepática presenta encefalopatía hepática mínima (EHM), con enlentecimiento psico-

motor, déficits de atención y de coordinación motora y deterioro cognitivo leve que afectan su calidad de vida y reducen su supervivencia. La inflamación periférica contribuye la aparición de la EHM y estudios en modelos animales indican que lo hace promoviendo la neuroinflamación, con activación de microglía y astrocitos en distintas áreas cerebrales, la cual altera la neurotransmisión conduciendo a las alteraciones cognitivas y motoras. En un estudio anterior comprobamos que un porcentaje significativo de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) también presentan EHM si sus niveles de hiperamonemia e inflamación son suficientemente elevados. Esto sugiere que podrían presentar neuroinflamación que mediaría las alteraciones neurológicas. El objetivo de este estudio consistió en analizar en cerebros de pacientes fallecidos con diferentes grados de enfermedad hepática la presencia de neuroinflamación y si esta se asocia con una pérdida de neuronas. Para ello analizamos: a) la activación de la microglía; b) la activación de astrocitos; c) la densidad neuronal en las capas granular y de Purkinje; d) la infiltración en cerebro de linfocitos periféricos; e) los subtipos de linfocitos infiltrados. Obtuvimos muestras post-mortem de cerebro e hígado de pacientes fallecidos con diferentes grados de enfermedad hepática, desde esteatohepatitis leve hasta cirrosis. La esteatohepatitis se clasificó en 3 grados: SH1, SH2 y SH3. Comprobamos que los pacientes en SH1 ya presentan neuroinflamación, con infiltración de linfocitos Th17 y Th foliculares en las meninges del cerebro, activación de microglía y daño de la glía de Bergmann en la capa molecular del cerebro y pérdida de neuronas granulares y de Purkinje. En pacientes en grado SH1 la sustancia blanca no está alterada, no observándose signos de neuroinflamación en ella. En pacientes en SH2, SH3 y cirrosis la activación de microglía y astrocitos se extiende a la sustancia blanca y aumenta la pérdida de neuronas de Purkinje. Que en SH1 no se altere la sustancia blanca pero si en SH2 sugiere que la neuroinflamación se propaga desde la periferia: la infiltración de linfocitos activa la microglía en la capa molecular, conduciendo al daño neuronal que a su vez transmitiría la neuroinflamación a la sustancia blanca, induciendo la activación de microglía y astrocitos. Estos datos muestran que la neuroinflamación en cerebro se produce en estadios tempranos de enfermedad hepática crónica, antes de alcanzar la cirrosis. La aparición de neuroinflamación está asociada a la infiltración de linfocitos periféricos en las meninges, especialmente de linfocitos Th17 y Th foliculares y a la pérdida de neuronas granulares y de Purkinje. Estos procesos neuroinflamatorios estarían implicados en la aparición de las alteraciones cognitivas y motoras de la EHM.

### 3. CARACTERIZACIÓN DE UN MODELO PRECLÍNICO DE HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA NO CIRRÓTICA

M. Vilaseca<sup>1,2</sup>, E. Lafoz<sup>1</sup>, A. Díaz<sup>3</sup>, H. García-Calderó<sup>1,2</sup>, M. Ruart<sup>1</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1,2</sup> y J.C. García-Pagán<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>3</sup>Departamento de Patología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La hipertensión portal idiopática no cirrótica (HPI) es una enfermedad rara caracterizada por un aumento de la presión portal en ausencia de una causa conocida de hipertensión portal como la cirrosis. La HPI afecta frecuentemente a gente joven y está asociado con una gran morbilidad. Actualmente, la fisiopatología no es conocida y por lo tanto no hay tratamientos etiológicos, y el tratamiento se basa en el de las complicaciones de la hipertensión portal. Existen modelos animales, que presentan alguno de los hallazgos típicos aunque ninguno reproduce los hallazgos característicos (hemodinámicos y/o histológicos) en huma-

nos. Esto supone una gran limitación para el estudio de las vías moleculares involucradas en el desarrollo de HPI, la identificación de nuevas dianas terapéuticas y la evaluación del efecto de potenciales fármacos. El objetivo de este estudio es desarrollar y caracterizar un modelo preclínico de HPI que reproduzca la fisiopatología de esta enfermedad.

**Métodos:** Ratas Sprague Dawley macho de 2 semanas se alimentaron con dieta rica en selenio (4 ppm) durante 4 semanas seguido de administración intraperitoneal de oxaliplatino (3 mg/kg), ácido folínico (45 mg/kg) y 5-fluorouracilo (25 mg/kg) una vez por semana durante 8 semanas bajo dieta normal (HPI; n = 4). Ratas Sprague Dawley alimentadas con dieta normal y peso corporal similar se usaron como controles (CT; n = 6). Se determinaron in vivo parámetros hemodinámicos y sistémicos: presión arterial media (MAP), presión portal (PP), flujo sanguíneo portal (PBF) y resistencia intrahepática (IHR). Los cambios histológicos fueron evaluados con tinción de hematoxilina-eosina y la fibrosis sinusoidal con la tinción Sirius Red.

**Resultados:** Las ratas con HPI tuvieron un aumento significativo de la PP (CT: 7,57 ± 0,96 vs HPI: 11,30 ± 0,85 mmHg) sin cambios significativos en la MAP ni en el PBF, resultando en un aumento de la IHR (CT: 4,75 ± 0,66 vs HPI: 10,18 ± 4,72 mmHg/ml·min·g-1). Además, las ratas presentaron un aumento en el peso del hígado (CT: 14,4 ± 1,5 vs HPI: 18,6 ± 2,7 g) y del bazo (CT: 0,85 ± 0,22 vs HPI: 1,29 ± 0,34 g) sin presentar cambios en el peso del animal, mostrando el desarrollo de hepatoesplenomegalia. Finalmente, analizamos los cambios histológicos y observamos que los animales con HPI presentaban de manera uniforme dilatación sinusoidal, cambios incipientes de hiperplasia nodular regenerativa y fibrosis sinusoidal, principales características encontradas en biopsias de pacientes con HPI.

**Conclusiones:** Este modelo preclínico de HPI reproduce la mayoría de las características propias de los pacientes: hipertensión portal en ausencia de cirrosis, esplenomegalia y cambios histológicos como dilatación sinusoidal, hiperplasia nodular regenerativa y fibrosis sinusoidal. Este es un modelo prometedor de HPI que podría ser útil para estudiar este síndrome y para probar nuevos tratamientos.

### 4. CAMBIOS SECUENCIALES EN EL MICROBIOMA DE GANGLIOS LINFÁTICOS MESENTÉRICOS Y EN LA RESPUESTA INMUNE DURANTE LA INDUCCIÓN DE CIRROSIS EN RATAS

E. Sánchez<sup>1,2,3</sup>, A. Santiago<sup>4</sup>, A. Clark<sup>4</sup>, M. Pozuelo<sup>4</sup>, M. Calvo<sup>2,4</sup>, F. Yáñez<sup>4</sup>, G. Sarrabayrouse<sup>4</sup>, L. Perea<sup>5</sup>, S. Vidal<sup>2,5</sup>, C. Juárez<sup>2,5</sup>, C. Guarner<sup>1,2,3</sup>, C. Manichanh<sup>2,3,4</sup> y G. Soriano<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca, IIB-Sant Pau, Barcelona.

<sup>2</sup>Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>3</sup>CIBEREhd, CIBER.

<sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Institut de Recerca de Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>5</sup>Departamento de Inmunología, Institut de Recerca, IIB-Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

**Introducción:** La microbiota intestinal desempeña un papel importante en la progresión de la cirrosis, siendo la translocación bacteriana un factor clave en su patogénesis y en la aparición de complicaciones de la cirrosis. Sin embargo, la relación entre los cambios en la microbiota intestinal, la respuesta inmune y la evolución de la cirrosis no son bien conocidos.

**Objetivos:** Estudiar los cambios en la composición del microbioma y la respuesta inmune durante la progresión de la cirrosis inducida por CCl4 en un modelo experimental en ratas en diferentes compartimentos clave en la translocación bacteriana.

**Métodos:** Estudio de la composición por secuenciación del gen 16S de ADNr (Illumina), la carga microbiana por qPCR (Applied Biosystems) y la respuesta inmune (ELISA eBiosciences) en heces, contenido ileocecal, ganglios linfáticos mesentéricos, sangre y líquido ascítico en ratas control, ratas de 6, 8 y 10 semanas de inducción de cirrosis por sondaje gástrico de CCl4, y ratas cirróticas con ascitis.

**Resultados:** Tanto en las ratas control como en aquellas con cirrosis inducida por administración de CCl4, el microbioma de ganglios linfáticos mesentéricos, sangre y líquido ascítico mostró una composición similar entre sí, y diferente del microbioma de heces y contenido ileocecal. Se observó que tras la inducción de cirrosis en ratas hubo un aumento en la abundancia relativa de grupos de bacterias beneficiosas (simbiontes) para intentar desplazar a patobiontes, pero al desarrollar ascitis, los simbiontes no consiguieron compensar los patobiontes. La carga microbiana en los ganglios linfáticos mesentéricos de las ratas con ascitis aumentó con respecto a los otros grupos, mostrando una correlación positiva con la abundancia relativa de patobiontes (proteobacteria). Entre otros géneros, *Escherichia* y *Candidatus arthromitus* se correlacionaron positivamente con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias sistémicas como el TNF $\alpha$  e IL6. *Candidatus arthromitus* se detectó en muestras de contenido ileocecal, ganglios linfáticos mesentéricos, líquido ascítico y sangre pero no en heces, lo que sugiere que las determinaciones de microbiota fecal no son representativas de la disbiosis del contenido ileocecal.

**Conclusiones:** En el presente estudio demostramos que los cambios del microbioma, tanto en heces como en contenido ileocecal, están asociados con cambios microbianos en los ganglios linfáticos mesentéricos, así como con un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias. Estos resultados proporcionan evidencias adicionales del papel que juega el eje intestino-hígado-respuesta inmune en la progresión de la cirrosis.

## 5. LA DEFICIENCIA DEL GEN TCF20 EN RATONES AGRAVA EL DAÑO HEPÁTICO CAUSADO POR EL TRATAMIENTO CON TETRACLORURO DE CARBONO

B. Córdoba-Jover<sup>1</sup>, J. Ribera<sup>1</sup>, I. Portolés<sup>1</sup>, S. Sandalinas<sup>1</sup>, F. Elortza<sup>2</sup>, A. Pujo<sup>3</sup>, W. Jiménez<sup>1,4</sup> y M. Morales-Ruiz<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Ciberehd, Barcelona. <sup>2</sup>Plataforma de Proteómica, CIC biogUNE, CIBERehd ProteoRed-ISCIII, Derio.

<sup>3</sup>UAT-CBATEG, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanya de la Vallès. <sup>4</sup>Departamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona.

<sup>5</sup>Grupo de Trabajo de Valoración Bioquímica de la Enfermedad Hepática-SEQC.

**Introducción:** La hepatopatía crónica cursa con el aumento en la producción y en el depósito de colágeno tipo I en hígado. Esta proteína, se sintetiza en el retículo endoplasmático tras el ensamblaje de dos cadenas peptídicas de procolágeno alfa1 (COL1A1) y procolágeno alfa2 (COL1A2). La expresión de ambos genes está regulada en gran medida por los factores de transcripción SP1 y Ets. Por tanto, la búsqueda de reguladores comunes a ambos factores de transcripción tiene interés clínico. En este contexto, el factor nuclear TCF20 actúa como coactivador de varios factores de transcripción entre los que se encuentran SP1 y Ets. Sin embargo, su función no ha sido evaluada previamente en el contexto de la fibrosis hepática. Por ello, el objetivo del presente estudio fue generar un ratón deficiente en el gen TCF20 y evaluar su implicación en el proceso fibrogénico.

**Métodos:** Los ratones deficientes en TCF20 se generaron mediante la microinyección de células madre embrionarias de ratón

D09tm1(KOMP)Mbp (KOMP Repository) a blastocitos C57Bl/6J.Ola. Hsd. La fibrosis hepática fue inducida mediante la administración i.p. de tetracloruro de carbono (CCl4) tres veces por semana durante 4 semanas. El proteoma de hígados de embriones E18,5 fue cuantificado mediante Label-free nLC MS/MS (Thermo Fisher Scientific). El silenciamiento de TCF20 en células estrelladas hepáticas de ratón (GRX) se realizó mediante la transfección estable de un plásmido codificante de un shRNA específico para TCF20.

**Resultados:** La deficiencia de TCF20 en homocigosis presentó un fenotipo letal en ratones recién nacidos. El análisis bioinformático del proteoma de hígados de embriones E18,5 de ratón TCF20/- (n = 5) reveló alteraciones en las vías de síntesis de aminoácidos y la fosforilación oxidativa. En contraste, los ratones heterocigotos para TCF20 (TCF20+/-) fueron viables sin ninguna anomalía fenotípica aparente. Tras el tratamiento con CCl4, los ratones TCF20+/- presentaron una mayor área de fibrosis hepática en comparación con los ratones TCF20+/+ (3,2 ± 0,1 vs 2,1 ± 0,1 fibrosis, respectivamente; p < 0,001); así como niveles de ALT (2145 ± 1367,7 vs 690,4 ± 215,9 U/L, p < 0,01), AST (1413 ± 142,7 vs 562,4 ± 146,9 U/L, p < 0,01) y BUN (21 ± 2,5 vs 14,4 ± 1,0 mg/dL, p < 0,05) significativamente más elevados. Las células GRX con la expresión silenciada de TCF20 (silenciamiento del 70%) sobreexpresaron COL1A1 en comparación con el grupo control (p < 0,05).

**Conclusiones:** La deficiencia del gen TCF20 en homocigosis causa letalidad temprana post-embriónica. En heterocigosis, la deficiencia parcial de TCF20 está asociada a un incremento de fibrosis y lesión hepática in vivo y sobreexpresión de colágeno en células HSC de ratón. Por tanto, nuestros resultados muestran una nueva función para TCF20 como atenuador de la fibrogénesis hepática.

## 6. PAPEL DE LA MITOFAGIA ENDOTELIAL DURANTE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA FIBROSIS HEPÁTICA

M. Ruart<sup>1</sup>, N. Suárez-Herrera<sup>1</sup>, G. Campreciós<sup>1,2</sup>, C. Berbel<sup>1,2</sup>, A. Baiges<sup>1,2</sup>, J.C. García-Pagán<sup>1,2</sup> y V. Hernández-Gea<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. University of Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas.

**Introducción:** El mantenimiento del fenotipo endotelial es esencial para lograr una respuesta celular adecuada ante el daño hepático. La pérdida del fenotipo de la célula endotelial (LSEC) conocido como disfunción endotelial (DE) es el evento clave en el inicio y la progresión de la fibrosis ya que las LSEC disfuncionantes contribuyen a la activación de la célula hepática estrellada (CHE). Defectos en la autofagia endotelial exacerbaban la DE y agravan la fibrosis debido, al menos en parte, a una respuesta antioxidante ineficiente y una acumulación de mitocondrias disfuncionantes con el consiguiente agravamiento del estrés oxidativo (EO). La mitofagia es un proceso que elimina de forma selectiva las mitocondrias dañadas (principalmente por EO) y su papel en la DE y la fibrosis hepática es desconocida. Nuestra hipótesis es que la potenciación de la mitofagia al disminuir las mitocondrias disfuncionantes, aliviaría el EO, mejoraría el fenotipo de la LSEC y por consiguiente la fibrosis hepática.

**Métodos:** En LSEC aisladas de ratas control se indujo disfunción in vitro cultivándolas hasta 48 horas. Además se aislaron LSEC disfuncionantes in vivo de ratas tratadas con CCl4. En estas LSEC disfuncionantes se evaluó la mitofagia, mediante marcadores de la vía de señalización de PINK1/Parkin, la presencia de mitocondrias disfuncionantes (Mitosox) y el estrés oxidativo mediante los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, para evaluar el impacto de EO en la mitofagia, se trataron LSEC con H2O2 y se

evaluaron los niveles de mitofagia. Además en LSEC de ratón (TSEC) se inhibió genéticamente la autofagia (siAtg7) y se potenció mediante tratamiento con espermidina y se evaluó el EO, la viabilidad endotelial y actividad mitofágica.

**Resultados:** Las LSEC disfuncionantes (in vitro e in vivo) presentaron un aumento de ROS, un acúmulo de mitocondrias disfuncionantes y una reducción en los niveles de mitofagia. El estrés oxidativo exógeno provocó disfunción mitocondrial que se acompañó de una potenciación de la mitofagia. La inhibición génica de la autofagia en TSEC (siAtg7) se asoció a una acumulación de mitocondrias disfuncionantes y un aumento de estrés oxidativo. La potenciación de la mitofagia mediante espermidina mejoró la respuesta endotelial al estrés oxidativo, aumentando la viabilidad y reduciendo ROS, contribuyendo todo ello a una mejoría del fenotipo endotelial.

**Conclusiones:** La potenciación de la mitofagia mejora la respuesta endotelial al estrés oxidativo mediante la eliminación selectiva de mitocondrias disfuncionantes (mitofagia) y mejora el fenotipo endotelial pudiendo ser una nueva estrategia antifibrótica.

## 7. LA RELEVANCIA DEL CORTISOL EN EL TRASPLANTE DE INJERTOS HEPÁTICOS ESTEATÓSICOS PROCEDENTES DE DONANTES CON MUERTE CEREBRAL

E. Negrete-Sánchez<sup>1</sup>, C.G. Ávalos de León<sup>1</sup>, M.B. Jiménez Castro<sup>2</sup>, A. Casillas-Ramírez<sup>3,4</sup>, J. Gulfo<sup>1,5</sup>, M.E. Cornide-Petronio<sup>1</sup>, E. Bujaldón<sup>1</sup>, F. Rotondo<sup>1</sup>, J. Gràcia-Sancho<sup>6</sup> y C. Peralta<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>2</sup>Transplant Biomedicals S.L. <sup>3</sup>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Matamoros, México. <sup>4</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad de Ciudad Victoria, Ciudad Victoria, México. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona. <sup>6</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona.

**Introducción:** Actualmente, alrededor del 80% de los trasplantes proceden de donantes con muerte cerebral y se estima que alrededor del 50% de estos donantes presentan algún grado de esteatosis. Tanto la muerte cerebral como la esteatosis reducen la tolerancia del injerto a la isquemia-reperfusión e incrementan el riesgo de fallo primario. El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal actúa principalmente a través de la hormona cortisol. El cortisol, por su parte, es un destacado esteroide antiinflamatorio que protege contra la muerte celular en diferentes enfermedades hepáticas. El presente estudio pretende elucidar el papel del cortisol sobre los efectos nocivos provocados por la muerte cerebral en el trasplante de hígados esteatósicos.

**Métodos:** El cortisol fue modulado farmacológicamente en los injertos hepáticos procedentes de donantes con o sin muerte cerebral. Previo a la implantación del injerto hepático en el receptor y tras el trasplante, se analizó el daño hepático y la respuesta inflamatoria, así mismo se caracterizaron los mecanismos subyacentes involucrados.

**Resultados:** Nuestros resultados muestran que la inducción de la muerte cerebral redujo la actividad secretora del eje hipotalámico, al reducir los niveles de la hormona ACTH y el cortisol circulante, generando el efecto opuesto en el injerto hepático. El incremento de ACTH hepático puede ser un intento de contrarrestar la disminución de ACTH circulante inducidos por los injertos procedentes de donantes con muerte cerebral. La administración de cortisol exógeno en donantes con muerte cerebral puso en marcha la maquinaria enzimática necesaria para mantener los niveles de cor-

tisol hepático elevados. Además, el cortisol, activó la vía PI3K/Akt, reduciendo la inflamación y el daño hepático, dando como resultado el incremento en la supervivencia del receptor.

**Conclusiones:** Este estudio proporciona nuevos avances sobre la fisiopatología del injerto hepático procedente de donantes con muerte cerebral donde el tratamiento con cortisol podría convertirse en una estrategia factible y altamente protectora en injertos esteatósicos al reducir la respuesta inflamatoria y el daño inducido por la muerte cerebral, mejorando en última instancia la calidad del injerto hepático.

## 8. LA ESTEATOSIS HEPÁTICA COMO FACTOR INVOLUCRADO EN LA REGULACIÓN DEL CORTISOL EN HÍGADOS SOMETIDOS A HEPATECTOMÍA PARCIAL BAJO OCLUSIÓN VASCULAR

E. Bujaldón<sup>1</sup>, M.E. Cornide-Petronio<sup>1</sup>, E. Negrete Sánchez<sup>1</sup>, C.G. Ávalos de León, M.B. Jiménez-Castro<sup>2</sup>, J. Gulfo<sup>3</sup>, F. Rotondo<sup>1</sup>, J. Gràcia-Sancho<sup>4</sup> y C. Peralta<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>2</sup>Transplant Biomedicals, S.L. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>4</sup>Laboratorio de Hemodinámica Hepática, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona.

**Introducción:** La hepatectomía parcial (PH) bajo oclusión vascular es una estrategia común para evitar el sangrado en cirugías hepáticas. La esteatosis es un factor de riesgo importante, asociado con complicaciones postoperatorias y mortalidad. El cortisol es una hormona que estimula la proliferación en PH.

**Objetivos:** Estudiar el impacto de la esteatosis en la regulación de los niveles de cortisol en el contexto de PH bajo oclusión vascular.

**Métodos:** Se usaron ratas macho Zucker obesas con una esteatosis hepática del 60-70%, y no obesas (no esteatósicas) para el modelo de PH del 70% bajo oclusión vascular. La vía ACTH-cortisol fue modulada farmacológicamente y estudiamos los niveles de cortisol hepático y su metabolismo, así como su impacto en la lesión hepática, la regeneración y los mecanismos subyacentes. La posible implicación del tejido adiposo como órgano secretor también fue estudiada.

**Resultados:** La presencia de esteatosis hizo que los niveles de cortisol circulantes y hepáticos se vieran aumentados después de la cirugía de PH bajo oclusión vascular. Esto resultó en un incremento neto de ACTH, insuficiente para reducir los niveles de cortisol y, en consecuencia, la lesión hepática y regeneración se vieron perjudicadas. Los efectos nocivos del cortisol están ligados a niveles altos de acetilcolina (ACh). La acumulación de cortisol en el hígado remanente no fue originada por el tejido adiposo. El tratamiento con un antagonista del receptor muscarínico M3 (pero no del a7) de la ACh revirtieron los efectos perjudiciales. En cambio, en hígados no esteatósicos, los mecanismos metabólicos del cortisol son suficientes para mantener los niveles bajos mediante la estimulación de las enzimas productoras de cortisol (11-bHSD1) y la inhibición de las enzimas encargadas de la eliminación de cortisol (5bR). También es suficiente para contener la lesión hepática y mantener la regeneración. Al administrar cortisol, las enzimas que lo eliminan se vieron estimuladas (5aR1 y 5bR).

**Conclusiones:** La esteatosis es un factor determinante en los mecanismos de regulación de los niveles hepáticos de cortisol. Los hígados esteatósicos son incapaces de controlar satisfactoriamente los niveles de cortisol, traduciéndose a un aumento de la lesión hepática y fallo regenerativo debido a una acumulación de ACh tras PH bajo oclusión vascular.

## 9. MECANISMOS IMPLICADOS EN LA DISMINUCIÓN DE LA EXPRESIÓN/FUNCIÓN DE LA ENZIMA ACIL-COA OXIDASA 2 (ACOX2) QUE CONDUCE A ESTRÉS OXIDATIVO Y ESTRÉS DE RETÍCULO ENDOPLÁSMICO EN LOS HEPATOCITOS

M. Alonso-Peña<sup>1</sup>, H.M. Hermanns<sup>2</sup>, E. Herráez<sup>1,3</sup>, O. Briz<sup>1,3</sup>, M.J. Monte<sup>1,3</sup>, M. Sánchez-Martín<sup>4</sup>, P. Berrocal<sup>4</sup>, I. García-Tuñón<sup>4</sup>, R.A. Espinosa-Escudero<sup>1</sup>, J. Prieto<sup>3,5</sup>, A. Geier<sup>2</sup> y J.J.G. Marín<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca. <sup>2</sup>Departamento de Medicina II, División de Hepatología, Hospital Universitario de Würzburg, Würzburg, Alemania. <sup>3</sup>Centro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>4</sup>Servicio de Transgénesis, Nucleus, IBSAL, Universidad de Salamanca. <sup>5</sup>Departamento de Medicina, Clínica Universidad de Navarra y Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona.

**Introducción:** La deficiencia parcial de la enzima Acil-CoA oxidasa 2 (ACOX2) es un trastorno hereditario de reciente descubrimiento que cursa con hipertransaminasemia asintomática y acumulación en suero y orina de metabolitos intermediarios de la síntesis de ácidos biliares, principalmente ácido trihidroxicolestanoico (THCA), que es el sustrato de esta enzima.

**Objetivos:** Investigar los mecanismos implicados en la regulación de la expresión de ACOX2 y las consecuencias patogénicas de la ausencia de esta actividad enzimática.

**Métodos:** La expresión de ACOX2 se determinó por PCR cuantitativa y Western blot (WB) en hepatocitos humanos inmortalizados o en cultivo primario, así como en las líneas celulares de hepatoma HepG2 y Huh7, tras la incubación con ácidos biliares (ABs), agonistas de FXR y de PPAR, FGF19 recombinante, oncostatina M (OSM), IL-6, IL-1beta y TNF-alfa. Para el estudio de las rutas de señalización implicadas en la regulación génica se utilizaron inhibidores farmacológicos específicos. Mediante mutagénesis dirigida, se generaron variantes genéticas de ACOX2 previamente descritas en la base de datos 1000 Genomas, para su expresión en células Huh7 mediante vectores lentivirales. Su capacidad de metabolizar THCA y, en última instancia, de generar ácido cólico, se midió por HPLC-MS/MS. El efecto del THCA sobre el estrés oxidativo celular se determinó por citometría de flujo usando sondas específicas. El estrés de retículo endoplásmico se evaluó mediante la inducción de las proteínas CHOP y GRP78, y el splicing de XBP1, medido por WB y PCR, respectivamente.

**Resultados:** Algunas variantes genéticas de ACOX2 fueron capaces de mantener su actividad enzimática, mientras otras perdieron total o parcialmente su capacidad de metabolizar el THCA, provocando estrés oxidativo y de retículo endoplásmico. En los hepatocitos humanos, ABs, FGF19 y OSM fueron capaces de disminuir la expresión de ACOX2. Un efecto similar pero más débil se encontró en el tratamiento con IL-6, IL-1beta y TNF-alfa, mientras que los agonistas de PPAR no tuvieron ningún efecto. La disminución de la expresión de ACOX2 mediada por OSM persistió durante 24h, incluso tras retirar esta citoquina, debido a su fuerte adhesión al colágeno extracelular. La supresión de la actividad de la kinasa Janus bloqueó completamente los efectos de OSM sobre la expresión de ACOX2, mientras que la inhibición de las MAPKs p38 y JNK no provocó ningún cambio. La inhibición de la vía de ERK1/2 restauró parcialmente la expresión del gen ACOX2 tras la incubación con OSM, mientras que fue capaz de bloquear completamente la inhibición mediada por FGF19.

**Conclusiones:** Los procesos inflamatorios y la colestasis, junto con la presencia de mutaciones inactivantes en el gen ACOX2, reducen la expresión y/o la función hepática de ACOX2, alterando el metabolismo de los ABs e induciendo estrés oxidativo y de retículo endoplásmico.

## 10. EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL ANTIRRETRÓVIRAL RILPIVIRINA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Á.B. Moragrega<sup>1</sup>, A. Martí-Rodrigo<sup>1</sup>, A. Gruvenska<sup>1</sup>, J.V. Esplugues<sup>1,2,3</sup>, N. Apostolova<sup>1,3</sup> y A. Blas-García<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat de València, Valencia. <sup>2</sup>FISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. <sup>3</sup>CIBERehd.

**Introducción:** Rilpivirina (RPV) es un fármaco antirretroviral ampliamente usado en la terapia anti-VIH, generalmente considerado seguro para el hígado y raramente asociado con toxicidad hepática en estos pacientes. Si bien existen escasos datos sobre los efectos de este fármaco en el hígado en presencia de otras complicaciones hepáticas crónicas, nuestro grupo ha descrito previamente que el tratamiento con RPV induce un claro efecto anti-esteatótico, anti-inflamatorio y anti-fibrótico en modelos murinos de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y de fibrosis inducida por tetracloruro de carbono (CCl4).

**Objetivos:** Determinar los mecanismos moleculares por los que RPV ejerce su papel anti-inflamatorio en la enfermedad hepática crónica, centrándonos en sus acciones sobre dos de las principales poblaciones hepáticas asociadas con el proceso inflamatorio: las células estrelladas hepáticas (CEH) y las células de Kupffer.

**Métodos:** In vivo, se analizaron los efectos de RPV sobre la progresión de EHGNA en un modelo nutricional en ratones C57BL/6 (12 semanas) y un modelo de fibrosis inducida por CCl4 (4 semanas). In vitro, se utilizaron las líneas celulares humanas LX-2 y U937 (monocitos posteriormente diferenciados a macrófagos), como modelos de CEH y células de Kupffer, respectivamente. Ambas líneas fueron tratadas con concentraciones clínicamente relevantes de RPV (1-8  $\mu$ M) durante 48h. Además, se realizaron experimentos clave en LX-2 activadas con TGF- $\beta$  (2,5 ng/mL). En ambos modelos se estudiaron las rutas moleculares involucradas mediante RT-PCR, Western Blot y determinaciones de actividad enzimática.

**Resultados:** Los datos obtenidos en ambos modelos animales revelaron el potencial anti-inflamatorio de RPV, reduciendo la expresión génica de marcadores pro-inflamatorios (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , caspasa 1 y NLRP3), así como la actividad de la enzima MPO. Además, RPV disminuyó de manera significativa la activación de las vías mediadas por NF- $\kappa$ B y por el inflamasoma NLRP3, e indujo la expresión de LxR $\alpha$ . Este mismo efecto fue evidente en CEH y macrófagos in vitro, observándose una disminución concentración-dependiente en la expresión génica y proteica de componentes clave del inflamasoma NLRP3, y un incremento en la expresión génica del factor de transcripción PPAR $\gamma$ , ampliamente relacionado con la activación de rutas anti-inflamatorias y anti-fibróticas.

**Conclusiones:** Más allá de su conocido papel como antirretroviral, RPV ejerce un claro efecto anti-inflamatorio que podría ser de gran relevancia en el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas como la EHGNA, aunque se necesitan más estudios para aclarar los mecanismos involucrados.

## 11. A NEW TRANSPORT AND PRESERVATION MEDICAL DEVICE FOR LIVER TRANSPLANTATION

M.B. Jiménez-Castro<sup>1</sup>, F. Camarena<sup>2</sup>, M.E. Cornide-Petronio<sup>3</sup>, N. Jiménez<sup>2</sup>, J. Gràcia-Sancho<sup>4</sup> and C. Peralta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Transplant Biomedicals S.L., Barcelona. <sup>2</sup>Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular, Universitat Politècnica de València, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Valencia. <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>4</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

**Introduction:** The injury of the graft sustains during cold ischemia time negatively results in a poor quality of life for the pa-

tient, the need for transplanting again, and more problems in the availability of organs for transplant because liver grafts from extended criteria donors are extremely vulnerable to cold ischemia injury. Our aim is provide a new device in transplantation based on the combination of ultrasounds and hypothermia for liver transport and preservation that increases viability of liver grafts during cold ischemia before being implanted in the recipient, in comparison to what could be obtained with known devices.

**Methods:** Pig livers grafts from the Landrace breed were perfused with preservation solution at 4 °C to remove the blood and placed on the transport device with or without ultrasound and maintained in such conditions during the ischemic period (8h). To assess damage induced by ischemia, transaminase and lactate dehydrogenase levels were measured in the perfusate and by means of determining the caspase 3 activity in liver tissue. Malondialdehyde levels were determined in liver tissue as an oxidative stress index, and ATP levels were determined as an organ energy metabolism preservation index.

**Results:** The protection of liver grafts (confirmed by the reduction in transaminases, lactate dehydrogenase, caspase 3 and MDA as well as ATP preservation) conferred by UW solution under cold conditions (2-6 °C) is higher than that obtained with Celsior or Ringer solution. A synergistic protective effect was observed because the protection obtained when both treatments (cold conditions and ultrasounds at low frequency and intensity) are combined is much better than the sum of protections obtained when both treatments are applied separately. The protection conferred by ultrasounds were independently of the preservation solution used.

**Conclusions:** The obtained results indicated a synergistic effect when both treatments (cold conditions and ultrasound) are combined because the protection obtained when both treatments are combined is much better than the sum of protections obtained when both treatments are applied separately. Furthermore, the protection obtained when both treatments are combined and in the presence of preservation solution is much better than that obtained when both treatments are combined without preservation solution. Finally, we provide a novel method and equipment for transporting and storing liver grafts under better conditions than those currently available.

## 12. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LAS PROTEÍNAS BMP8A Y BMP8B EN DISTINTAS SITUACIONES DE DAÑO HEPÁTICO

P. Marañón<sup>1</sup>, E. Rey<sup>1</sup>, C. García-Monzón<sup>1,2</sup>  
y Á. González-Rodríguez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

Las proteínas morfogenéticas óseas (en inglés, *Bone Morphogenic Proteins*, BMP) son factores de crecimiento que ejercen efectos pleiotrópicos en varios tejidos regulando diferentes procesos fisiológicos de la homeostasis celular. Sin embargo, la implicación de estos factores de crecimiento en patologías hepáticas apenas ha sido estudiada. Por ello, el objetivo de este estudio fue determinar la expresión de las proteínas BMP8a y BMP8b en distintas situaciones de daño hepático. Para ello, se realizó un análisis histológico y se examinaron los niveles de expresión de BMP8a, BMP8b y de los componentes implicados en su señalización en distintos modelos experimentales de daño hepático: ratones tratados con paracetamol como modelo de daño hepático agudo, ratones alimentados con una dieta con alto contenido en grasa o con dieta deficiente en metionina y colina para reproducir la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA), y ratones sometidos a ligadura del conducto biliar o a inyección intraperitoneal con tetracloruro de carbono como modelos de fibrosis hepática. Asimismo, se determinaron los niveles de BMP8a y BMP8b en hepatocitos (Huh7) y células estelares hepáticas (LX2) tratados con diferentes estímulos en un intento de reproducir las condiciones experimentales de los modelos animales. Primero, se validaron los modelos murinos mediante un análisis histológico del hígado y posterior análisis molecular de marcadores específicos de cada uno de los modelos. A continuación, se determinaron los niveles de ARNm de BMP8a y BMP8b mediante RT-qPCR observando que la expresión hepática de ambas BMP aumentó de forma significativa en todos los modelos animales de daño hepático en comparación con sus respectivos controles, en paralelo al aumento de expresión observado del marcador de daño hepático FGF21. Asimismo, los resultados obtenidos de los experimentos en células mostraron que la expresión de estas BMP también se elevó tanto en hepatocitos Huh7 tratados con paracetamol, ácidos grasos o TGFβ, como en células LX2 estimuladas con TGFβ. Estos resultados demuestran que la expresión hepática de BMP8a y BMP8b aumenta tras un daño agudo o crónico, y tanto los hepatocitos como las células estelares hepáticas podrían contribuir a su producción hepática tras el daño. Por todo ello, los resultados obtenidos sugieren que dichos factores de crecimiento podrían estar involucrados en la patogénesis de enfermedades hepáticas agudas y crónicas, y por tanto sería interesante estudiar su papel en la progresión de las mismas.

ción del conducto biliar o a inyección intraperitoneal con tetracloruro de carbono como modelos de fibrosis hepática. Asimismo, se determinaron los niveles de BMP8a y BMP8b en hepatocitos (Huh7) y células estelares hepáticas (LX2) tratados con diferentes estímulos en un intento de reproducir las condiciones experimentales de los modelos animales. Primero, se validaron los modelos murinos mediante un análisis histológico del hígado y posterior análisis molecular de marcadores específicos de cada uno de los modelos. A continuación, se determinaron los niveles de ARNm de BMP8a y BMP8b mediante RT-qPCR observando que la expresión hepática de ambas BMP aumentó de forma significativa en todos los modelos animales de daño hepático en comparación con sus respectivos controles, en paralelo al aumento de expresión observado del marcador de daño hepático FGF21. Asimismo, los resultados obtenidos de los experimentos en células mostraron que la expresión de estas BMP también se elevó tanto en hepatocitos Huh7 tratados con paracetamol, ácidos grasos o TGFβ, como en células LX2 estimuladas con TGFβ. Estos resultados demuestran que la expresión hepática de BMP8a y BMP8b aumenta tras un daño agudo o crónico, y tanto los hepatocitos como las células estelares hepáticas podrían contribuir a su producción hepática tras el daño. Por todo ello, los resultados obtenidos sugieren que dichos factores de crecimiento podrían estar involucrados en la patogénesis de enfermedades hepáticas agudas y crónicas, y por tanto sería interesante estudiar su papel en la progresión de las mismas.

## 13. SIMVASTATIN-LOADED NANOPARTICLES ARE MORE EFFECTIVE AND LESS TOXIC THAN FREE SIMVASTATIN IN A PRE-CLINICAL MODEL OF ADVANCED CHRONIC LIVER DISEASE

D. Hide<sup>1</sup>, M. Gil<sup>1</sup>, F. Andrade<sup>2</sup>, D. Rafael<sup>2</sup>, S. Augustin<sup>1</sup>, S. Schwartz, J. Genescà<sup>1</sup> and M. Martell<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Enfermedades Hepáticas, Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, CIBER, Universidad Autónoma de Barcelona. <sup>2</sup>Drug Delivery and Targeting Group-CIBIM, Barcelona.

**Introduction and objectives:** Polymeric micelles (PM) are biodegradable, biocompatible and FDA-approved drug delivery systems (DDS), which are mainly directed to the liver and, due to its properties, can potentially load any type of molecule. Statins have demonstrated high potential to be considered a future treatment for chronic liver disease (CLD) but its side effects in patients with severely deteriorated hepatic function limit the administered dose and, thus, its effect. We aim at developing a drug delivery system based on PM to better target the liver sinusoidal endothelial cells (LSEC) and encapsulate simvastatin (PM-simva) in order to avoid muscular and hepatic toxicity and then improve the effectiveness and safety of the drug.

**Methods:** Rats underwent bile duct ligation (BDL) and, 3 weeks after, cell isolation or in vivo treatment were performed. In cultured cells internalization was studied by flow cytometry after incubation with DTAF-labelled PM; to test its effect cells were treated for 16h with empty PM, free simvastatin or PM-simv and gene expression was evaluated. In vivo, PM were i.v. administered once a day during one week and compared with vehicle or oral simvastatin treatments in haemodynamic studies.

**Results:** In vitro, LSEC derived from cirrhotic rats internalize PM-simva in similar way than healthy cells; after 10 min 50% of cells internalize PM and increased to 80% after 4h. PM-simva have an effect increasing simvastatin target gene KLF2 in LSEC, Kupffer cells and hepatocytes. In LSEC this is associated with increased eNOS and reduced endothelin-1 expression. In KC and hepatocytes, KLF2 increased expression is associated with an increase in markers of cell phenotype maintenance. In vivo, PM-simva biodistribution in

BDL rats is mainly hepatic, 40% accumulate in the liver within 30 minutes and importantly, have little muscular accumulation (2.4%). When administered for one week, hepatic toxicity is 70% in oral simvastatin vs 0% in PM-simva and they reduce portal pressure (PP) from 16.8 in vehicle rats to 14.9 mmHg in PM-simva group ( $p = 0.057$ ). PP in oral simvastatin treatment is 15.7 mmHg.

**Conclusions:** PM-simva show its effectiveness in improving liver cell phenotype in BDL-derived cells. Furthermore they cause less hepatic toxicity in this model and have greater effect in reducing portal hypertension being suitable DDS for treatments in CLD.

#### 14. N-RAS PROTEGE FRENTE A LA FIBROSIS HEPÁTICA EXPERIMENTAL MANTENIENDO LA HOMEOSTASIS DEL HEPATOCITO

K. Zheng<sup>1,2</sup>, F. Hao<sup>1,2,3</sup>, Y.A. Nevzorova<sup>2,4,5</sup>, S. Medrano<sup>1,2</sup>, J. Vaquero<sup>6,7,8</sup>, M. Gómez del Moral<sup>9</sup>, R. Bañares<sup>6,7,8</sup>, J.R. Regueiro<sup>1,2</sup>, E. Martínez-Naves<sup>1,2</sup>, E. Fernández-Malavé<sup>1,2</sup> y F.J. Cubero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria 12 de Octubre (imas12), Madrid. <sup>3</sup>Department of Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China.

<sup>4</sup>Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid.

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Alemania. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

<sup>7</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. <sup>8</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>9</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid.

**Introducción y objetivos:** Los genes Ras (H-ras, K-ras y N-ras) codifican para las proteínas RAS que tienen funciones fundamentales en la regulación de la supervivencia, diferenciación, crecimiento y apoptosis celular. Aparte de sus propiedades oncogénicas, poco es sabido sobre el contexto y las funciones fisiológicas dependientes de las proteínas RAS. En particular, N-RAS está claramente involucrada en la función de las células inmunitarias. La fibrogénesis hepática se desarrolla en respuesta a citocinas inflamatorias, interacciones celulares con células inmunes y señales morfogénicas. En el presente trabajo, planteamos la hipótesis de que N-RAS desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la fibrogénesis hepática.

**Métodos:** Ratones N-ras deficientes (N-ras-/-) y silvestres (N-ras+/+) criados en un fondo C57BL/6 fueron sometidos a fibrosis perifibrilar o periportal usando (i) ligadura del conducto biliar (BDL) y (ii) fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) durante 28 días, respectivamente. Ratones "sham" o tratados con aceite de maíz fueron utilizados como controles. Tras el sacrificio, los hígados fueron examinados histopatológicamente y se realizaron estudios de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica, Western Blot, PCR a tiempo real y chip de ADN.

**Resultados:** El examen histopatológico de los ratones N-ras-/- mostró mayor presencia de focos necróticos asociados con marcadores significativamente elevados de daño hepático en suero en comparación con ratones N-ras+/+, 28 días después de BDL y CCl<sub>4</sub>. Los hígados N-ras-/- exhibieron mayor número de positividad para TUNEL y proliferación celular incrementada (ej.: PCNA y Ki-67). Además, la infiltración de células CD11b+, F4-80+ y CD4+ fue significativamente mayor en animales N-ras-/- comparados con los N-ras+/+, 28 días después del tratamiento. La expresión de proteínas de colágeno de tipo I y III y de  $\alpha$ sMA, un marcador de la activación

de células estrelladas hepáticas, era elevada en ratones N-ras-/. Mecánicamente, los hígados de ratones N-ras-/- mostraron activación de RIPK1/3 y pMLKL junto con niveles reducidos de Caspasa-3 y -8. Así mismo, la deficiencia de N-ras desencadenó la sobreexpresión de pAKT, pERK y de pJNK12.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que N-RAS desempeña un papel fundamental en la fibrogénesis hepática. La deficiencia de N-RAS desencadenó muerte celular por necroptosis, proliferación compensatoria exacerbada, aumento de la inflamación y la infiltración de células inmunes y fibrogénesis hepática agravada. Estos hallazgos sugieren que la modulación de N-RAS podría ser un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica.

#### 15. A SUBLETHAL DOSE OF ACETAMINOPHEN (APAP) SUICES TO INDUCE THE UNFOLDED PROTEIN RESPONSE (UPR) IN HEPATOCYTES THROUGH AN IRE1 $\alpha$ -JNK1-XBP1S-DEPENDENT MECHANISM

H. Ye<sup>1,2</sup>, K. Zheng<sup>1,2</sup>, Y.A. Nevzorova<sup>2,3,4</sup>, B. Martín-Adrados<sup>1,2</sup>, L.J. Nelson<sup>5</sup>, M. Gómez del Moral<sup>6</sup>, J. Vaquero<sup>7,8,9</sup>, R. Bañares<sup>7,8,9</sup>, E. Martínez-Naves<sup>1,2</sup> and F.J. Cubero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ORL, Complutense University School of Medicine, Madrid. <sup>2</sup>12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid. <sup>3</sup>Department of Genetics, Physiology and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University, Madrid. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany.

<sup>5</sup>Institute for Bioengineering (IBioE), Human Tissue Engineering, Faraday Building, The University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland. <sup>6</sup>Department of Cell Biology, Complutense University School of Medicine, Madrid. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

<sup>8</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. <sup>9</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

**Introduction and objectives:** Acetaminophen (APAP) overdose, a commonly used analgesic, is the leading cause of acute liver failure (ALF) in developed countries. Activation of the unfolded protein response (UPR) as a consequence of endoplasmic reticulum (ER) stress has been recently reported in APAP toxicity. However, the role of the UPR in APAP toxicity is rather contradictory and remains poorly understood. In this study, we aimed to unveil the role of the UPR during ALF.

**Methods:** Overnight fasted C57/BL6 male mice aged 12-14 weeks, were challenged with a sublethal injection of APAP [0, 75, 150&300 (mg/kg)]. Control mice received an equivalent volume of PBS. In parallel, HepaRG cells were challenged with APAP [10 mM]. Twenty-four hours later mice were sacrificed and tissues and cells collected. Histopathological examination of livers and cells, immunofluorescence and immunohistochemistry, Western Blot and Real time (RT)-qPCR studies and transmission electron microscopy (TEM) were performed.

**Results:** Serum ALT increased proportionally to the concentration of APAP reaching its peak at 300 mg/kg. APAP triggered strong hepatic damage characterized by necrotic foci in the liver parenchyma and massive hepatocyte death quantified by TUNEL-positive staining. Interestingly, markers of inflammasome formation such as NLRP3, IL-1 $\beta$  and TNF were significantly elevated associated with strong infiltration of CD11b, F4/80 and CD45-positive cells. Importantly, increased mRNA and protein expression of pIRE $\alpha$ , and XBP1s, BIP and CHOP, markers of UPR, were observed in mice challenged with 300 mg/kg APAP together with elevated phosphorylation of JNK1. Interestingly, stress of the ER induced hepatic steatosis and lipogenesis as observed by Oil Red O and triglyceride (TG) con-

tent. Moreover, specific inhibition of XBP1 in hepatocytes reversed APAP-induced injury. Finally, we validated our observations in Hep-ARC cells.

**Conclusions:** Our study strongly suggests that high concentrations of APAP induce the UPR associated to ER stress- induced lipogenesis, ultimately leading to hepatocyte death and ALF. This mechanism is linked to the activation of IRE1 $\alpha$ - JNK1-spliced X-box binding protein-1 (XBP1s) in hepatocytes.

## 16. LA DELECIÓN GENÉTICA DE KEAP1 ESPECÍFICAMENTE EN HEPATOCITOS MEJORA EL DAÑO HEPÁTICO, PERO DESENCADENA HEPATITIS POR SOBREEXPRESIÓN DE NRF2, EN DAÑO HEPATOTÓXICO

L. Morán<sup>1</sup>, N. López-Alcántara<sup>1</sup>, O. Estévez<sup>1</sup>, P. Ramadori<sup>2</sup>, C.J. Wruck<sup>3</sup>, J. Vaquero<sup>4,5,6</sup>, R. Bañares<sup>4,5,6</sup>, Y.A. Nevzorova<sup>2,7,8</sup> y F.J. Cubero<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna III, Hospital Universitario RWTH Aachen, Aachen, Alemania. <sup>3</sup>Departamento de Anatomía y Biología Celular, Hospital Universitario RWTH Aachen, Aachen, Alemania. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

<sup>7</sup>Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

<sup>8</sup>Instituto de Investigación Sanitaria 12 de Octubre (imas12), Madrid.

**Introducción y objetivos:** La hepatotoxicidad inducida por fármacos (DILI) es un grave problema de salud en países desarrollados. El daño hepático producido por paracetamol (APAP) se caracteriza por causar un daño oxidativo exacerbado. El sistema *Kelch-like ECH-associated protein 1/Nuclear factor erythroid 2-related factor* (Keap1/Nrf2) funciona como regulador de la defensa frente el estrés oxidativo. En el presente estudio, nos propusimos investigar la contribución de Nrf2 secretado por hepatocitos en DILI.

**Métodos:** Se utilizaron ratones (129s) con una delección específica de Keap1 en hepatocitos (Keap1 $\Delta$ hepa) y ratones floxeados (Keap1f/f). Ambos grupos fueron tratados con tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>, 0,6 mL/kg) y paracetamol (APAP, 500 mg/kg) y se sacrificaron a diferentes tiempos (0-28 días). Tras el sacrificio, las muestras de hígado se extrajeron y fueron procesadas para su estudio histopatológico, análisis de expresión de proteína (IF, IHC y WB) y de expresión de ARNm. En paralelo, el eje Keap1/Nrf2 fue minuciosamente estudiado en células HepaRG humanas.

**Resultados:** Los resultados obtenidos mostraron que, en modelos de daño hepático tóxico, se produjo una reducción significativa de marcadores de daño hepático (AST y ALT) y especies reactivas de oxígeno (ROS) en ratones Keap1 $\Delta$ hepa comparados con los ratones Keap1f/f, analizados mediante tinción con DHE (dihidroetidio) y 4-HNE (4-hidroxinonenal). Además, la toxicidad por DILI provocó un aumento significativo en la relación entre el peso corporal y el hepático (BW/LW) en ratones Keap1 $\Delta$ hepa. Por otra parte, el daño hepático por toxicidad desencadenó necroinflamación localizada en las áreas periportales en Keap1f/f, mientras que los ratones Keap1 $\Delta$ hepa presentaron un parénquima hepático con mucho menos daño. En concordancia, se produjo una disminución de los focos necróticos en Keap1 $\Delta$ hepa, relacionados con una significativamente menor positividad de células TUNEL. Curiosamente, se observó un incremento significativo en la deposición de colágeno evaluada por Sirius Red (SR) en ratones Keap1 $\Delta$ hepa en comparación con los ratones Keap1f/f. Estos resultados están asociados a un incremento de marcadores de fibrosis, incluyendo  $\alpha$ SMA y colágeno IA1 y a la

activación de células estelares hepáticas (HSC). Como resultado, la supresión de Keap1 en hepatocitos provocó la sobreexpresión de Nrf2 desencadenando un aumento de la inflamación en estos animales.

**Conclusiones:** La delección de Keap1 en hepatocitos desencadenó la sobreexpresión de Nrf2, provocando un incremento de la inflamación y fibrogénesis, y reducción de la muerte celular y daño hepático. Estos datos demuestran que Nrf2 juega un papel fundamental en hepatocitos en toxicidad inducida por fármacos.

## 17. COMUNICACIÓN HÍGADO-INTESTINO A TRAVÉS DE VESÍCULAS EXTRACELULARES (VES) DURANTE LA INTOXICACIÓN AGUDA ALCOHÓLICA: INFLUENCIA DEL GÉNERO Y LA EDAD

A. Lamas-Paz<sup>1,2</sup>, L. Morán<sup>1</sup>, F. Hao<sup>1,2,3</sup>, L. Moreno<sup>4,5,6</sup>, M. Gómez del Moral<sup>7</sup>, E. Martínez-Naves<sup>1,2</sup>, J. Vaquero<sup>2,5,6</sup>, R. Bañares<sup>2,5,6</sup>, Y.A. Nevzorova<sup>2,8,9</sup> y F.J. Cubero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria 12 de Octubre (imas12), Madrid.

<sup>3</sup>Department of Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghái, China. <sup>4</sup>Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>7</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. <sup>8</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Alemania.

<sup>9</sup>Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid.

**Introducción y objetivos:** El denominado “binge drinking” o consumo excesivo de gran cantidad de alcohol en un corto período de tiempo, se ha puesto de moda en la actualidad debido a su gran interés científico y la complejidad de su patofisiología. Sin embargo, los efectos provocados por esta forma de abuso del alcohol son desconocidos. El objetivo de nuestro estudio es investigar el efecto del “binge drinking” utilizando un modelo experimental de intoxicación aguda por alcohol.

**Métodos:** HepaRGs, una línea celular humana que muestra características similares a hepatocitos y Caco-2, una línea celular epitelial intestinal (CEI), fueron cultivadas en presencia o ausencia de concentraciones crecientes de alcohol (EtOH) [0-100 mM]. Así mismo, se aislaron vesículas extracelulares (VEs) mediante ultracentrifugación. Paralelamente, administramos una única dosis de EtOH [6 g/kg] a ratones C57BL/6 hembras y machos, jóvenes (8 semanas) y ancianos (52 semanas) en ayunas. A los controles, se les administró PBS. Los ratones se sacrificaron 8 h más tarde y los VEs fueron aislados de hepatocitos primarios y CEIs.

**Resultados:** La viabilidad celular de células HepaRG y Caco-2 fue inversamente proporcional a las concentraciones crecientes de EtOH. Curiosamente, células Caco-2 expuestas al sobrenadante de HepaRG tratadas con EtOH -pero no viceversa- mostraron daño celular exacerbado, medido por CCK8. Además, el tratamiento con VEs derivadas de células HepG2 produjo la fosforilación de p65 y suprimió la activación de JNK1 en células Caco2. Con el fin de replicar fisiológicamente el eje hígado-intestino *in vivo*, se llevó a cabo una intoxicación aguda con EtOH. Ratones ancianos macho mostraron aumento del daño hepático y muerte celular, mientras que las hembras de la misma edad estaban protegidas. El estudio histopatológico reveló proliferación ductular en hígados de ratones machos de edad avanzada, mientras que el tejido hepático de las hembras de edad avanzada manifestó una exacerbada inflamación, infiltración de células inmunes (CD11b) y esteatosis hepática ca-

racterizada por un alto contenido en triglicéridos y tinción con Oil Red O (ORO). En el colon, los ratones ancianos macho presentaron hipertrofia de las células caliciformes, producción de mucus (Mucina-2) y pérdida de la expresión de zonula occludens-1 (ZO-1). Por contra, las hembras de la misma edad, tenían niveles normales de mucina-2 y ZO-1. Además, los VEs aislados de hepatocitos primarios de ratones ancianas hembra fueron cultivados con CEIs para validar nuestros resultados.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que el eje hígado-intestino juega un papel fundamental durante el consumo excesivo de alcohol a través de la comunicación mediada por VEs. Este efecto es dependiente de la edad y el género. En conjunto, estos resultados abren nuevas vías de investigación para comprender la fisiopatología de la intoxicación aguda por etanol.

#### 18. EL FACTOR DE SPLICING SF3B1 SE SOBREEXPRESA EN HEPATOCARCINOMAS Y PODRÍA REPRESENTAR UNA NUEVA DIANA TERAPÉUTICA

J.L. López-Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, M. del Río-Moreno<sup>1,2,3,4</sup>,  
 J.M. Jiménez-Vacas<sup>1,2,3,4</sup>, A. Lara-López<sup>1,2,3,4</sup>, R. Ciria<sup>1,3</sup>,  
 M.E. Sánchez-Frías<sup>1,3</sup>, I. Gómez-Luque<sup>1,3</sup>,  
 M.T. Sánchez-Medianero<sup>1,3</sup>, J. Briceño<sup>1,3</sup>,  
 M. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</sup>, M. de la Mata<sup>1,5,6</sup>, J.P. Castaño<sup>1,2,3,4</sup>,  
 R.M. Luque<sup>1,2,3,4</sup> y M.D. Gahete<sup>1,2,3,4</sup>

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

A pesar de las opciones de tratamiento disponibles para el carcinoma hepatocelular (CHC), el pronóstico sigue siendo pobre, particularmente en pacientes diagnosticados en fase avanzada de la enfermedad. Por ello, es necesaria la identificación de nuevas dianas moleculares y el desarrollo de nuevos tratamientos. Una característica común en las patologías tumorales es la alteración o expresión aberrante de variantes de splicing que pueden actuar como oncogenes. En ocasiones, estas alteraciones están asociadas a la desregulación de la maquinaria responsable del proceso de splicing (spliceosoma y factores de splicing) y, por lo tanto, la identificación de componentes de esta maquinaria alterados podría ser clave en el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. Así, los objetivos de este trabajo fueron: 1) explorar el patrón de expresión de componentes del spliceosoma y factores de splicing en diferentes cohortes de pacientes con CHC disponibles en bases de datos, y 2) caracterizar el papel de las desregulaciones encontradas a nivel funcional (proliferación, migración, formación de tumorosferas y colonias) y mecanística (expresión génica y proteica) en líneas celulares de CHC (HepG2, Hep3B y SNU-387). Para ello se realizó un análisis *in silico* de datos de microarrays usando Oncomine™, donde se seleccionaron cuatro cohortes de pacientes con CHC en base a la existencia de datos de expresión génica en muestra control (hígado sano) y muestra tumoral (CHC) [Wurmbach Liver (75 pacientes), Roessler Liver 2 (445 pacientes), Roessler Liver (43 pacientes) y Mas liver (115)]. En concreto, se analizó *in silico* la expresión de 43 componentes del spliceosoma y factores de splicing seleccionados en función diferentes criterios (papel en el proceso de splicing, alteración en otros cánceres, relación con variantes de splicing importantes en CHC) y se observó que 18 de ellos (41,9%) se encontraban significativa y consistentemente sobreexpresados en todas las cohortes de pacientes con CHC. Uno de estos factores fue SF3B1, el cual puede suponer una nueva diana terapéutica, ya que existen compuestos que bloquean su función (Pladienolide-B). De hecho,

nuestros datos *in vitro* muestran un claro efecto inhibidor del tratamiento con Pladienolide-B sobre la proliferación, migración y formación de tumorosferas y colonias en las tres líneas celulares, donde se asoció con la modulación de la expresión de genes clave en estos procesos (KI67, CDK2 y CDK4). Además, el Pladienolide-B parece ejercer un efecto sinérgico con sorafenib sobre su capacidad de inhibir la proliferación celular. Finalmente, resultados similares fueron obtenidos en cultivos primarios procedentes de muestras de pacientes con CHC. Por tanto, los resultados de este trabajo indican que el factor de splicing SF3B1 está sobreexpresado en CHC y que su inhibición mediante Pladienolide-B, en monoterapia o asociado con sorafenib, podría representar una nueva estrategia de terapia sistémica para pacientes con CHC.

#### 19. EL ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO Y FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS DE KUPFER EN PACIENTES CON CIRROSIS REVELA UNA RESPUESTA INMUNOLÓGICA DEFICIENTE QUE SE ASOCIA A UN AUMENTO DEL RIESGO DE INFECCIONES

E. Pose Méndez<sup>1,2</sup>, M. Coll<sup>3</sup>, I. Graupera<sup>2,4</sup>, J. Pavía<sup>5</sup>, D. Fuster<sup>5</sup>, P. Sancho-Bru<sup>2</sup> y P. Ginès<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit; <sup>4</sup>Servicio de Hepatología; <sup>5</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic de Barcelona. <sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>3</sup>CIBEREHD.

**Introducción y objetivos:** Los pacientes con cirrosis descompensada presentan infecciones graves de origen bacteriano. Durante la homeostasis, los macrófagos residentes en el hígado o células de Kupffer (KCs) juegan un papel clave en la fagocitosis de las bacterias circulantes. El objetivo de este estudio fue caracterizar el perfil transcriptómico y funcional de las KCs en la cirrosis hepática y su relación con las infecciones.

**Métodos:** Se aislaron KCs de hígados de pacientes con cirrosis ( $n = 4$ ) y controles ( $n = 5$ ) y se determinó el perfil transcriptómico mediante la secuenciación del RNA. El fenotipo y las vías moleculares alteradas de las KCs aisladas se analizaron mediante GSEA y GO. A nivel funcional, se evaluó la respuesta pro-inflamatoria *in vitro* con LPS de KCs aisladas de pacientes con cirrosis ( $n = 5$ ) y controles ( $n = 5$ ) así como la capacidad fagocítica *in vivo* de las KCs mediante SPECT con  $99m$ Tc- phytate en pacientes con cirrosis descompensada ( $n = 15$ ), compensada ( $n = 6$ ) y en un grupo control ( $n = 5$ ).

**Resultados:** El perfil de expresión de las KCs es específico y diferente según residan en un hígado cirrótico o control. El análisis GO reveló que las vías diferencialmente expresadas en las KCs aisladas de hígado cirrótico están implicadas en la respuesta inmunitaria. El GSEA mostró como las KCs aisladas de pacientes con cirrosis presentan una mayor sobre-expresión de los marcadores M1 respecto de los M2 (normalized enrichment score, NES: 1,68,  $p < 0,01$  vs NES: 0,8,  $p < 0,01$ ). Las KCs procedentes de hígados cirróticos presentan una menor respuesta al LPS mostrando una reducción de la expresión de las citoquinas pro-inflamatorias (IL6, CCL20 y TNF $\alpha$ ) comparado con las KCs aisladas de hígado control. La capacidad fagocítica *in vivo* de las KCs resultó reducida en pacientes con cirrosis en comparación con el grupo control evidenciado por una clara disminución de la incorporación hepática de  $99m$ Tc- phytate y un retraso significativo del aclaramiento del mismo compuesto. Entre los pacientes con cirrosis, aquellos que presentaban descompensación previa, mostraron una menor capacidad fagocítica comparado con los cirróticos compensados (media de ratio de captación hígado/bazo+ medula ósea 1,3 (0,9-1,7) vs 0,5 (0,3-0,7),  $p = 0,004$ ). Además, aquellos pacientes que presentaron infecciones en los tres meses de seguimiento presentaban una menor capacidad fagocítica basal en comparación con los que no las presentaron (ratio de captación hígado/bazo + médula ósea 0,29 (0,18-0,63) vs 0,88 (0,45-1,23),  $p = 0,02$ ).

**Conclusiones:** Las KCS de los pacientes con cirrosis tienen una funcionalidad alterada evidenciada por una reducción en la respuesta pro-inflamatoria y una deficiente capacidad fagocítica, que se asocia a un aumento del riesgo de infecciones. La restauración de la respuesta inmunológica de las KCS puede ser una buena estrategia para prevenir infecciones en la cirrosis.

## 20. C-MYC OVEREXPRESSION IN HEPATOCYTES IS ASSOCIATED WITH SPONTANEOUS DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) IN MICE

F. Guo<sup>1</sup>, K. Zheng<sup>2,3</sup>, R. Benedé-Ubieto<sup>1</sup>, O. Estévez Vázquez<sup>2</sup>, M.M. Woitok<sup>4</sup>, P. Ramadori<sup>4</sup>, C. Chen<sup>2,3</sup>, J. Vaquero<sup>5,6,7</sup>, R. Bañares<sup>5,6,7</sup>, C. Trautwein<sup>4</sup>, C. Liedtke<sup>4</sup>, F.J. Cubero<sup>2,3</sup> and Y.A. Nevzorova<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics, Physiology and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University, Madrid. <sup>2</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ORL, Complutense University School of Medicine, Madrid. <sup>3</sup>12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

**Introduction:** Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a chronic liver disease associated with obesity, Diabetes mellitus type 2 (DM2), and hyperlipidemia. It can also progress to irreversible liver cirrhosis and end-stage hepatocellular carcinoma (HCC); however, the underlying mechanism is still unknown, but endogenous (i.e. genetic) factors such as oncogenes have been suggested to play a role.

**Objectives:** Here we analysed the impact of the proto-oncogene c-MYC for the development of murine NASH.

**Methods:** Transgenic mice bearing overexpression of c-MYC in hepatocytes (Alb-MYCtg) were studied for metabolic phenotype at baseline conditions (36 weeks). Serum markers of NASH were measured and hepatic steatosis, inflammation and fibrosis scored histologically.

**Results:** Alb-MYCtg mice develop moderate degrees of obesity and significant increase in blood glucose after fasting, as well as after the glucose load, apparent in animals at 36 weeks. Moreover, Alb-MYCtg mice exhibit hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia and profound hepatic changes at baseline, characterized by significant diffused microvesicular steatosis, hepatocellular ballooning and increased hepatic triglyceride content as compared to wildtype (WT) littermates. Liver injury and inflammation associated with elevated serum transaminases (e.g.: ALT), increased caspase-3 activity, upregulation of the ER-stress response genes (CHOP), marked infiltration of CD45 and F4/80 positive cells, mild perisinusoidal fibrogenic changes and compensatory proliferation.

**Conclusions:** Alb-MYCtg-overexpressing mice develop mild obesity, glucose intolerance, hyperlipidemia and NASH in a middle age. The fact that 70% of transgenic mice develop HCC at the age of 70 weeks suggests an important role of the oncogene c-MYC during the progression from NASH to HCC.

## 21. EFECTO DE LA REACCIÓN DUCTULAR SOBRE EL MICROAMBIENTE HEPÁTICO EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

S. Ariño<sup>1</sup>, B. Aguilar-Bravo<sup>1</sup>, M. Coll<sup>1,2</sup>, D. Rodrigo-Torres<sup>1</sup>, E. García-Pras<sup>1,2</sup>, J. Gallego<sup>1,2</sup>, E. Pose<sup>1,3</sup>, D. Blaya<sup>1</sup>, I. Graupera<sup>1,3</sup>, J. Vallverdú<sup>1</sup>, T. Rubio-Tomás<sup>1</sup>, J.J. Lozano<sup>1,2</sup>, J. Caballería<sup>1,2,3</sup>, M. Fernández<sup>1,2</sup>, P. Ginès<sup>1,2,3</sup> y P. Sancho-Bru<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>3</sup>Unidad Hepática, Hospital Clínic, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La reacción ductular (RD) se expande en respuesta a la pérdida de la capacidad replicativa de los hepatocitos en las enfermedades hepáticas crónicas. No obstante, su papel en la regeneración hepática y su efecto sobre el microambiente hepático es aún desconocido. El objetivo de este estudio fue investigar el papel de la RD en procesos de reparación tisular tales como la inflamación, la angiogénesis y la fibrosis en la enfermedad hepática crónica.

**Métodos:** Se evaluó el perfil transcriptómico hepático en hígado normal (n = 6) y en pacientes con distintos estadios de la enfermedad alcohólica (ALD): pre-cirróticos (n = 4), cirróticos (n = 7) y con hepatitis alcohólica (HA) (n = 11), mediante arrays de expresión. La RD se aisló por microdissección laser de células KRT7+ (n = 6). Los organoides hepáticos se generaron a partir de hígados cirróticos (n = 8) y fueron caracterizados por qPCR y ELISA. El ensayo de vasculogénesis se realizó con células HUVEC cultivadas en matriz. El efecto de los organoides sobre neutrófilos y células estrelladas (HSC) se evaluó por qPCR, Migratet y ensayo de wound-healing.

**Resultados:** El análisis transcriptómico de pacientes con ALD reveló que los marcadores de la RD correlacionan con la expresión de marcadores de angiogénesis, inflamación y fibrosis. Además, el análisis transcriptómico de la microdissección de la RD reveló la expresión de genes relacionados con inflamación (citoquinas de la familia CXCL), fibrogénesis (LOXL, TIMP1, ACTA2) y angiogénesis (Slit2, VWF, PECAM, VEGF). El estudio histológico demostró que la RD está asociada a la infiltración de neutrófilos, un aumento de la angiogénesis y la presencia de fibrosis. Con la finalidad de evaluar el efecto de las células de la RD sobre el microambiente hepático, se generaron organoides hepáticos, los cuales son un excelente modelo para el estudio *in vitro* de la RD. Mediante ELISA se determinó que los organoides producían mediadores inflamatorios como CXCL5 y angiogénicos como SLIT2. El medio condicionado de los organoides indujo la migración de neutrófilos así como el incremento de la expresión de citoquinas inflamatorias como IL1β y TNFα. Por otro lado, el medio condicionado de neutrófilos indujo la sobre-expresión de citoquinas de la familia CXCL en los organoides, sugiriendo una interacción mutua. Referente a su potencial papel en angiogénesis, el medio condicionado de los organoides indujo la formación de túbulos en el cultivo de células endoteliales HUVEC. Este efecto angiogénico fue bloqueado mediante la inhibición del receptor de SLIT2, ROBO1. Finalmente, el medio condicionado de los organoides indujo la activación de las HSC y promovió su migración.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren la interacción de la RD con células inflamatorias, estrelladas y vasculares. En el contexto de las enfermedades crónicas, la RD podría afectar el microambiente hepático y los mecanismos de reparación tisular como la inflamación, la angiogénesis y la fibrosis.

## 22. UN SUPLEMENTO NUTRACÉUTICO RICO EN ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO MEJORA LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN UN MODELO PRECLÍNICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Z. Boyer-Díaz<sup>1</sup>, N. Manicardi<sup>2</sup>, P. Aristu<sup>1</sup>, L. Abad<sup>2</sup>, A. Fernández-Iglesias<sup>2,3</sup>, M. Ortega-Ribera<sup>2</sup>, J.C. Domingo<sup>4</sup>, P. Morata<sup>5</sup>, J. Bosch<sup>1,2,3</sup> y J. Gràcia-Sancho<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Liver Bioservices, Barcelona. <sup>2</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona. <sup>3</sup>CIBEREHD. <sup>4</sup>Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona. <sup>5</sup>BrudyLab, Barcelona.

**Introducción:** Elevados niveles de estrés oxidativo en el hígado juegan un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad hepática crónica y la hipertensión portal (HP). Estudios previos han demostrado la efectividad de estrategias antioxidantes farmacológicas o génicas mejorando la HP, si bien éstas no han llegado al ámbito clínico. En este estudio hemos evaluado los efectos de un suplemento nutracéutico antioxidante rico en triglicéridos de ácido docosahexaenoico (DHA) como posible terapia para mejorar la HP y la fibrosis hepática.

**Métodos:** In vitro. El fenotipo de células hepáticas estrelladas humanas (LX-2) incubadas 72h con DHA (10-50 uM) fue evaluado en términos de marcadores de activación (a-SMA y TGFbR) y proliferación (PDGFRb y ensayo de proliferación). In vivo. Ratas wistar macho con enfermedad hepática crónica inducida por la administración crónica de tioacetamida (12 semanas) fueron tratadas dos semanas con aceite de pescado rico en DHA (500 mg/kg/día) o placebo (aceite de oliva) (n = 12 por grupo). Al finalizar el tratamiento se evaluó: hemodinámica hepática y sistémica (presión portal, presión arterial, flujo venoso portal), estrés oxidativo hepático (tinción dihidroetidio), fibrosis hepática (rojo de sirio), fenotipo de la célula hepática estrellada (HSC: colágeno y a-SMA) y análisis bioquímico en suero.

**Resultados:** In vitro. DHA promovió la desactivación de HSC de forma concentración-dependiente (datos para 50 uM: -93% en a-SMA, -92% en TGFb, -98% en PDGFRb, todo p < 0,05) sin modificar su viabilidad. In vivo. Las ratas con enfermedad hepática crónica tratadas con aceite rico en DHA mostraron una mejora en la PP (-15%; p = 0,03) sin cambios en el flujo portal, sugiriendo una reducción en la resistencia vascular intrahepática (-33%, p = 0,17). Los mecanismos subyacentes a la mejora hemodinámica incluyeron una reducción en el estrés oxidativo intrahepático (-21%; p = 0,02), desactivación de HSC (-46% en la expresión proteica de a-SMA; p = 0,05), juntamente con una tendencia a mejorar la fibrosis hepática (-17%; p = 0,16) sin cambios en parámetros bioquímicos.

**Conclusiones:** El presente estudio pre-clínico demuestra que un suplemento nutracéutico antioxidante rico en DHA mejora de forma moderada pero significativa la HP y la enfermedad hepática crónica. Estos resultados evidencian el interés de evaluar este tipo de estrategia terapéutica no farmacológica como nuevo tratamiento para la HP y la cirrosis.

### 23. MECANISMOS MOLECULARES DE LOS EFECTOS BENEFICIOSOS DEL EMRICASAN EN LA HIPERTENSIÓN PORTAL Y LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA: RELEVANCIA DE LA COMUNICACIÓN HEPATO-SINUSOIDAL

J. Gràcia-Sancho<sup>1,2,3</sup>, N. Manicardi<sup>1</sup>, M. Ortega-Ribera<sup>1</sup>, A. Fernández-Iglesias<sup>1,2</sup>, Z. Boyer-Díaz<sup>3</sup>, P. Contreras<sup>4</sup>, A. Spada<sup>4</sup> y J. Bosch<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona.

<sup>2</sup>CIBEREHD. <sup>3</sup>Barcelona Liver Bioservices, Barcelona. <sup>4</sup>Conatus Pharmaceuticals.

**Introducción:** La enfermedad hepática crónica (EHC) se caracteiza por fibrosis extensa, necroapoptosis y disfunción microcirculatoria. El inhibidor de pan-caspasas emricasan ha mostrado resultados prometedores en la mejora de la disfunción microcirculatoria hepática, la fibrosis y la hipertensión portal en modelos pre-clínicos de EHC. En este estudio hemos evaluado los mecanismos subyacentes a estos efectos beneficiosos.

**Métodos:** El fenotipo de hepatocitos primarios (síntesis de albúmina y urea, expresión de HNF4 y de transportadores celulares), células endoteliales sinusoidales (LSEC; producción de óxido nítrico, expresión de ET-1 y eNOS), células hepáticas estrelladas (HSC; expresión de a-SMA y colágeno I) y macrófagos hepáticos (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10 y Arg1) fue evaluado en las siguientes condiciones expe-

rimentales: Efectos directos de emricasan: a) Administración in vivo: Células de ratas cirróticas (modelo CCl4) fueron aisladas después de 7 días de tratamiento con emricasan (10 mg/kg/día) o vehículo (carboximetilcelulosa) (n = 10/grupo); b) Administración in vitro: Células aisladas de ratas cirróticas o de explantes de hígados humanos (etiología EtOH) fueron aisladas y tratadas in vitro con emricasan (10-50 uM; 24-72h) o vehículo (n = 5 experimentos independientes). Efectos indirectos de emricasan: Las comunicaciones paracrininas entre células hepáticas fueron caracterizadas en respuesta a emricasan (n = 5 experimentos independientes).

**Resultados:** La administración de emricasan a ratas cirróticas conllevo una mejora global en el fenotipo de todas las subpoblaciones celulares hepáticas: los hepatocitos mostraron una mejora en la función sintética y la expresión de marcadores clave, las LSEC presentaron un fenotipo vasodilatador, las HSC se desactivaron y los macrófagos se polarizaron hacia un fenotipo reparador. Los experimentos in vitro confirmaron que el tratamiento directo con emricasan en hepatocitos de ratas y humanos cirróticos mejora su fenotipo, si bien no tuvo un efecto sobre las células no parenquimales. Los experimentos de comunicación intercelular revelaron una mejora significativa en el fenotipo de LSEC, macrófagos y especialmente HSC tratadas con medio obtenido de hepatocitos tratados con emricasan. Estos efectos no mostraron relación con la abrogación de la liberación de cuerpos apoptóticos causada por emricasan, sino con una modulación activa del secretoma exosomal.

**Conclusiones:** El presente estudio muestra que emricasan mejora de forma directa los hepatocitos cirróticos que, a su vez, mejoran paracrinamente el fenotipo de las células no parenquimales. Futuros análisis esclarecerán qué mediadores paracrinos son los responsables de esta comunicación hepato-sinusoidal.

### Carcinoma hepatocelular

#### 24. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE PRAVASTATINA Y SORAFENIB COMO NUEVA TERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO

I. Riaño<sup>1,2,3</sup>, L. Martín<sup>2</sup>, M. Varela<sup>4</sup>, T. Serrano<sup>5</sup>, Ó. Núñez<sup>6</sup>, B. Mínguez<sup>7,8</sup>, J. Bañales<sup>1,8</sup> y J.I. Arenas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, San Sebastián.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. <sup>3</sup>Plataforma de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (SCReN). <sup>4</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>5</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. <sup>7</sup>Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>8</sup>Centro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

**Introducción:** Estudios previos han investigado la relación existente entre las estatinas y su potencial antitumoral. Además de su efecto sobre la biosíntesis del colesterol, las estatinas también tienen propiedades antineoplásicas a través de efectos anti-proliferativos, pro-apoptóticos, anti-angiogénicos, inmunomoduladores y anti-infecciosos.

**Objetivos:** El presente estudio analiza la eficacia y seguridad de la combinación de sorafenib y pravastatina medido mediante la

supervivencia y el periodo libre de progresión en pacientes con CHC avanzado.

**Métodos:** Se realizó un ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, mediante el cual se seleccionaron pacientes con CHC avanzado candidatos a tratamiento sistémico con sorafenib (estadio BCLC B o C), con ECOG performance status 0-2 y función hepática conservada (Child-Pugh A o B7). Se aleatorizaron de manera estratificada por centro y por factores de riesgo (invasión vascular y metástasis extrahepáticas) en proporción 1:1 para recibir placebo + sorafenib (grupo control) vs pravastatina + sorafenib (grupo experimental). La duración máxima del tratamiento fue de 18 meses. Se realizaron exámenes físicos, evaluaciones clínicas y analíticas, y pruebas radiológicas cada 8 semanas desde la visita basal. El tratamiento se mantuvo hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. El objetivo principal fue supervivencia global (SG). Otro objetivo relevante fue tiempo hasta progresión (THP).

**Resultados:** 35 pacientes fueron seleccionados de los cuales 31 fueron aleatorizados (placebo + sorafenib = 16; pravastatina + sorafenib = 15). Las características clínicas eran iguales en ambos brazos. Edad media 61 años, 93% varones, 90% Child A, y 77% BCLC C. La mediana de tratamiento fue de 9,5 meses para pravastatina + sorafenib y 3,4 meses para placebo + sorafenib. La mediana de SG fue ligeramente superior en el brazo de pravastatina pero no significativa (12,4 meses vs 11,6 meses en placebo). El THP radiológica fue significativamente superior en pravastatina + sorafenib (9,9 meses vs 3,2 meses en placebo + sorafenib;  $p = 0,008$ ). Acontecimientos adversos graves (AAG) supusieron el 10,4% del total de acontecimientos adversos (AA) (36,8% de ellos en el grupo experimental y 63,2% en el grupo control), ninguno de ellos relacionado con el fármaco en estudio. La interrupción definitiva por AA fue del 3,2% en el grupo pravastatina + sorafenib y del 9,7% en el grupo placebo + sorafenib.

**Conclusiones:** La pravastatina asociada a sorafenib prolongó significativamente el tiempo hasta progresión radiológica de pacientes con CHC avanzado, y no mejoró la supervivencia global respecto al tratamiento estándar. El tratamiento combinado pravastatina + sorafenib fue seguro y bien tolerado, y sugiere cierto valor terapéutico que debe ser explorado más a fondo.

Proyecto financiado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (EC10-201).

## 25. ANÁLISIS EXPLORATORIO SOBRE LA CINÉTICA DE ELIMINACIÓN PRECOZ DE CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA SOMETIDOS A RESECCIÓN O TRASPLANTE HEPÁTICO

R. Fernández, V. Amado, M. Rodríguez-Perálvarez, G. Ferrín, R. González, I. Gómez, S. González, M.D. Ayllón, R. Ciria, C. Linares, P. Barrera, A. Poyato, J.L. Montero y M. de la Mata

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba.

**Introducción:** La integridad del sistema inmune podría ser determinante para la eliminación de células tumorales circulantes (CTCs) tras un tratamiento con intención curativa.

**Objetivos:** Describir la cinética de eliminación de CTCs en pacientes con hepatocarcinoma sometidos a resección o trasplante hepático (TH).

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo que incluyó pacientes con cirrosis hepática y hepatocarcinoma sometidos a TH o resección con intención curativa entre septiembre de 2017 y agosto 2018 (n = 23). La cuantificación de CTCs se realizó en muestras de 7 ml de sangre periférica a través del sistema Isoflux (Fluxion biosciences), antes de la cirugía, a los 5-7 días poscirugía y a los 30 días post-cirugía. Se definió una cuantía significativa de CTCs por encima de 30 CTCs/muestra.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 23 pacientes con una edad media de  $58,2 \pm 7,3$  años (5 mujeres; 21,7%), entre los cuales 14 pacientes habían sido sometidos a TH y 9 pacientes a resección hepática. La etiología predominante de la cirrosis fue el virus C (n = 15; 65,2%). En la pieza quirúrgica, el 30,4% de los pacientes presentaban hepatocarcinoma multinodular. El tamaño tumoral total fue de  $3,2 \pm 1,7$  cm. La prevalencia de microinvasión vascular y pobre diferenciación fue del 17,4% y 8,7% respectivamente. Las determinaciones realizadas mostraron 91,7 CTCs (IQR 23,7-188) pre-TH, 30 CTCs (IQR 16-151) en el día 5-7 post-TH y 17 CTCs (9-178) a los 30 días post-TH ( $p = 0,13$ ). La prevalencia de CTCs en cuantía significativa fue del 65,2% pre-TH, 56,5% a los 5 días y 43,5% a los 30 días post-TH ( $p = 0,18$ ). No se observaron diferencias significativas en cuanto a recuento de CTCs entre pacientes resecados y trasplantados ni atendiendo a la presencia de microinvasión tumoral o pobre diferenciación tumoral, probablemente debido al tamaño muestral. Asimismo, no hubo correlación entre el tamaño tumoral total y el recuento de CTCs. Curiosamente, los dos pacientes trasplantados que habían recibido tratamiento ablativo loco-regional y mostraban necrosis histológica completa, no mostraron CTCs en cuantía significativa en el día 30 post-TH.

**Conclusiones:** Una proporción significativa de pacientes con hepatocarcinoma sometidos a tratamiento con intención curativa mantienen CTCs en sangre periférica al mes de la cirugía, lo cual refuerza la necesidad de minimizar la inmunosupresión en este periodo. Se precisa aumentar el tamaño muestral y prolongar el seguimiento para conocer el impacto clínico de este hallazgo.

Financiación: estudio financiado por el ISCIII (FIS PI14/01469).

## 26. DEFINICIÓN DE PERFILES DE ANEUPLOIDÍA Y SU IMPACTO SOBRE LA PROGRESIÓN Y CARACTERÍSTICAS INMUNITARIAS EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

R. Esteban-Fabré<sup>1</sup>, L. Bassaganyas<sup>1</sup>, S. Torrecilla<sup>1</sup>, A. Moeini<sup>1</sup>, S. Franch-Expósito<sup>2</sup>, M. Vila-Casadesús<sup>3,4</sup>, F. Nadeu<sup>4,5</sup>, D. Sia<sup>6</sup>, I. Salaverría<sup>4,7</sup>, L. Cabellos<sup>1</sup>, R. Pinyol<sup>1</sup>, J. Camps<sup>2</sup>, V. Mazzaferro<sup>8</sup> y J.M. Llovet<sup>1,6,9</sup>

<sup>1</sup>Liver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona-Clinic Liver Cancer, Institut d'Investigacions Biomèdiques Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona.

<sup>2</sup>Gastrointestinal and Pancreatic Oncology Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERehd, Barcelona. <sup>3</sup>Bioinformatics Platform, CIBERehd, Barcelona. <sup>4</sup>Tumores Hematológicos, Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Madrid. <sup>5</sup>Lymphoid Neoplasms Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>6</sup>Mount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Department of Pathology, Recanati Miller Transplantation Institute), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

<sup>7</sup>Lymphoid Neoplasms Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>8</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milán, Italia. <sup>9</sup>Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La aneuploidía es un rasgo característico del cáncer que engloba alteraciones genéticas de tipo somático (somatic copy number alterations, SCNA) que afectan regiones que van desde un brazo cromosómico a un cromosoma completo [SCNA amplias] o regiones de menor longitud [SCNA focales]. Estudios recientes sugieren la existencia de asociaciones específicas entre rasgos moleculares/clínicos tumorales y SCNA (amplias o focales), vinculándose -las amplias- a una menor infiltración linfocitaria. En el presente estudio se han evaluado los perfiles SCNA amplias y focales en carcinoma hepatocelular (CHC) y su asociación

con características clínico-moleculares e inmunitarias. Se propone un sistema de cuantificación de la inestabilidad cromosómica determinado a partir de los SCNA de cada tumor.

**Métodos:** Este estudio incluye 520 de parejas de muestras de tejido CHC y tejido adyacente, obtenidos mediante resección quirúrgica. 150 pertenecen a la cohorte Heptromic y 370 al TCGA (cohorte de validación). La ploidía y perfil de SCNA de las muestras fueron computados a partir de datos de SNP array mediante los softwares ASCAT y SAASCV. El impacto de las SCNA amplias y focales se ha calculado respectivamente mediante el Broad SCNA Score (BSS) y el Focal SCNA Score (FSS), que tienen en cuenta el número, amplitud y longitud de cada SCNA. Se ha estudiado la asociación entre estos scores y datos transcriptómicos, clínico-patológicos e información referente al infiltrado tumoral definida mediante Immunophenoscore.

**Resultados:** Los tumores CHC caracterizados por BSS bajos (cohorte Heptromic: n = 38/150 (25%); cohorte TCGA: 36/370 (15%)) aparecieron relacionados con la clase inmune-CHC, con sobreexpresión de genes relacionados con inflamación, infiltrado inmunitario activo, presentación antigénica y actividad citolítica (FDR < 0,1, p < 0,05). Contrariamente, los tumores CHC con BSS altos (25% Heptromic, 45% TCGA) se asociaron con poliploidía, pérdida de TP53 funcional, enriquecimiento en firmas de proliferación y de reparación de ADN, y sobreexpresión de genes característicos de células inmunosupresoras. Por otro lado, las características moleculares de los CHC de FSS alto (25% Heptromic, 49% TCGA) resultaron incluir la pérdida de función de TP53, y la sobreexpresión de genes asociados con proliferación y células progenitoras; mientras que los tumores con FSS intermedios-bajos demostraron mayor actividad de la vía de señalización de  $\beta$ -catenina y mutaciones en CTNNB1. Cabe destacar que los SCNA focales no aparecieron vinculados a ningún rasgo inmunitario.

**Conclusiones:** Las cargas de SCNA amplias son más informativas que las focales con respecto a las características moleculares y al estado inmunitario en CHC. Los tumores con bajos valores de SCNA amplias -CHCs de mayor estabilidad cromosómica- se asocian con la clase inmune en CHC, pudiéndose corresponder con los tumores respondedores frente inmunoterapias.

## 27. LA ESTABILIZACIÓN DE LOS FACTORES INDUCIBLES POR HIPOXIA CONTRIBUYE AL DESARROLLO DE RESISTENCIA A SORAFENIB EN CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA HUMANO

F. Fondevila<sup>1,2</sup>, C. Méndez-Blanco<sup>1,2</sup>, P. Fernández-Palanca<sup>1,2</sup>, A. García-Palomo<sup>3</sup>, J. González-Gallego<sup>1,2</sup> y J.L. Mauriz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>3</sup>Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León.

**Introducción:** A pesar de que el sorafenib es la principal terapia de primera línea dirigida frente al hepatocarcinoma (HCC) avanzado, los hepatocitos tumorales son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia al fármaco tras un tratamiento prolongado. Debido a las propiedades antiangiogénicas del sorafenib, dicha exposición a largo plazo conduce al establecimiento de un microambiente hipóxico, un factor determinante en el desarrollo de quimiorresistencia. Los factores inducibles por hipoxia 1 y 2  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ ) son los principales reguladores de la respuesta adaptativa a hipoxia.

**Objetivos:** Estudiar la implicación de la hipoxia en el proceso de adquisición de resistencia a sorafenib en un modelo *in vitro* de HCC humano.

**Métodos:** Se emplearon la línea celular de HCC humano HepG2 y dos líneas con resistencia adquirida al sorafenib (HepG2S1 y He-

pg2S3) generadas a partir de ésta. Ambas líneas resistentes se mantuvieron en presencia continua de sorafenib 6  $\mu$ M para preservar la quimiorresistencia. Se utilizó CoCl<sub>2</sub> 100  $\mu$ M como hipoximético, y cicloheximida (CHX) 300  $\mu$ M y MG132 30  $\mu$ M como inhibidores de la síntesis proteica y del proteasoma, respectivamente. La dinámica de crecimiento se evaluó mediante tinción con cristal violeta. La expresión proteica de los HIFs se analizó por Western blot y se cuantificó con ImageJ. El análisis estadístico se efectuó con GraphPad Prism 6.

**Resultados:** Las líneas resistentes HepG2S1 y HepG2S3 mostraron un crecimiento más agresivo que las células parentales HepG2 en condiciones de normoxia e hipoxia, mientras que el tratamiento con sorafenib inhibió la proliferación de HepG2. El estrés por hipoxia disminuyó el crecimiento de todas las líneas analizadas. Dicha reducción fue más acusada en las células parentales, indicando que las líneas resistentes presentan mecanismos de adaptación frente a hipoxia. Estos resultados concuerdan con la sobreexpresión observada de HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  en las células HepG2S1 y HepG2S3, detectada incluso en normoxia. La expresión de los HIFs bajo normoxia podría ser consecuencia de alteraciones en sus mecanismos de síntesis y/o degradación durante la adquisición de resistencia a sorafenib. Tras inhibir la degradación proteasomal no se vio afectada la síntesis proteica. Sin embargo, la adición de CHX redujo significativamente la expresión de HIF-1 $\alpha$  en las células HepG2, no siendo capaz de modificar sus niveles en las líneas HepG2S1 y HepG2S3, sugiriendo una desregulación de los mecanismos de degradación en las líneas resistentes.

**Conclusiones:** La estabilización de los HIFs, a consecuencia de la alteración de su degradación proteasomal, constituye uno de los mecanismos desarrollados por las células de HCC durante el proceso de adquisición de resistencia a sorafenib. Por ello, la inclusión de estrategias destinadas a evitar la estabilización de los HIFs supondría una mejora sustancial de las terapias convencionales frente al HCC avanzado.

## 28. PERFIL MOLECULAR DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

S. Torrecilla<sup>1</sup>, R. Pinyol<sup>1</sup>, H. Wang<sup>2</sup>, C. Montironi<sup>1,3</sup>, C. Andreu-Oller<sup>1</sup>, L. Wei-Qiang<sup>3,4</sup>, A. Moeini<sup>1</sup>, C.P. Oliveira<sup>5</sup>, V.A. Alves<sup>5</sup>, A. Lachenmayer<sup>6</sup>, S. Roessler<sup>7</sup>, B. Minguez<sup>8</sup>, P. Schirmacher<sup>7</sup>, P. Boffetta<sup>3</sup>, J.F. Dufour<sup>6</sup>, S.N. Thung<sup>3</sup>, A. Uzilov<sup>2</sup>, F.J. Carrilho<sup>5</sup>, C. Chang<sup>3</sup>, D. Sia<sup>3</sup> y J.M. Llovet<sup>1,3,9</sup>

<sup>1</sup>Liver Cancer Translational Research Laboratory, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona. <sup>2</sup>Sema4, a Mount Sinai venture, Stamford, CT, EE. UU. <sup>3</sup>Mount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Department of Pathology), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. <sup>4</sup>Department of Anatomical Pathology, Singapore General Hospital. <sup>5</sup>Departments of Gastroenterology and Pathology, University of São Paulo-School of Medicine, São Paulo, Brasil. <sup>6</sup>Department of Visceral Surgery and Medicine, Bern University Hospital, University of Bern, Suiza. <sup>7</sup>Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Alemania. <sup>8</sup>Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>9</sup>Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

**Introducción:** La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es un factor de riesgo emergente para el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC). Sin embargo, la patogénesis del NASH-CHC está poco caracterizada a nivel molecular. El objetivo del presente estudio es

identificar los rasgos moleculares específicos del NASH-CHC respecto a otras etiologías.

**Métodos:** Un total de 225 muestras fueron recogidas retrospectivamente, incluyendo muestras de 125 pacientes NASH biopsiados o trasplantados; y 100 pacientes NASH-CHC resecados o trasplantados. La caracterización molecular se realizó en muestras parafinadas con información clínica, incluyendo: análisis del transcriptoma (n = 53 NASH-CHC; n = 74 NASH), secuenciación de exomas (n = 50 NASH-CHC) y SNP-array (n = 44 NASH-CHC).

**Resultados:** Comparado con los pacientes NASH, los pacientes NASH-CHC presentaron una edad más avanzada (media de edad: 67 vs 54, p < 0,01), mayor prevalencia de género masculino (82% vs 42%, p < 0,001), de diabetes (72% vs 50%, p = 0,004), hipertensión (80% vs 52%, p < 0,01) y cirrosis (69% vs 29%, p < 0,001). El análisis transcriptómico del hígado no-tumoral mostró que el tejido de pacientes NASH sobre-expresa vías de señalización de metabolismo hepático, mientras que el hígado de pacientes NASH-CHC está asociado a la activación de vías de inflamación (TNF $\alpha$ -NF $\kappa$ B, IL6, STAT3), proliferación (AKT, mTOR), transición epitelio-mesénquima (TGF $\beta$ 1) y firmas hepáticas de mal pronóstico (p < 0,05). Por otro lado, el análisis de perfiles de expresión en los tejidos neoplásicos de NASH-CHC demostró que el 50% de los tumores pertenecen a la subclase molecular de proliferación y el otro 50%, a la subclase de no-proliferación. El análisis de mutaciones identificó cuatro genes afectados en  $\geq 10\%$  de los tumores NASH-CHC: TERT (52%), CTNNB1 (28%), TP53 (18%) y ACVR2A (10%). Específicamente, el receptor de la vía de TGF $\beta$  ACVR2A presentó una frecuencia de mutación 3 veces mayor en NASH-CHC que en CHC-viral/alcohol (n = 624; 2,6%; p < 0,05). La clasificación no-supervisada del perfil mutacional de los tumores mostró 2 clústeres de NASH-CHC con firmas mutacionales relacionadas con hígado [firmas #16 (~40%) y #5 (~20%)]; y un clúster asociado a la firma #3 (15% de los tumores), no relacionada previamente con hepatocarcinoma. El análisis no-supervisado de 42 casos de CHC viral/alcohol demostró que la presencia de la firma #3 es específica de CHC asociado a NASH.

**Conclusiones:** El hígado no tumoral de pacientes NASH-CHC presenta un ambiente carcinogénico caracterizado por la activación de vías de señalización de inflamación, proliferación y transición epitelio-mesénquima. Los tumores de pacientes NASH-CHC presentan una alta frecuencia de mutaciones en ACVR2A (10%), y la presencia de la nueva firma mutacional #3 (15%), lo que podría suponer la presencia de agentes genotóxicos específicamente asociados a esta entidad etiológica.

## 29. LA TERMOABLACIÓN ES SEGURA Y EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DEL COLANGIOPAPILLOMA INTRAHEPÁTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS

A. Díaz-González<sup>1</sup>, R. Vilana<sup>2,3</sup>, L. Bianchi<sup>2,3</sup>, Á. García-Criado<sup>2,3</sup>, E. Belmonte<sup>2,3</sup>, J. Rimola<sup>2,3</sup>, A. Darnell<sup>2,3</sup>, C. Rodríguez de Lope<sup>1</sup>, J. Ferrer<sup>4</sup>, C. Ayuso<sup>2,3</sup>, L.G. Da-Fonseca<sup>1</sup>, M. Reig<sup>1,3</sup>, J. Bruix<sup>1,3</sup> y A. Forner<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>BCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB), IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>2</sup>BCLC Group, Servicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>4</sup>BCLC Group, Departamento de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

**Introducción:** La incidencia del colangiocarcinoma intrahepático (CCI) está aumentando en todo el mundo, siendo la cirrosis hepática un factor de riesgo bien reconocido para su desarrollo. La cirugía es el tratamiento más ampliamente recomendado en estadios precoces, pero su aplicabilidad se ve limitada en pacientes con cirrosis. La ablación térmica, incluyendo la radiofrecuencia y las mi-

croondas, se ha sugerido como una alternativa terapéutica, pero se dispone de escasa evidencia respecto a su eficacia y seguridad en esta población.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad, seguridad y supervivencia global de la ablación térmica como tratamiento de primera línea en pacientes con CCI con cirrosis.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de todos los pacientes con CCI confirmado histológicamente en pacientes con cirrosis y tratados en nuestra unidad desde 2001 hasta 2017. Se recogieron las características basales, los procedimientos ablativos y las complicaciones. El tiempo a recurrencia (TTR) y la supervivencia global (SG) se calcularon utilizando el método Kaplan Meier.

**Resultados:** Veintisiete pacientes fueron tratados en este período de tiempo en nuestra unidad. El 51,7% de los pacientes eran hombres, con una edad mediana de 63,7 años. La causa más frecuente de la cirrosis era secundaria virus hepatitis C (63%), el 70,4% eran Child-Pugh A y la mayoría presentaban hipertensión portal clínicamente significativa. Ninguno de los pacientes tenía síntomas asociados al cáncer (ECOG-PS 0) y los marcadores tumorales (CEA, AFP y CA 19,9) no estaban elevados. El tamaño mediano de las lesiones era de 21 mm [IQR 20 - 28 mm], 21 casos tenían CCI uninodular (estadio Ia de la AJCC 8<sup>a</sup> edición) y 6 pacientes estaban en estadio II. Finalmente, entre los pacientes con tumor único, 10 de ellos tenían un CCI único  $\leq 2$  cm. Se consiguió respuesta completa en 25 casos (92,6%). La SG mediana de toda la cohorte fue de 30,6 meses (IC95% 22,6-46,5) y se detectó recurrencia en 21 casos (77,8%), con un TTR de 10,1 meses (IC95% 7,7-20,9). En aquellos pacientes con un CCI único  $\leq 2$  cm, la SG fue 94,5 meses (IC95% 11,7-no alcanzada), siendo esta SG estadísticamente superior a la de aquellos pacientes con CCI único  $> 2$  cm (24,3 meses (IC95% 10,4-44,25), p = 0,04) y a aquellos con enfermedad multinodular (26,5 meses (IC95% 20,23-41,4); p = 0,02). Dos pacientes presentaron complicaciones relacionadas con el tratamiento: Ascitis transitoria y perforación intestinal en un caso realizado por laparotomía.

**Conclusiones:** La ablación térmica es una alternativa segura y efectiva, que ofrece una SG similar a la reportada en las series en pacientes con cirrosis hepática. El éxito terapéutico inicial se ve afectado por una alta tasa de recurrencia. El hallazgo más relevante fue la excelente supervivencia a largo plazo en aquellos pacientes con CCI  $\leq 2$  cm.

## 30. EL TRATAMIENTO CON SORAFENIB ES UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA PACIENTES QUE RECIBEN DÍALISIS. RESULTADO DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO E INTERNACIONAL

A. Díaz-González<sup>1</sup>, M. Sanduzzi-Zamparelli<sup>1</sup>, L. Gomes da Fonseca<sup>1</sup>, G.G. di Costanzo<sup>2</sup>, R. Alves<sup>3</sup>, M. lavarone<sup>4</sup>, C. Leal<sup>5</sup>, R. Sacco<sup>6</sup>, A.M. Matilla<sup>7</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>8</sup>, G. Aballay Soteras<sup>9</sup>, M.A. Wörns<sup>10</sup>, M. Pinter<sup>11</sup>, M. Varela<sup>12</sup>, M. Ladekarl<sup>13</sup>, A. Lopes Chagas<sup>14</sup>, B. Mínguez<sup>15</sup>, J. Arenas<sup>16</sup>, A. Granito<sup>17</sup>, Y. Sánchez-Torrijos<sup>18</sup>, A. Rojas<sup>18</sup>, C. Rodríguez de Lope<sup>19</sup>, M. Reis<sup>20</sup>, S. Pascual<sup>21</sup>, L. Rimassa<sup>22</sup>, J.L. Lledó<sup>23</sup>, C. Huertas<sup>24</sup>, B. Sangro<sup>25</sup>, E. Giannini<sup>26</sup>, M. Delgado<sup>27</sup>, M. Vergara<sup>28</sup>, C. Perelló<sup>29</sup>, A. Lue<sup>30</sup>, M. Sala<sup>31</sup>, A. Gallego<sup>32</sup>, S. Coll<sup>33</sup>, T. Hernández<sup>34</sup>, F. Piñero<sup>35</sup>, G. Pereira<sup>36</sup>, A. França<sup>37</sup>, J. Marín<sup>38</sup>, M. Anders<sup>39</sup>, V. Mello<sup>40</sup>, M. Lozano<sup>41</sup>, J.C. Nault<sup>42</sup>, J.M. Menéndez<sup>43</sup>, I. García-Juárez<sup>44</sup>, J. Bruix<sup>45</sup> y M. Reig<sup>45</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. <sup>2</sup>Department of Transplantation, Liver Unit, Cardarelli Hospital, Nápoles, Italia. <sup>3</sup>Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, Brasil.

<sup>4</sup>CRC “A. M. and A. Migliavacca” Center for Liver Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milán, Italia. <sup>5</sup>Departamento de Gastro-Hepatología, Hospital Federal

*dos Servidores do Estado; e Universidade Federal Fluminense (Hospital Universitário Antônio Pedro), Rio de Janeiro, Brasil.*

*6Gastroenterology and Metabolic Diseases; Pisa University Hospital, Pisa, Italia. 7Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. 8Liver Unit, Hospital Universitario de las Islas Canarias, Tenerife. 9Unidad de Trasplante Hepático, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. 10First Department of Medicine, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Alemania.*

*11Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology & Hepatology, Vienna Liver Cancer Study Group AKH & Medical University of Vienna, Austria. 12Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, FINBA, Oviedo.*

*13Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Dinamarca. 14Divisão de Gastroenterologia Clínica e Hepatologia do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Hepatologia do Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Brasil. 15Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut of Research, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona. 16Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. 17Unit of Internal Medicine, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bolonia, Italia. 18Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. 19Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla, Santander. 20GI/Liver Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidad Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. 21Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. 22Humanitas Cancer Center, Humanitas Research Hospital-IRCCS, Milán, Italia. 23Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. 24Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona. 25Servicio de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.*

*26Gastroenterology Unit, Department of Internal Medicine, Ospedale Policlinico San Martino, University of Genoa, Génova, Italia. 27Servicio de Digestivo, Hospital Universitario La Coruña.*

*28Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. 29Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta del Hierro, IDIPIM, Madrid. 30Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. 31Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. 32Servicio de Patología Digestiva, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. 33Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), IMIM, Barcelona. 34Aparato Digestivo, Hospital San Pedro, Logroño. 35Unidad de Hígado, Hospital Austral, Buenos Aires, Argentina. 36Gastroenterology and Hepatology Unit, Bonsucesso Federal Hospital, Ministry of Health, Rio de Janeiro, Brasil. 37Liver Unit, Department of Medicine, Federal University of Sergipe, Sergipe, Brasil. 38Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. 39Servicio de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. 40Clínica AMO, Rio Vermelho, Salvador, Brasil.*

*41Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. 42Service d'Hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy, Francia. 43Hospital Central de las Fuerzas Armadas (Hospital Militar), Montevideo, Uruguay. 44Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México. 45Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic de Barcelona.*

**Introducción:** En la era de múltiples alternativas terapéuticas para el carcinoma hepatocelular (CHC), la seguridad y eficacia de

sorafenib en poblaciones especiales, como son los pacientes que reciben diálisis, es clave. Actualmente no se dispone de datos de seguridad en esta población. El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de pacientes tratados con sorafenib y diálisis (diálisis-sor), así como la seguridad de esta población.

**Métodos:** Se realizó un estudio internacional, multicéntrico y retrospectivo en pacientes diálisis-sor. Se registraron las características basales, modificaciones de dosis (momento y causa), perfil de efectos adversos (EA), duración de tratamiento y supervivencia (SV).

**Resultados:** Se contactó con 75 centros, 72% respondieron a la invitación, 31 centros no tenían pacientes diálisis-sor, 2 consideraban la diálisis una contraindicación para sorafenib y los 11 restantes incluyeron al menos 1 paciente. El seguimiento clínico/bioquímico fue bisemanal en 18/42 centros durante el primer mes y en 27/42 mensual posteriormente al primer mes, excepto si los pacientes presentaban EA. El seguimiento radiológico fue bimensual en 9/42 centros y cada 3 meses en 27/42. Entre 2007/mar-2018 se trataron 6156 CHC-pacientes con sorafenib y 22 de ellos fueron diálisis-sor (9 en Italia, 4 en España, 6 en Brasil, 1 en Argentina, 1 en Alemania y 1 en Austria). La edad mediana de estos 22 pacientes fue 65,5 años, el 83,4% eran hombres, 40,9% VHC, 75% Child-Pugh A, 85% BCLC-C y 54,6% PS-1. El 77,3% de los pacientes tenían hipertensión arterial (HTA), 63,6% diabetes (DM) y 13,6% cardiopatía. 12/22 pacientes presentaban DM y HTA simultáneamente. Las causas más frecuentes de insuficiencia renal fueron HTA/DM. El 68,2% de los pacientes iniciaron sorafenib a dosis plena y 31,8% a mitad de dosis. 77,3% requirieron al menos 1 modificación de dosis y la mediana de tiempo hasta la primera modificación de dosis fue 2,4 meses (IC95%; 0,7-3,8). Las causas más frecuentes de primera modificación de dosis fueron astenia (17,7%), deterioro de ECOG-PS (17,7%) y diarrea (17,7%). La mediana de tratamiento fue 10,8 meses (IQR 4,5-16,9) y la mediana de SV 17,5 meses (IC95% 7,2-24,5). El motivo de suspensión definitiva fue por EA-relacionados a sorafenib, progresión tumoral y EA no-relacionados con sorafenib en 11,1%, 77,8% y el 11,1% de los pacientes, respectivamente. Los EA relacionados que motivaron suspensión fueron diarrea (1 paciente) y trombosis arterial periférica (1 paciente).

**Conclusiones:** Esta es la primera cohorte y con mayor número de pacientes a nivel mundial que describe el impacto de sorafenib en pacientes que reciben simultáneamente diálisis y sorafenib. De acuerdo con esta cohorte, la mediana de tiempo hasta la primera modificación, duración de tratamiento y supervivencia es similar a lo descrito en los ensayos y cohortes de pacientes que excluyen los pacientes en diálisis.

### 31. EL RECEPTOR TREM2 FRENA LA HEPATOCARCINOGENÉSIS MEDIANTE LA INHIBICIÓN DE LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA Y LA PROLIFERACIÓN HEPATOCITARIA

A. Esparza-Baquer<sup>1</sup>, I. Labiano<sup>1</sup>, O. Sharif<sup>2,3</sup>, F. Oakley<sup>4</sup>, P.M. Rodrigues<sup>1</sup>, E. Hijona<sup>1,5</sup>, R. Jiménez-Agüero<sup>1</sup>, A. Lacasta<sup>1</sup>, M.Y. Zaki<sup>4</sup>, C.J. O'Rourke<sup>6</sup>, P. Muñoz-Garrido<sup>6</sup>, J.B. Andersen<sup>6</sup>, S. Knapp<sup>2,3</sup>, D.A. Mann<sup>4</sup>, L. Bujanda<sup>1,5</sup>, J.M. Banales<sup>1,5,7</sup> y M.J. Perugorria<sup>1,5,7</sup>

*<sup>1</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV-EHU), San Sebastián.*

*<sup>2</sup>Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Viena, Austria. <sup>3</sup>Department of Medicine I, Laboratory of Infection Biology, Medical University of Vienna, Viena, Austria. <sup>4</sup>Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. <sup>5</sup>CIBERehd. <sup>6</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of*

Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. <sup>7</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao.

**Introducción:** El carcinoma hepatocelular (CHC) es un cáncer muy prevalente y agresivo que suele desarrollarse en contextos de daño hepático crónico donde las señales pro-inflamatorias y la regeneración hepática juegan un papel muy importante. El receptor triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) se expresa en las células no parenquimales del hígado y participa en la inhibición de la señalización derivada de los receptores de tipo Toll (del inglés *toll like receptor*, TLR), protegiendo al hígado de varias formas de daño hepatotóxico. Sin embargo, el papel de TREM2 en el cáncer hepático es aún desconocido. En este estudio estudiamos el papel de TREM2 en la hepatocarcinogénesis y en la regeneración hepática.

**Métodos:** La expresión de TREM2 se analizó en tejido de pacientes con CHC en comparación con individuos control de dos cohortes independientes de pacientes. Se llevaron a cabo modelos experimentales de CHC y de regeneración hepática en ratones salvajes y deficientes en Trem2 (Trem2<sup>-/-</sup>). Además se realizaron estudios *in vitro* con células estrelladas hepáticas (del inglés *hepatic stellate cells*, HSCs) y esferoides formados con células de CHC.

**Resultados:** La expresión de TREM2 se encuentra aumentada en tejido de CHC humano en comparación con el tejido hepático normal. Además, la expresión de Trem2 también se encuentra aumentada en el hígado de ratones tratados con dietilnitrosamina (DEN), así como durante la regeneración hepática tras hepatectomía parcial (PHx). Los ratones Trem2<sup>-/-</sup> desarrollan un mayor número de tumores hepáticos tras la administración de DEN, mostrando un exacerbado daño hepático, inflamación, estrés oxidativo y proliferación hepatocitaria. Interesantemente, la administración de una dieta antioxidante bloquea la hepatocarcinogénesis inducida por DEN en los ratones Trem2<sup>-/-</sup>. Además, los hígados de ratones Trem2<sup>-/-</sup> muestran un aumento de marcadores de inflamación en estadios tempranos así como una proliferación aumentada tras hepatectomía parcial (PHx). Por último, estrategias experimentales *in vitro* muestran que el sobrenadante de HSCs que sobreexpresan TREM2 inhibe el crecimiento de esferoides formados por células de CHC humano.

**Conclusiones:** La expresión de TREM2 en células no parenquimales protege el hígado de la hepatocarcinogénesis inhibiendo la inflamación hepática y la proliferación hepatocitaria y por lo tanto, representa una nueva diana terapéutica.

## 32. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON AAD EN EL DESARROLLO DE CHC EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC

A. Gómez-Otomuro, M. Torner, M. Fraile, B. Antuña, P. Flórez, N. Rodríguez-Ferreiro, V. Jiménez-Beltrán, V. Cadahía, C. Álvarez-Navascués, L. González-Díéguez, M. Varela y M. Rodríguez

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

**Introducción:** La influencia del tratamiento con AAD sobre el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis-VHC sigue siendo controvertida.

**Objetivos:** Analizar la incidencia de CHC tras el inicio de AAD en pacientes con cirrosis-VHC, comparándola con una serie histórica de pacientes no tratados con AAD, así como los factores asociados con el desarrollo del tumor.

**Métodos:** Se analizaron 722 pacientes con cirrosis-VHC, RNA-VHC positivo, incluidos en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC, basado en ECO/AFP semestrales y seguidos prospectivamente, de los cuales 415 no recibieron AAD y 307 sí. El inicio

del seguimiento fue el control inicial en los pacientes sin-AAD y el inicio del tratamiento en aquellos con-AAD. Los pacientes sin-AAD fueron censurados en el mes 42 de seguimiento. Se analizó la influencia de 21 variables, recogidas en la inclusión, sobre el riesgo de desarrollar CHC.

**Resultados:** La mayoría varones (68%), con edad de 54 años (48-62) y estadio Child-A (87%). Los pacientes sin-AAD fueron más jóvenes ( $p = 0,009$ ) y con enfermedad más evolucionada ( $p < 0,05$  en albúmina, protrombina y plaquetas). No hubo diferencias en Child ( $p = 0,99$ ) ni en la presencia de descompensaciones previas ( $p = 0,17$ ). La mayoría (96%) de los pacientes con-AAD alcanzaron RVS. En la cohorte global, durante una mediana de seguimiento de 36 meses (18-42), 61 desarrollaron CHC (39 sin-AAD y 22 con-AAD). En el análisis univariado, el desarrollo de CHC se asoció con edad > 52 años ( $p = 0,005$ ), presencia de HBsAg ( $p = 0,019$ ), consumo de alcohol ( $p = 0,008$ ), AST > LSN ( $p = 0,015$ ), BT > 1 mg/dl ( $p < 0,001$ ), albúmina < 35 g/l ( $p < 0,001$ ), protrombina < 75% ( $p < 0,001$ ), plaquetas <  $110 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $p < 0,001$ ), Child-B ( $p < 0,001$ ) y presencia de varices ( $p < 0,001$ ). La probabilidad de desarrollar CHC a los 12, 24 y 36 meses fue de 3,4%, 5,8% y 9,5% en pacientes con-AAD y 3,9%, 7,1% y 11,4% en pacientes sin-AAD ( $p = 0,57$ ). En el análisis multivariado, el desarrollo de CHC se asoció con edad > 52 años (HR 3,16; IC95%: 1,68-5,92), presencia de HBsAg (HR 3,87; IC95%: 1,19-12,59), consumo de alcohol (HR 1,84; IC95%: 1,04-3,26), AST > LSN (HR 4,37; IC95%: 1,06-18,00), Child-B (HR 2,53; IC95%: 1,35-4,76) y presencia de varices (HR 3,12; IC95%: 1,43-6,77). Tras el ajuste con otras variables, el tratamiento con AAD no se asoció con el desarrollo de CHC (HR 0,81; IC95%: 0,46-1,41). La supervivencia libre de trasplante a los 12, 24 y 36 meses fue de 99%, 93,7% y 89,7% en pacientes con-AAD y del 93,4%, 86,8% y 78,4% en pacientes sin-AAD ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con AAD en pacientes con cirrosis-VHC no incrementa el riesgo de desarrollar CHC. En esta serie no se ha observado una relación temporal entre el inicio de AAD y el desarrollo de CHC. El desarrollo de CHC se asoció con edad y enfermedad avanzadas y con la presencia de co-factores. La supervivencia libre de trasplante fue superior en pacientes con-AAD, lo que podría explicar la ausencia de reducción en el riesgo de desarrollar el tumor.

## 33. INFLUENCIA DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA EN LA UTILIDAD DE LA AFP EN EL DIAGNÓSTICO DE CHC EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC

V. Jiménez-Beltrán, P. Flórez, N. Rodríguez-Ferreiro, A. Gómez-Otomuro, M. Torner, M. Fraile, V. Cadahía, M. Varela, L. González-Díéguez, C. Álvarez-Navascués y M. Rodríguez

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

**Introducción:** La utilidad de la AFP en el cribado de CHC en pacientes con cirrosis se ha visto limitada por su escasa sensibilidad (sens.) y especificidad (espec.), especialmente en pacientes con cirrosis vírica.

**Objetivos:** Conocer el comportamiento de la AFP en pacientes con cirrosis-VHC incluidos en un programa de cribado para el diagnóstico precoz de CHC, comparando pacientes con respuesta virológica sostenida (RVS) y pacientes virémicos (VIR). Pacientes: 349 pacientes con cirrosis-VHC, sin CHC, con seguimiento  $\geq 18$  meses y  $> 3$  determinaciones de AFP (223 RVS y 126 VIR), incluidos en un programa basado en ECO/AFP semestrales. Se analizaron también 105 pacientes con cirrosis-VHC que desarrollaron CHC dentro del programa (con determinación de AFP en el diagnóstico y 6 meses antes). Se analizaron 2141 determinaciones de AFP en pacientes sin

CHC (mediana: 6/paciente; 1.305 en RVS y 836 en VIR). Para el análisis de sens./espec. se utilizaron curvas ROC considerando la primera determinación de AFP en pacientes sin CHC y la del momento del diagnóstico de CHC en aquellos con tumor.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes sin CHC eran varones (65,3%), con edad de 54 años, infectados por GTO-1 (79,3%) y en estadio A de Child (91,1%). En el 83% de los pacientes con RVS la misma se había obtenido con AAD. La proporción de determinaciones de AFP > 10, > 15 y > 20 ng/ml en pacientes RVS y VIR fue de 4,3% vs 45%, 0,45% vs 28,7% y 0,22% vs 21,1% ( $p < 0,001$ ). Ningún paciente RVS tenía determinaciones > 20 ng/ml y más del doble de la previa, mientras que este hecho se daba en el 2,75% de las determinaciones en pacientes VIR ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con CHC eran también fundamentalmente varones (75,2%) e infectados por GTO-1 (69,5%). De ellos, 18 (17%) habían desarrollado el CHC tras RVS. Las proporciones de pacientes con AFP > 10, > 15 y > 20 ng/ml en el diagnóstico de CHC fueron de 60,9%, 59% y 49,5% respectivamente, sin diferencias entre pacientes RVS y VIR ( $p > 0,5$ ). Un 28,5% de los pacientes tenía niveles > 20 ng/ml y más del doble de la determinación previa. El Área Bajo la Curva ROC de la AFP para el diagnóstico de CHC fue de 0,77 (IC95%: 0,71-0,83) en la serie global, de 0,65 (IC95%: 0,57-0,73) en pacientes VIR y de 0,75 (IC95%: 0,59-0,92) en pacientes RVS. El valor con mayor eficacia diagnóstica fue de 15 ng/ml en pacientes VIR (sens. 58,6%; espec. 73,4%) y de 10 ng/ml en RVS (sens. 66,7%; espec. 94,2%; VPP 48%, VPN 97,2%).

**Conclusiones:** La curación de la infección por VHC conlleva la normalización de los valores de AFP en pacientes con cirrosis, reduciendo al mínimo la proporción de resultados falsos positivos. Además, la RVS permite reducir el valor de AFP con mayor capacidad discriminativa, con el consiguiente incremento de la sensibilidad. Como consecuencia, la capacidad diagnóstica de la AFP mejora sustancialmente tras la RVS. Estos resultados invitan a reevaluar el papel de la AFP en el cribado de CHC en pacientes con cirrosis-VHC.

#### 34. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERMOABLACIÓN EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) Y COMORBILIDAD ALTA

M. Torner Simó<sup>1</sup>, P. Rueda Mejía<sup>2</sup>, P. Flórez<sup>1</sup>, A. Gómez Outomuro<sup>1</sup>, A. Castaño García<sup>1</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>1</sup>, L. González-Díéguez<sup>1</sup>, V. Cadahía<sup>1</sup>, A. Prieto<sup>2</sup>, A. Montes<sup>2</sup>, V. Fernández García<sup>3</sup>, A. Mesa<sup>2</sup>, M. Rodríguez<sup>1</sup> y M. Varela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico; <sup>3</sup>Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** La radiofrecuencia (RF) es el método ablativo de elección en CHC BCLC-0/A no tributario de resección ni trasplante. La ablación con microondas (MO) es potencialmente más eficaz al evitar el heat sink effect y conseguir mayor volumen de ablación. Existe poca evidencia comparativa RF vs MO, con resultados contradictorios, la mayoría asiáticos. Tampoco existe información acerca del pronóstico en pacientes (pac.) con comorbilidad alta tributarios de termoablación.

**Objetivos:** Describir la eficacia y seguridad de la termoablación en pac. con comorbilidad alta (Charlson index > 3) con CHC.

**Métodos:** Estudio unicéntrico observacional retrospectivo de pac. con CHC y comorbilidad alta que recibieron RF/MO como tratamiento inicial decidido en comité multidisciplinar (CM). Se realizaron visita basal, al mes post-RF/MO y cada 4 meses si respuesta completa (criterios mRECIST), decidiendo actitud posterior en CM. Se registraron variables basales (comorbilidad, función hepática, carga tumoral), tipo de tratamiento, efectos adversos, y cambios

clínicos-analíticos-radiológicos de cada visita. La RF se realizó con cool-tip RF Ablation System (Medtronic) y MO con Solero MTA System (AngioDynamics) bajo sedoanalgesia profunda.

**Resultados:** De ene/14 a jul/18 se trataron 163 pac., cumplen los criterios de inclusión 86 (44 RF/42 MO): 70 varones, edad mediana 69, rango 50-85 años; 74 cirrosis (66 Child-A, 8 Child-B7); Charlson index: mediana 8, rango 4-14. Etiología: 39 alcohol, 34 VHC, 6 EHGNA. Estadaje: 19 BCLC-0/67 BCLC-A; 70 uninodular, 50 subcapsular, diámetro tumoral 25 mm (P25-P75 19-33). Respuesta completa a la primera ablación 65,9%; recurrencia más frecuente: adyacente al borde de ablación 22%. Hubo un 14% de complicaciones (descompensación de la cirrosis 2,3%), 1 exitus tras perforación de colon. Las características basales, carga tumoral y evolución entre los pac. RF vs pac. MO fueron similares, salvo plaquetas basales (RF: 128 × 10<sup>9</sup> vs MO: 131 × 10<sup>9</sup>,  $p = 0,006$ ) y nº nódulos (RF: 1 (n = 29), 2 (n = 11), 3 (n = 2) vs MO: 1 (n = 41), 2 (n = 3), 3 (n = 0);  $p = 0,012$ ); sin diferencias en la tasa de respuesta completa ( $p = 0,203$ ) ni en complicaciones ( $p = 0,412$ ) entre RF/MO. Mediana de seguimiento 19 meses, 12 trasplantados, 16 fallecidos (10 por comorbilidad). La mediana de SV global (n = 86) fue 40 meses, IC95% 37,4 - 42,6, sin diferencias entre RF/MO ( $p = 0,234$ ). Los factores basales asociados con la SV en el análisis univariado fueron edad ( $p = 0,024$ ), plaquetas ( $p < 0,01$ ), creatinina sérica ( $p < 0,01$ ), Charlson index ( $p = 0,008$ ), BCLC ( $p = 0,096$ ) y AFP ( $p < 0,01$ ); y en el multivariado el BCLC ( $p = 0,022$ ; HR 4,090; IC95% 1,230-13,597), el Charlson index ( $p = 0,014$ ; HR 0,104; IC95% 0,017-0,635) y el valor de AFP ( $p = 0,012$ ; HR 1,005; IC95% 1,001-1,009).

**Conclusiones:** El tratamiento termoablativo es seguro y eficaz en pacientes con índice de Charlson elevado. En nuestra serie no hubo diferencias en la tasa de respuesta completa radiológica ni en los efectos adversos entre RF y MO.

#### 35. EVALUACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA Y MOLECULAR DE LESIONES CUTÁNEAS PROLIFERATIVAS DESARROLLADAS EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR DURANTE EL TRATAMIENTO CON SORAFENIB

L. Gomes da Fonseca<sup>1</sup>, A. Díaz<sup>2</sup>, L. Boix<sup>1</sup>, V. Sapena<sup>1</sup>, E. Samper<sup>1</sup>, Á. Díaz-González<sup>1</sup>, M. Sanduzzi-Zamparelli<sup>1</sup>, C. Fuster<sup>2</sup>, B. Caballo<sup>1</sup>, C. Carrera<sup>3</sup>, N. Llarch<sup>1</sup>, G. Iserte<sup>1</sup>, F. Torres<sup>4</sup>, J. Bruix<sup>1</sup> y M. Reig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona.

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic of Barcelona, IDIPABS, CIBERehd, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERER, Universitat de Barcelona.

<sup>4</sup>Medical Statistics Core Facility, Hospital Clínic of Barcelona, IDIPABS, Barcelona.

**Introducción:** El desarrollo de efectos adversos dermatológicos tempranos (EADt) en pacientes (pac) con carcinoma hepatocelular (CHC) tratados con sorafenib se asocia a un mejor pronóstico. Los EAD más frecuentes son la erupción cutánea o reacción mano-pie, pero algunos pac pueden presentar lesiones cutáneas (LC) proliferativas tumorales que requieren biopsia y/o tratamiento quirúrgico, lo que puede afectar al curso del tratamiento y a la calidad de vida. Según modelos pre-clínicos, la inhibición de RAF mediada por sorafenib puede inducir una activación paradójica de la vía de las MAPK en los queratinocitos portadores de mutaciones ocasionadas por radiación ultravioleta, como en el gen HRAS. Nuestro objetivo es caracterizar las LC en pac con CHC en tratamiento con sorafenib, valorar su impacto en la supervivencia (SV) y caracterizar la presencia de mutaciones potencialmente implicadas en este proceso.

**Métodos:** Se analizó una base prospectiva de pac tratados con sorafenib en la Unidad de Oncología Hepática del Hospital Clínic de

Barcelona y se incluyeron aquellos pac que desarrollaron LC y que requirieron biopsia. Las biopsias se revisaron de forma centralizada y la presencia de mutaciones en HRAS, KRAS y BRAF se evaluó por CAST-PCR.

**Resultados:** Entre 2008- 2018, se trataron 313 pac con sorafenib (54,6% BCLC-C; 88,7% PS-0 y 83,6% Child-Pugh A) y 89 (28,4%) desarrollaron EADt. La mediana de tiempo de tratamiento y supervivencia (SV) en pac con EADt fue 6,7 meses (3,5-15,9) y 18,2 meses (IC95%: 13,9-23,6). Se analizaron 33 LC en 24 (7,6%) pac: los queratoacantomas (n = 7; 21,2%) y carcinomas escamosos (n = 5; 15,2%) fueron las causas más frecuentes de LC pero también se observaron carcinomas basocelulares (3; 9,1%) y queratosis seborreicas (n = 3; 9,1%). La mediana de aparición de las LC, tratamiento y SV de pac con LC fue 8,6 meses (4,4-18,1), 12,5 meses (9,5 a 22,0) y 26,5 meses (IC95% 17,0-43,9), respectivamente. La mayoría (72,7%) de las LC proliferativas epiteliales presentaban infiltrado linfocítico marcado. Las mutaciones en HRAS fueron detectadas en 1 carcinoma escamoso (G12D), en 1 queratosis hipertrófica (Q61K y Q61L) y en 1 carcinoma basocelular (G12D). Mutación KRAS (G12D) fue detectada en 1 carcinoma basocelular y en 1 hiperplasia sebácea. No se detectó la mutación en BRAF V600E en las muestras analizadas.

**Conclusiones:** Las LC proliferativas son eventos tardíos durante el tratamiento y no impactan negativamente en la evolución de los pac. La posible inducción por sorafenib de tumores cutáneos malignos refuerza la necesidad de seguimiento dermatológico de estos pac. La marcada infiltración linfocítica sugiere la necesidad de aclarar el papel de la inmunomodulación por sorafenib. La presencia de mutaciones en genes activadores de la vía de las MAPK en estas muestras refuerza la hipótesis del mecanismo de activación paradójica en el contexto de tratamiento con sorafenib.

### 36. EL VALOR BASAL DE LINFOCITOS PERMITE PREDECIR LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON SORAFENIB

L. Gomes da Fonseca<sup>1</sup>, Á. Díaz-González<sup>1</sup>, V. Sapena<sup>1</sup>, M. Sanduzzi-Zamparelli<sup>1</sup>, A. Gazzola<sup>1</sup>, L. Boix<sup>1</sup>, B. Carballol<sup>1</sup>, C. Guedes Leal<sup>1</sup>, N. Llarch<sup>1</sup>, G. Iserte<sup>1</sup>, A. Darnell<sup>2</sup>, E. Belmonte<sup>2</sup>, C. Ayuso<sup>2</sup>, F. Torres<sup>3</sup>, J. Bruix<sup>1</sup> y M. Reig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona.

<sup>2</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic de Barcelona, IDIPABS, Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Medical Statistics Core Facility, Hospital Clínic de Barcelona, IDIPABS, Barcelona.

**Introducción:** Sorafenib (Sor) es un inhibidor multiquinasa con acción anti-angiogénica y anti-proliferativa pero también se han descripto efectos inmunomoduladores. Estudios en pacientes (pac) con carcinoma hepatocelular (CHC) tratados con Sor sugieren que el índice neutrófilos-linfocitos permite predecir la evolución de estos pac. El objetivo de este trabajo es evaluar la capacidad pronóstica del recuento de linfocitos (L), neutrófilos (N) y plaquetas (P) así como de los índices neutrófilos-linfocitos (iNL) y plaquetas/linfocitos (iP/L) en pac tratados con Sor.

**Métodos:** Se analizaron las variables basales y evolutivas de una cohorte prospectiva de pac tratados con Sor entre 2008-febrero de 2018. El seguimiento clínico/analítico se realizó mensualmente, el radiológico al mes-1 y posteriormente cada 2 meses y el manejo de efectos adversos se realizó según el grado de severidad de los mismos. Los pac recibieron Sor hasta inicio de tratamiento en 2da línea, progresión-sintomática, toxicidad o muerte. La supervivencia (SV) fue estimada con el método de Kaplan-Meier, comparadas por log-rank y ajustadas por un modelo de regresión de Cox. Los pac

fueron divididos en grupos Alto/Bajo según el límite inferior de la normalidad de L, N y P y en grupos Alto/Bajo según el valor de las medianas de iNL o iP/L.

**Resultados:** Se analizaron 306 pac (83,3% varones; 83,6% Child-Pugh A y 54,3% BCLC C). La mediana de SV de la cohorte fue 13,6 meses (IC95% 11,8-14,9). El performance status, estadio BCLC, recuento de linfocitos y el iNL fueron factores pronósticos basales independientes de SV (p = 0,01; p = 0,04; p = 0,03 y p < 0,0001; respectivamente). En el análisis tiempo-dependiente, el valor de linfocitos altos se asoció a mejor pronóstico (HR: 0,58; IC95% 0,47-0,72) mientras que el iNL alto se asoció a peor pronóstico (HR: 1,8; IC95% 1,36-2,35). Los pac con valores de linfocitos basales y al primer mes de tratamiento 'altos' (n = 169) presentaron mejor SV que aquellos que partieron de linfocitos 'bajos' y los mantuvieron bajos durante el primer mes (n = 68) (15,9 vs 9,1 meses; HR 0,53; IC95% 0,39-0,53; p < 0,0001). Asimismo, los pac que partieron de iNL 'alto' y lo mantuvieron 'alto' durante el primer mes de tratamiento (n = 101) presentaron una SV inferior a que aquellos pac (n = 118) que lo tenían 'bajo' tanto al inicio como al mes de tratamiento (10,13 versus 17,46 meses; HR 2,06 IC95% 1,53-2,78; p < 0,0001). Los valores de N, P y el iP/L no fueron factores pronósticos de SV en esta cohorte.

**Conclusiones:** Este estudio valida la utilidad pronostica del iNL e identifica que el valor de linfocitos en el primer mes de tratamiento con Sor predice la evolución de los pac. Sin embargo, la falta de un valor de normalidad del iNL condiciona su aplicabilidad en la práctica clínica. Por ello, el nivel de linfocitos puede utilizarse para predecir el pronóstico de los pac candidatos a Sor y ser utilizado como un predictor precoz de evolución de dichos pac.

### 37. INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR TRAS AAD EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA AVANZADA. RESULTADOS DE UN PROGRAMA PROSPECTIVO DE CRIBADO

M. Sanduzzi Zamparelli<sup>1</sup>, S. Lens<sup>2</sup>, V. Sapena<sup>1</sup>, N. Llarch<sup>1</sup>, A. Pla<sup>2</sup>, G. Iserte<sup>1</sup>, C. Bartres<sup>2</sup>, R. Vilana<sup>3</sup>, L. Bianchi<sup>3</sup>, I. Núñez<sup>4</sup>, A. Darnell<sup>3</sup>, E. Belmonte<sup>3</sup>, C. Ayuso<sup>3</sup>, A. García-Criado<sup>3</sup>, M.A. Díaz<sup>5</sup>, C. Fuster<sup>5</sup>, F. Torres<sup>6</sup>, J. Bruix<sup>1</sup>, X. Forns<sup>2</sup>, M. Reig<sup>1</sup> y Z. Mariño<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clínic Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona. <sup>3</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>5</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>6</sup>Estadística Médica, IDIBAPS, Hospital Clínic Barcelona, Unidad de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

**Introducción:** El tratamiento con agentes antivirales directos (AAD) consigue RVS en > 95% de los pacientes con hepatitis C (VHC). Si bien la eliminación del VHC disminuye el riesgo de progresión de la hepatopatía/complicaciones de la cirrosis, el impacto de los AAD sobre el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) es controvertido.

**Objetivos:** Estimar la incidencia de CHC por medio de un programa prospectivo de cribado de CHC (SECH) en una cohorte de pacientes con hepatopatía avanzada por VHC curados con AAD.

**Métodos:** Estudio unicéntrico y prospectivo entre la Unidad de Hepatitis Víricas y la de Oncología Hepática del Hospital Clínic de Barcelona. Se incluyeron pacientes VHC con cirrosis o F3 (ET pre-AAD ≥ 9,5 Kpa), sin historia de CHC, que alcanzaron RVS con AAD

(Ene/2015-Dic/2016) y con una ecografía realizada  $\leq$  30 días previos a inclusión que excluyera CHC o nódulos hepáticos no caracterizados. Se realizó seguimiento por enfermería, valoración analítica/clínica y ecográfica cada 6 meses. Los pacientes se siguieron hasta septiembre de 2018 o desarrollo de CHC. La incidencia de CHC se expresó en 100/pacientes-año (PY) con su intervalo de confianza al 95% (IC95%). La adherencia al programa se estableció según las ecografías realizadas respecto a las teóricas.

**Resultados:** 275 pacientes firmaron consentimiento informado, 90 fueron excluidos (mayoritariamente por falta de ecografía  $\leq$  30 días pre-inclusión) y 185 fueron analizados: 52,4% hombres, edad 65,1 [55,1-72]. El 34% (n = 63) eran F3 (ET 11,5 [10,1-12,1] KPa) y 122 (65,9%) tenían cirrosis (ET 18 [14,3-26,6] KPa). De ellos, 87,7% Child A, 17,2% con descompensación previa, 40,9% con varices, 39,3% con ET  $\geq$  21 Kpa pre-AAD. La adherencia al programa de seguimiento fue del 98,4%. Se diagnosticaron 7 CHC tras un tiempo de seguimiento clínico y radiológico de 27,5 [24,7-33,9] y 23,9 [23,4-24] meses respectivamente. La mediana de tiempo entre SVR y detección de CHC fue de 24,5 [17,3-30,7] meses. La incidencia de CHC en toda la cohorte fue de 2,01/100 PY [IC95%: 0,9-4,2]. Todos los CHC se diagnosticaron en pacientes con cirrosis (incidencia: 3,04/100 PY [IC95%: 1,4-6,3]) con ET basal  $\geq$  21KPa (incidencia en esta subpoblación: 5,93/100 PY [IC95%: 2,9-11,8]). Los 7 pacientes [BCLC 0 (n = 3)/A (n = 3)/C (n = 1)] pudieron recibir tratamiento específico [percutáneo (n = 4), cirugía (n = 1), TACE (n = 1) y sorafenib (n = 1)]; 2 de ellos presentaron recurrencia/progresión a los 2,3 y 2,04 meses del 1er tratamiento.

**Conclusiones:** En pacientes cirróticos con RVS y sin nódulos no caracterizados en la ecografía basal se mantiene la incidencia de CHC post-AAD pero no se observa asociación temporal entre el inicio de AAD y desarrollo de CHC. En esta cohorte no se ha observado casos de CHC en pacientes F3 aunque el número de pacientes fue limitado. Por ello la utilidad de la ecografía de cribado en esta población requiere estudios en cohortes prospectivas mayores y seguidas durante más tiempo.

### 38. LA MICROBIOTA INTESTINAL PARTICIPA EN LA ACTIVACIÓN DEL INFLAMASOMA DURANTE EL DESARROLLO DE DAÑO HEPÁTICO GENOTÓXICO

B. Lozano Ruiz<sup>1,2,3</sup>, V. Antón Sempere<sup>4</sup>, C. Martínez Cardona<sup>1,2,3</sup>, O. Juanola<sup>1,2,4</sup>, P. Piñero<sup>1,2</sup>, E. Caparrós<sup>1,4</sup>, I. Gómez-Hurtado<sup>1,2</sup>, P. Zapater<sup>1,2,3</sup>, R. Francés<sup>1,2,4</sup> y J.M. González-Navajas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO), Alicante. <sup>2</sup>CIBERehd. <sup>3</sup>Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica; <sup>4</sup>Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche.

**Introducción:** Nuestros estudios previos indican que el receptor citosólico AIM2 (absent in melanoma 2), el cual reconoce dsDNA y es capaz de iniciar el ensamblaje del inflamasoma, promueve la formación de carcinoma hepatocelular (HCC) en ratones. En concreto, AIM2 induce la activación de caspasa 1 y el desarrollo de inflamación y proliferación celular durante las etapas iniciales de HCC. Sin embargo, la procedencia del dsDNA que activa a AIM2 durante el desarrollo de daño hepático es desconocida.

**Objetivos:** Determinar el impacto de la flora intestinal en la activación del inflamasoma AIM2 durante el desarrollo de daño hepático carcinogénico.

**Métodos:** Se administró un cóctel de antibióticos (ampicilina [1 g/L], vancomicina [500 mg/L], neomicina [1 g/L] y metronidazol [1 g/L]) a ratones C57BL6 ad libitum en el agua de bebida en presencia de edulcorante (grupo Abx, n = 9). El grupo control (n = 9) recibió agua normal con edulcorante. Tras 6 días de tratamiento con Abx, se indujo daño hepático carcinogénico mediante la inyección

i.p. de dietilnitrosamina (DEN) (100 mg/Kg). 48h después de la administración de DEN se evaluó el daño hepático (ALT en suero y análisis histológico) y el desarrollo de inflamación hepática, proliferación celular compensatoria y activación del inflamasoma AIM2 en ambos grupos de ratones mediante qRT-PCR, inmunoblot y tinciones inmunohistoquímicas (IHQ).

**Resultados:** El tratamiento con Abx (6d) causó una reducción superior al 90% en la flora intestinal de los ratones, medida según la cantidad del gen 16S rRNA bacteriano en heces. 48h después de la administración de DEN, los ratones tratados con Abx presentaron una menor expresión proteica de AIM2 y una reducción en la expresión de caspasa 1 activa (p10) en tejido hepático en comparación con el grupo control, indicativo de menor activación del inflamasoma. Esta reducción en la activación del inflamasoma se asoció con un menor daño hepático 48h post-DEN en los ratones tratados con Abx, evidenciado por niveles reducidos de ALT en suero y por menores áreas de inflamación y necrosis hepática en tinciones con hematoxilina y eosina. También se observó una reducción significativa en la expresión de genes inflamatorios (CCL2, IL-6, IL-1b) en tejido hepático, así como de marcadores de proliferación celular (Ki67, MCM2) mediante qRT-PCR e IHQ. En resumen, nuestros datos indican que la reducción de la flora intestinal (y por tanto de la cantidad de dsDNA bacteriano que puede traslocar del intestino hacia el hígado) se traduce en una menor expresión de AIM2 y menor activación del complejo del inflamasoma en ratones sometidos a un daño hepático genotóxico. Este efecto va acompañado de una menor respuesta inflamatoria y proliferativa en el hígado de estos ratones.

**Conclusiones:** Estrategias terapéuticas e intervenciones destinadas a mejorar la homeostasis intestinal podrían ser beneficiosas en pacientes con HCC o en pacientes con enfermedad hepática avanzada y alto riesgo de desarrollar HCC.

### 39. NIVOLUMAB (NIVO) EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO (AHCC) Y CHILD-PUGH B EN EL ESTUDIO CHECKMATE-040 (CM-040)

A. Matilla<sup>1</sup>, M. Kudo<sup>2</sup>, A. Santoro<sup>3</sup>, I. Melero<sup>4</sup>, A. Cubillo<sup>5</sup>, M. Rivera Acosta<sup>6</sup>, S.P. Choo<sup>7</sup>, A.B. El-Khoueiry<sup>8</sup>, R. Kuromatsu<sup>9</sup>, B. El-Rayes<sup>10</sup>, K. Numata<sup>11</sup>, Y. Itoh<sup>12</sup>, F. di Costanzo<sup>13</sup>, O. Crysler<sup>14</sup>, M. Reig<sup>15</sup>, Y. Shen<sup>16</sup>, J. Neely<sup>16</sup>, C. de la Cruz<sup>16</sup>, C. Baccan<sup>16</sup> y B. Sangro<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>2</sup>Facultad de Medicina de la Universidad Kindai, Osaka, Japón. <sup>3</sup>Instituto Clinico Humanitas, Rozzano, Italia.

<sup>4</sup>Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>5</sup>Hospital de Madrid Norte Sanchinarro, Madrid. <sup>6</sup>Fundación de Investigación, San Juan, Puerto Rico. <sup>7</sup>Centro Nacional del Cáncer, Singapur. <sup>8</sup>Centro Integral de Cáncer USC Norris, Los Ángeles, EE. UU. <sup>9</sup>Hospital Universitario Kurume, Fukuoka, Japón. <sup>10</sup>Centro Winship de la Universidad de Emory, Atlanta, EE. UU. <sup>11</sup>Centro Médico Universitario de la Ciudad de Yokohama, Yokohama, Japón.

<sup>12</sup>Universidad de la Prefectura de Kioto, Kioto, Japón. <sup>13</sup>AOU Careggi, Florencia, Italia. <sup>14</sup>Universidad de Michigan, Ann Arbor, EE. UU. <sup>15</sup>BCLC, Unidad de Hígado, Hospital Clínic de Barcelona, CIBEREHD, Barcelona. <sup>16</sup>Bristol-Myers Squibb, Princeton, EE. UU. <sup>17</sup>Clinica Universidad de Navarra y CIBEREHD, Pamplona.

**Introducción:** Los pacientes (pts) con HCC Child-Pugh (CP) B, tienen peor pronóstico, y habitualmente se excluyen de los ensayos clínicos, además el beneficio de sorafenib (SOR) y otros fármacos en CP-B es incierto. NIVO ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con aHCC CP-A tratados con SOR en diversos países. Presentamos resultados de la cohorte CP-B del ensayo CM-040 (NCT01658878), primer estudio prospectivo de inmunoterapia en aHCC CP-B.

Tabla P-39

Perfil de seguridad de NIVO en pts con estadio Child-Pugh B y estadio Child-Pugh A en CheckMate-040

Total pts con un evento, n (%) AEs relacionados con el fármaco	CheckMate-040 Cohorte 5 Estadio Child-Pugh B NIVO 240 mg (N = 49)		CheckMate-040 Cohortes 1 & 2 Estadio Child-Pugh A NIVO 0,1-10 mg/kg (ESC) y 3 mg/kg (EXP) (N = 262)	
	Cualquier grado	Grados 3-4	Cualquier grado	Grados 3-4
	25 (51,0)	12 (24,5)	206 (78,6)	59 (22,5)
Alteraciones hepatobiliares	3 (6,1)	3 (6,1)	NR	NR
Hipertransaminasemia	2 (4,1)	2 (4,1)	NR	NR
Función hepática anormal	1 (2,0)	1 (2,0)	NR	NR
Hiperbilirrubinemia	1 (2,0)	0	NR	NR
SAEs relacionados con el fármaco	2 (4,1)	2 (4,1)	23 (8,8)	13 (5,0)
AEs relacionados con el fármaco que obligaron a la discontinuación	2 (4,1)	2 (4,1)	11 (4,2)	5 (1,9)
Eventos hepáticos seleccionados relacionados con el fármaco <sup>a</sup>	4 (8,2)	2 (4,1)	38 (14,5)	18 (6,9)
Aspartato aminotransferasa elevada <sup>b</sup>	2 (4,1)	2 (4,1)	27 (10,3)	15 (5,7)
Alanina aminotransferasa elevada <sup>b</sup>	1 (2,0)	0	26 (9,9)	10 (3,8)
Hiperbilirrubinemia <sup>b</sup>	1 (2,0)	0	3 (1,1)	0
Pruebas de función hepática elevadas <sup>b</sup>	1 (2,0)	0	1 (0,4)	1 (0,4)
IMAEs - hepatitis <sup>c</sup>	1 (2,0)	1 (2,0)	14 (5,3)	12 (4,6)

<sup>a</sup>AEs seleccionados relacionados con el fármaco son aquellos que difieren de los AEs causados por no-inmunoterapias, y que pueden requerir intervención temprana para mitigar la toxicidad y requerir inmunosupresión como parte de su manejo. <sup>b</sup>Según los informado por los investigadores. <sup>c</sup>Donde se inició la medicación inmunomoduladora. AE: acontecimiento adverso; ESC: fase de escalado de dosis; EXP: fase de expansión de dosis; IMAE: acontecimiento adverso inmunomediado; NR: no registrado; SAE: acontecimiento adverso grave.

**Métodos:** Pts con aHCC CP-B, SOR-naïve (n = 25) o pretratados con SOR (n = 24) recibieron NIVO 240 mg IV durante 30 min Q2W (dosis fija) hasta toxicidad inaceptable o progresión. Objetivos primarios: tasa de respuesta objetiva (ORR) (evaluada por investigador [INV] usando RECIST v1.1), y duración de la respuesta (DOR). El análisis de seguridad en todos los pts tratados se presenta usando NCI CTCAE 4,0 y en la tabla se comparan con las cohortes 1 y 2 del CM-040.

**Resultados:** De 49 pts evaluados, 28 (57,1%) tenían invasión vascular o diseminación extrahepática; 21 (42,9%) tenían infección por VHC y 8 pts (16,3%) por VHB; y 19 (38,8%) tenían alfafetoproteína  $\geq$  400  $\mu$ g/L. El día de inicio, 37 pts eran CP-B7, 11 eran CP-B8 y 1 era CP-A6. Con un seguimiento de 6-18 meses, la ORR INV fue 10,2% (5/49) y la tasa de control de la enfermedad fue 55,1%. La mediana de DOR fue 9,9 meses y 2 pts mantenían la respuesta en el momento del análisis. La mediana de supervivencia global (mOS) fue de 7,6 meses (seguimiento mOS hasta 7,4 meses). Perfil de seguridad de NIVO en CP-B fue comparable al observado en CP-A. Los eventos adversos relacionados con NIVO determinaron la interrupción del tratamiento en 2 pts (alteración de analítica hepática grado 3).

**Conclusiones:** La monoterapia con NIVO permite respuestas duraderas en pacientes con aHCC CP-B. La seguridad de NIVO en esta población es comparable a la observada en pts CP-A, con eventos adversos hepáticos manejables. Los datos sugieren que NIVO podría ser una opción de tratamiento en aHCC CP-B.

#### 40. PAPEL DEL TRANSPORTOMA EN LA FALTA DE RESPUESTA DEL HEPATOBLASTOMA A LA QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

M. Asensio<sup>1</sup>, E. Lozano<sup>2,3</sup>, C. Cives-Losada<sup>1</sup>, J. Carrillo<sup>4</sup>, L. Abete<sup>5</sup>, Ó. Briz<sup>1,3</sup>, S. Cairo<sup>6</sup>, J. Bruix<sup>7</sup>, C. Armengol<sup>3,4</sup>, J.J. García Marín<sup>1,3</sup> y R.I. Rodríguez Macías<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca. <sup>2</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca. <sup>3</sup>Centro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>4</sup>Childhood Liver Oncology Group, Germans Trias i Pujol Health Sciences Research Institute (IGTP), Badalona. <sup>5</sup>Departamento de Fisiología y Farmacología “Vittorio Erspamer”, Sapienza Universidad de Roma, Italia.

<sup>6</sup>Departamento R&D, XenTech, Évry, Francia. <sup>7</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer Group, Liver Unit, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

**Introducción y objetivos:** El hepatoblastoma (HB) es el cáncer hepático infantil más frecuente. A pesar de la elevada tasa de éxito de la quimioterapia convencional, el tratamiento combinado de cisplatino y doxorrubicina, alrededor del 20% de los pacientes con HB no responden favorablemente y tienen mal pronóstico. Esta falta de respuesta podría deberse a la presencia de diversos mecanismos de quimiorresistencia (MOCs), que incluyen la reducción del contenido intracelular de los agentes antitumorales a causa de cambios en la expresión de transportadores de fármacos. En este trabajo se ha investigado el papel en la resistencia del HB a la quimioterapia del “transportoma”, es decir, las proteínas transportadoras expresadas en un momento dado en la membrana plasmática de las células tumorales.

**Métodos:** Se analizó la expresión génica de transportadores de fármacos mediante secuenciación de ARN (“RNA-seq”) y RT-QPCR en 18 muestras de HB y su respectivo tejido peritumoral. Los genes seleccionados fueron estudiados a fondo por RT-QPCR, inmunoblotting e inmunofluorescencia en las líneas celulares HepG2 y HuH6, derivadas de HB, en condiciones basales y tras una exposición de 72 h con cisplatino o doxorrubicina. Se empleó el ensayo de sulforrodamina B para determinar la viabilidad celular. Se realizaron estudios de transporte (captación y eflujo) mediado por bombas ABC

por citometría de flujo y empleando sustratos e inhibidores específicos, en cada caso.

**Resultados:** El análisis genético por "RNA-seq" reveló cambios relevantes en la expresión de varios transportadores en tumores de HB en comparación con el tejido peritumoral, como por ejemplo una caída significativa en los niveles de los genes "SLCO1B1/3" (OATP1B1/3) y "SLC22A1" (OCT1). Además, niveles bajos de estos genes presentaron correlación con un mal pronóstico de los pacientes. Respecto a las proteínas ABC, se observó una sobre-expresión de varios transportadores de la subfamilia ABCC en HB. De hecho, la expresión de "ABCC4" (MRP4) estaba aumentada en los pacientes con un fenotipo agresivo C2, respecto a pacientes C1 de mejor pronóstico. Los niveles de expresión de transportadores de entrada ("SLCO1B1", "SLCO1B3", "SLC22A1", "SLC22A3", "SLC31A1") y de eflujo ("ABCB1", "ABCC1-5", "ABCG2") encontrados en las líneas celulares sugieren que HepG2 y HuH6 tienen un fenotipo resistente, ya que presentan valores bajos de expresión de los transportadores de entrada y elevados de bombas exportadoras. Además, el tratamiento con 0,1  $\mu$ M doxorrubicina y 5  $\mu$ M cisplatino durante 72 h potenció el desarrollo de un fenotipo más quimiorresistente en las células derivadas de HB, principalmente por aumento de "ABCG2" en HuH6 y "ABCC3" en HepG2.

**Conclusiones:** El transportoma puede jugar un papel importante en la resistencia a la quimioterapia de los pacientes con HB. Se han seleccionado varios transportadores como marcadores de pronóstico y dianas terapéuticas para superar la quimiorresistencia.

#### 41. CARCINOMA HEPATOCELULAR EN HÍGADO NO CIRRÓTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: CARACTÉRISTICAS Y SUPERVIVENCIA

M. Romero Gutiérrez<sup>1</sup>, M. Abanades Tercero<sup>1</sup>, J. Ruiz Martín<sup>2</sup>, J.D. Castro Limo<sup>1</sup>, C. Sanromán Gutiérrez<sup>1</sup>, T. Artaza Varasa<sup>1</sup>, C. González de Frutos<sup>1</sup>, G. de la Cruz Pérez<sup>1</sup>, J.J. Sánchez Ruano<sup>1</sup> y R.Á. Gómez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo.

**Introducción:** El carcinoma hepatocelular (CHC) sobre un hígado sin cirrosis es poco frecuente. Las características y recomendaciones de cribado en este grupo se están definiendo.

**Métodos:** Se recogieron retrospectivamente (enero 2004-octubre de 2018) los pacientes con CHC diagnosticados cito-histológicamente sin cirrosis hepática. Analizamos sus características, tratamiento, evolución y supervivencia.

**Resultados:** De los 332 pacientes diagnosticados de CHC, 25 cumplían los criterios de inclusión (7,5%). Mediana de edad: 69,9 (31-86) años. Varones: 19 (75%). El 44% presentaba marcadores de infección viral: 8 (32%) VHB y 3 (12%) VHC; 5 (20%) esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); 1 (4%) etilismo y EHNA; 2 (8%) etilismo; 1 (4%) gen hemocromatosis hereditaria, 1 (4%) porfiria aguda intermitente, y 4 (20%) sin agente etiológico identificado. Comprobación de ausencia de cirrosis: 19 (76%) biopsia hepática y/o pieza quirúrgica, 1 (4%) elastografía, y 5 (20%) criterios inequívocos clínicos/analíticos/ecográficos/gastroscopia. Fibrosis: 0-1 en 11 (44%) y 2-3 en 9 (36%). Puntuación PAGE B en VHB con/sin tratamiento antiviral: 1 riesgo bajo, 6 intermedio (no aplicable: 1 raza negra). Previamente al CHC, 3 (12%) fueron tratados del VHB, ninguno del VHC. Patología asociada: 2 (8%) hipotiroidismo, 10 (40%) fumadores, 13 (52%) HTA, 7 (28%) diabéticos, 5 (20%) síndrome metabólico, 3 (12%) otros cánceres. Media IMC 27,1  $\pm$  3,6. Once (44%) pacientes estaban en seguimiento previo en consulta. En 8 (32%) el diagnóstico fue por ecografía de seguimiento, en 15 (60%) fue casual, y 2 (8%) por síntomas. Se detectó nódulo único en 24 (96%). Mediana de

tamaño: 46 (14-159) mm. Invasión vascular en 1 (4%), y ninguno afectación extrahepática. Todos ECOG 0. Mediana de AFP: 31,9 (1-1.521) ng/ml. Bien diferenciado: 16 (64%), moderadamente diferenciado: 9 (36%). Estadio BCLC: 23 pacientes (92%) precoz (1 estadio 0, 22 estadio A), 1 (4%) B, y 1 (4%) C. El tratamiento inicial mayoritario fue la resección quirúrgica: 19 (76%), realizando 1 (4%) etanolización, 1 (4%) quimioembolización, 1 (4%) sorafenib, 1 (4%) tratamiento sintomático, y 2 (8%) rechazaron tratamiento. Presentaron complicaciones 4 (16%): 1 exitus posquirúrgico precoz, 1 tardío, y 2 complicaciones postquirúrgicas resueltas. En 1 (4%) terapia secuencial (sorafenib tras etanolización). La mediana de seguimiento fue 22,2 (2,9-150,6) meses, con remisión en 14 pacientes (56%). Mediana de supervivencia global: 57,4  $\pm$  29,8 meses, con un 44% de exitus (11 pacientes, pero 4 de ellos por causa ajena al CHC). Supervivencia acumulada: 84% al año, 61,6% a los 3 años y 47,9% a los 5 años.

**Conclusiones:** El 7,5% de los CHC se desarrollaron sobre un hígado sin cirrosis. El grado de fibrosis fue leve en casi la mitad. El VHB fue la causa principal, seguida de EHNA. PAGE-B hubiera predicho la mayoría de los CHC en los pacientes caucásicos VHB. La cirugía fue el tratamiento más habitual. La supervivencia a los 5 años fue casi del 50%.

#### 42. CARACTÉRISTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR DETECTADO TRAS TRATAMIENTO CON AGENTES DE ACCIÓN DIRECTA

C.R. Guedes Leal, V. Sapena, B. Carballol, M. Sanduzzi-Zamparelli, Á. Díaz-González, L. Gomes da Fonseca, G. Iserete, N. Llarch, A. Darnell, E. Belmonte, C. Ayuso, A. Forner, J. Bruix y M. Reig

*Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona.*

**Objetivos:** Conocer la evolución de pacientes que desarrollan carcinoma hepatocelular (CHC) de *novo* post-exposición de agentes de acción directa (AAD) para el tratamiento del virus de hepatitis C (VHC).

**Métodos:** Estudio retrospectivo de la evolución de los pacientes derivados a la Unidad de Oncología Hepática (BCLC) con sospecha de diagnóstico de CHC y VHC tratado con AAD. Se excluyeron los pacientes que formaban parte de estudios clínicos dentro de nuestra Unidad que evalúan el impacto de AAD en la incidencia de CHC de *novo*. Se revisaron las características basales, estadio de BCLC al diagnóstico y evolución de los pacientes.

**Resultados:** Se revisó la base de datos de primeras visitas de BCLC entre 02/2012-12/2017 y se identificaron 480 pacientes con confirmación de CHC-VHC, 92 de ellos recibieron tratamiento con AAD, 50 se excluyeron por presentar historia de CHC previo a AAD y los 42 restantes fueron analizados (01/2015-12/2017). El porcentaje de hombres/mujeres (59,5/40,5%) fue similar y la mediana de edad fue 61,8 [IQR: 55,0-69,8] años. Al momento del diagnóstico predominó el BCLC-0/A (0/A/B/C: 13, 22, 4 y 3), Child-Pugh A (90,5%) y PS-0 (95,2%). Durante el seguimiento: 1 paciente (varón) desarrolló remisión espontánea y 4 (9,5%) no pudieron recibir tratamiento específico por progresión de CHC. El tiempo entre el diagnóstico y día del primer tratamiento que no se pudo realizar en estos 4 pacientes fue: 1,20 meses. De los pacientes restantes, 33 recibieron: cirugía/trasplante hepático (n = 5), ablación (n = 20), tratamiento locoregional (n = 7) o sistémico (n = 1) y 4 se trataron en otros centros. Sin embargo, 13/33 (39,4%) pacientes tratados en nuestra Unidad desarrollaron recurrencia/progresión dentro de los 7,8 [IQR: 4,9-10,9] meses del primer tratamiento específico (4 de

ellos pacientes evolucionaron a BCLC-D y recibieron tratamiento sintomático, 5 recibieron ablación y 4 quimiembolización). Durante una mediana de 7,6 [IQR: 6,1-14,5] meses desde el diagnóstico 8 pacientes no recibieron tratamiento por evolución a BCLC-D o progresaron a BCLC-D post-primer tratamiento (8/38: 21,1%). Asimismo, 10 pacientes fallecieron, siendo la progresión tumoral (50%) la principal causa de muerte.

**Conclusiones:** La evolución de los pacientes con carcinoma hepatocelular de *novo* tras el tratamiento con AAD varía desde la remisión espontánea a un patrón de evolución agresivo (21,1%). Estos datos y un equilibrio entre géneros sugieren que el mecanismo involucrado en la carcinogénesis de pacientes expuestos a AAD requiere un análisis de factores inmunológicos e epigenéticos.

### 43. DETECCIÓN DE MUTACIONES EN EL ADN CIRCULANTE (cfDNA) MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA COMO HERRAMIENTA POTENCIAL DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

M. Higuera<sup>1</sup>, E. Vargas-Accarino<sup>1</sup>, M.E. Soria<sup>1</sup>, J. Gregori<sup>1,2,3</sup>, M. Torrens<sup>1</sup>, M.T. Salcedo<sup>4</sup>, I. Bilbao<sup>5</sup>, F. Rodríguez-Friás<sup>1,6</sup>, J. Quer<sup>1,2</sup> y B. Mínguez<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>3</sup>Roche Diagnostics S.L., Sant Cugat del Vallés. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>5</sup>Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>6</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>7</sup>Servicio de MI-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona.

**Introducción:** La biopsia tumoral es la fuente habitual de información molecular en cáncer, y la herramienta principal para guiar terapias dirigidas. En el caso del carcinoma hepatocelular (CHC), no existen tratamientos de precisión guiados por alteración molecular, pero la utilización de biopsia líquida, y en particular la determinación de ADN libre circulante (cell free DNA; cfDNA) en plasma es un área de creciente interés, que puede tener implicaciones diagnósticas y pronósticas aportando información molecular útil en el manejo clínico de los pacientes.

**Métodos:** Se incluyeron prospectivamente pacientes sometidos a resección quirúrgica por CHC. Se han estudiado los 12 primeros pacientes, analizándose de cada uno de ellos 4 muestras: 1) tejido fresco tumoral (CHC), 2) tejido adyacente no tumoral (NT), 3) células mononucleadas de sangre periférica (CMSP) y 4) plasma. El cfDNA se extrajo a partir de 1 ml de plasma mediante el kit MagMAX Cell-Free DNA Isolation de Thermo Fisher. Las muestras se sometieron a secuenciación masiva de alta profundidad para la detección de mutaciones en 5 de los genes más relevantes/prevalentes en CHC en la plataforma MiSeq de Illumina. Se analizaron las secuencias con una cobertura de más de 10.000 lecturas y sólo se contabilizaron las mutaciones con una frecuencia superior al 1%.

**Resultados:** 75% de los pacientes son hombres (9/12). El 100% presentaban CHC único, con una mediana de tamaño de 4,05 cm. El 50% (6/12) presentaban infección por VHC. En total se detectaron 18 mutaciones en CHC: TERT (11/12), TP53 (2/12) y CTNNB1 (5/12) y 16 mutaciones en cfDNA: TERT (10/12), TP53 (3/12) y CTNNB1 (3/12). De las 18 mutaciones detectadas en CHC 12 de ellas fueron detectadas en la muestra correspondiente de cfDNA, lo que

supone un 75% de concordancia entre tejidos. De otras cuatro mutaciones detectadas en cfDNA no se halló concordancia en su tejido tumoral, lo que sugiere que cfDNA captura información no obtenida por la biopsia convencional debido a la heterogeneidad tumoral. El análisis evolutivo de mutaciones en el cfDNA de dos pacientes que no han presentado recidiva en más de 20 meses, detectó la desaparición de las mutaciones en plasma. El análisis de muestras de cfDNA recogidas con anterioridad al diagnóstico de CHC en un paciente detectó una mutación en TERT a una frecuencia del 8% 10 meses antes del diagnóstico y del 10% en el momento de la resección.

**Conclusiones:** El análisis de mutaciones en cfDNA mediante secuenciación masiva identifica la mayoría de mutaciones somáticas presentes en el tejido tumoral de pacientes afectos de CHC sometidos a resección quirúrgica, y evidencia otras no presentes en la muestra tisular, por lo que podría estar capturando información que la heterogeneidad tumoral dificulta en muestras tumorales parciales. Su detección precoz podría tener implicaciones diagnósticas relevantes y su seguimiento en el tiempo, capacidad predictiva diagnóstica y pronóstica optimizando el manejo clínico del CHC.

### 44. LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) QUE DESARROLLAN EFECTOS ADVERSOS DURANTE LOS PRIMEROS 60 DÍAS DE TRATAMIENTO CON SORAFENIB PRESENTAN UN PERFIL INMUNOLÓGICO CARACTERÍSTICO

J. Corominas Argente del Castillo, V. Sapena, Á. Díaz, M. Sanduzzi-Zamparelli, L. Gomes, E. Samper, C. Millán, N. Llarch, G. Iserte, B. Cabollo, J. Bruix, M. Reig y L. Boix

BCLC Group, Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, FCRB, CIBERehd, Barcelona.

**Introducción:** Los pacientes con CHC tratados con sorafenib que desarrollan efectos adversos (EA) ≥ grado II presentan mayor supervivencia (SV) y la aparición de EA dermatológicos en los primeros 60 días (EAD60) es un predictor de mejor SV.

**Objetivos:** Evaluar los efectos de sorafenib en las poblaciones linfocitarias de los pacientes en tratamiento y correlacionar su aparición con el desarrollo de EA tempranos (≤ 60 días; EAt).

**Métodos:** Entre 2016-2018, 42 pacientes iniciaron sorafenib (800 mg/día). Las muestras de sangre se recogieron al inicio, cada mes y en cada modificación de dosis. Los linfocitos T, T helper (Th), T citotóxicos (Tc), T reguladores (Treg), B, Natural Killer (NK) y NK T se cuantificaron por citometría de flujo. Se analizaron las medianas para evaluar los cambios en pacientes.

**Resultados:** El 64,3% de pacientes son BCLC-C, el 85,7% Child-Pugh A y el 95,2% PS-0. Un 85,7% de los pacientes presentan EAt. Pre-tratamiento, los pacientes con EAt tienen mayores niveles de Treg (8,25 vs 6,85), Tc (26,45 vs 19,85), NK (77,8 vs 62,9) y NK T CD4+ (9 vs 4,6). Las NK (29 vs 21,25) y Tc (79,3 vs 59,65) aumentan en los primeros 60 días en pacientes con EAt pero desciden en pacientes sin EAt (Fig. a y b). Las Treg muestran el mismo patrón evolutivo en todos los pacientes (Fig.c). La subpoblación NK T CD4+ es mayor en pacientes con EAt en los primeros 30 días, cuando se producen la mayoría (75%) de modificaciones de dosis; luego converge a niveles de pacientes sin EAt (Fig. d).

**Conclusiones:** Sorafenib tiene un doble efecto en el perfil inmunológico de los pacientes con CHC en los primeros 60 días. Mientras que en los pacientes que desarrollan EAt se produce un aumento de las poblaciones citotóxicas, ausente en los pacientes sin EAt; en ambos grupos aumentan por igual los linfocitos inmuno-supresores. Esto sugiere que sorafenib induce un ambiente inmuno-supresor, a su vez atenuado en los pacientes que desarrollan EAt debido al aumento de linfocitos citotóxicos.

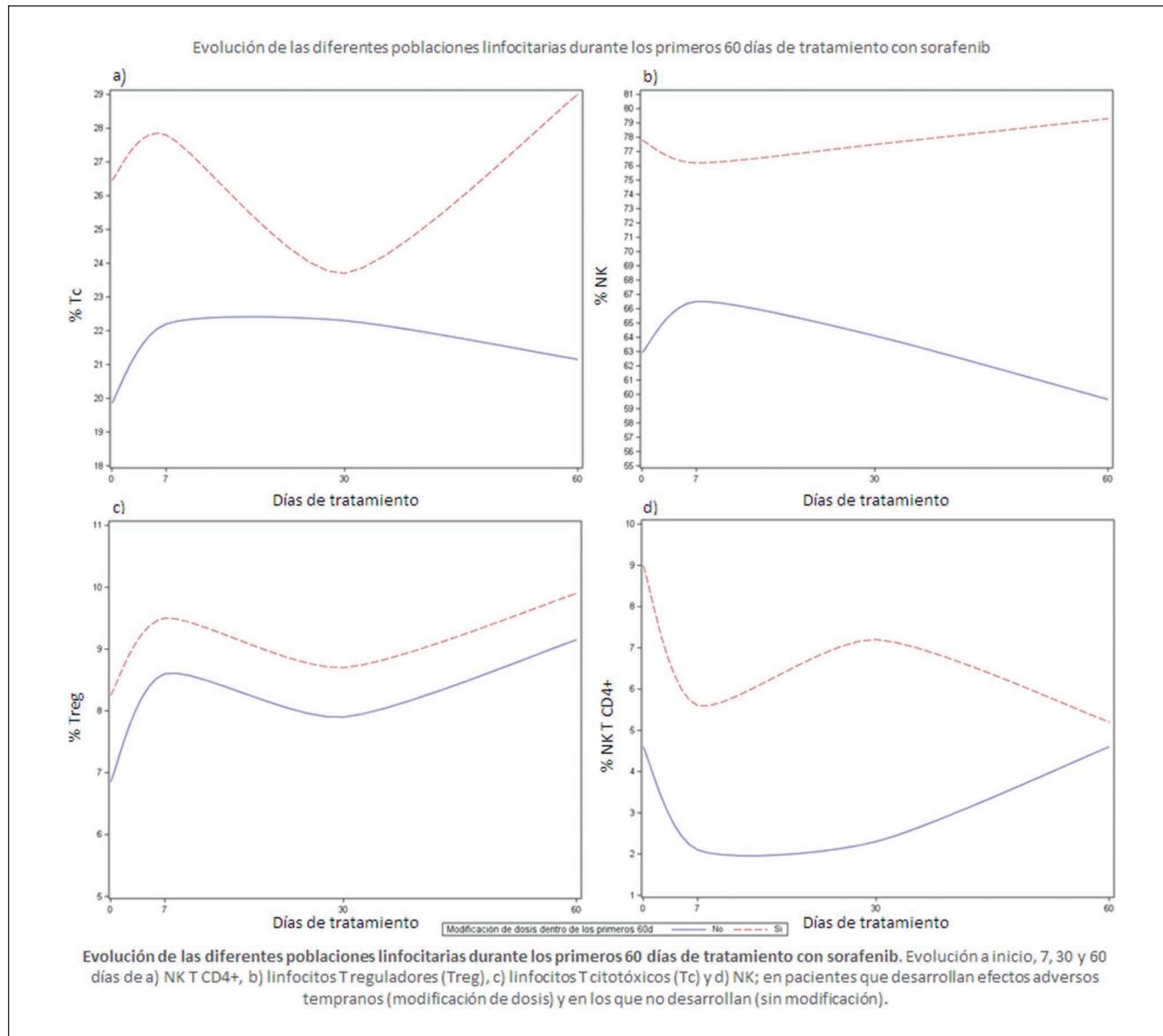


Figura P-44

#### 45. PAPEL DEL LNCRNA-H19 COMO BIOMARCADOR EN EL CONTEXTO DEL HEPATOCARCINOMA

Á. Rojas<sup>1,2</sup>, A. Gil-Gómez<sup>1,2</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, Y. Sánchez-Torrijos<sup>1,3</sup>, R. Gallego-Durán<sup>1,3</sup>, M.C. Rico<sup>1</sup>, S. Gato<sup>1</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1</sup>, M.T. Ferrer<sup>3</sup>, J. Ampuero<sup>1,2,3</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2,3</sup>

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

**Objetivos:** i) Determinar los niveles de expresión de H19 a nivel circulante en una cohorte de pacientes cirróticos vs CHC vs pacientes sometidos a tratamiento con intención curativa. ii) Determinar los niveles de expresión de H19 a nivel basal y post-intervención. iii) Caracterizar el fenotipo de EpCAM+CD133+.

**Métodos:** (i) Se incluyeron 45 pacientes cirróticos, 48,9% (22/45) no desarrollaron cáncer en 5 años, 26,7% (12/45) con CHC (naïve) y 24,4% (11/45) tratados (4 trasplantes, 1 resección y 6 radiofrecuencias). (ii) Seis pacientes tratados (4 trasplantes, 1 resección y 1 radiofrecuencia) y los niveles del H19 se analizaron por qPCR. iii) Se aislaron las células EpCAM+CD133+ (Facs-BD) de Huh7.5. La formación de esferas, la resistencia a sorafenib y los niveles de expresión de genes específicos de células madre y de H19 se midieron mediante qPCR.

**Resultados:** i) El lncRNA-H19 circulante estaba aumentado significativamente en pacientes CHC (fold-1,95 ± 1,25;  $p = 0,02$ ) vs cirróticos sin CHC, y disminuyó en el grupo tratado (fold-0,21 ± 0,23;  $p = 0,0008$ ) vs el grupo CHC (fig. 1a). ii) Los niveles de lncRNA-H19 descendieron de manera significativa tras el tratamiento vs al basal (fold-0,22 ± 0,2;  $p = 0,035$ ) (fig. 1b). iii) La línea EpCAM+CD133+ presentó mayor formación esferas en número y tamaño (fold: 2,15 ± 0,96;  $p = 0,004$  y fold-um2: 3,04 ± 1,93;  $p < 0,001$  vs Huh7.5) y mayor supervivencia tras el tratamiento con sorafenib. Presentaron niveles elevados de NANOG (fold-2,66 ±

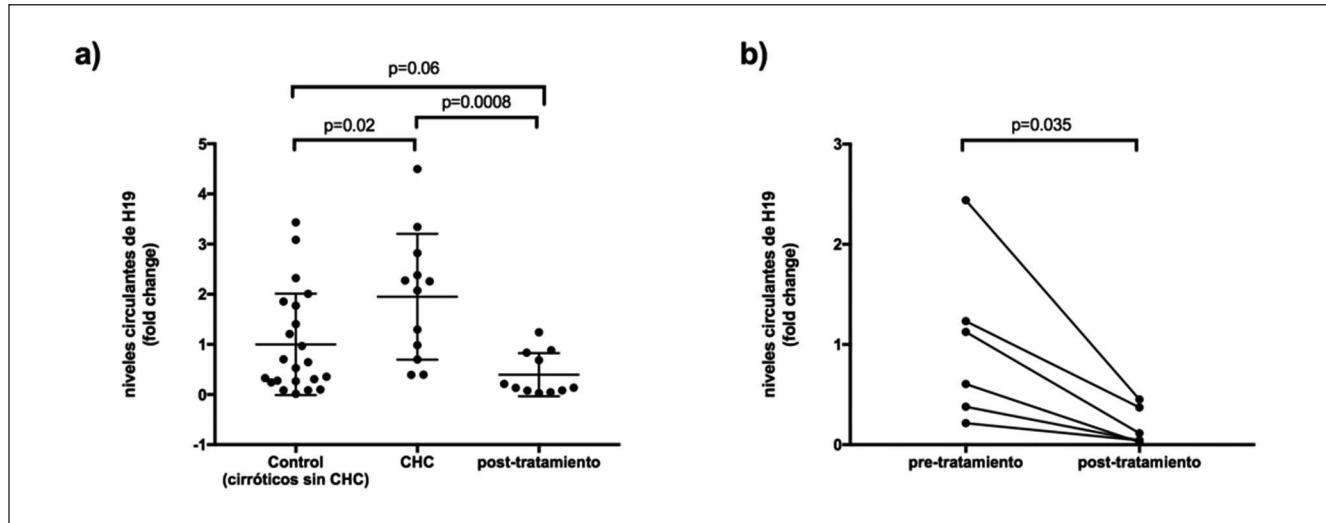


Figura P-45

0,38;  $p < 0,0001$ ), OCT4 (fold-1,94 ± 0,17;  $p < 0,01$ ) y H19 (fold-2,18 ± 0,32;  $p = 0,003$ ).

**Conclusiones:** El H19 se encuentra incrementado a nivel hepático (AEEH 2018) y circulante en los pacientes con CHC, así como en las células madre tumoral EpCAM+CD133+, resistentes a sorafenib. Tras el tratamiento del CHC, los niveles de H19 se normalizaron de manera global. Se observó un descenso significativo respecto a la situación basal, confirmando que el lncRNA-H19 puede ser biomarcador relevante en el diagnóstico y monitorización terapéutica del CHC.

#### 46. LA PROTEÍNA BCL-XL REGULA LA RESISTENCIA A REGORAFENIB DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (HCC) SENSIBILIZANDO A MIMÉTICOS DE BH3 EN TERAPIA EXPERIMENTAL

B. Cucarull<sup>1,2</sup>, A. Tutusaus<sup>1,2</sup>, L. Boix<sup>3</sup>, M. Reig<sup>3</sup>, J. Bruix<sup>3</sup> y A. Morales<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>IIBB-CSIC/IDIBAPS, Departamento de Muerte y Proliferación Celular, Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona.

**Introducción:** El inhibidor multiquinasa regorafenib tiene una eficacia clínica limitada en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado (HCC) debido a la aparición de resistencia celular adquirida. El daño mitocondrial inducido por regorafenib no ha sido estudiado en la terapia del HCC, a diferencia de la toxicidad mitocondrial inducida por sorafenib. La posible efectividad de miméticos de BH3, inhibidores de proteínas BCL-2 específicas, en combinación con regorafenib es desconocida y podría aportar nuevas dianas en el tratamiento del HCC.

**Métodos:** Se trataron líneas celulares de hepatoma HepG2 y Hep3B con regorafenib y miméticos de BH3 (inhibidor BCL-xL: A-1331852 e inhibidor BCL-2: ABT-199). Se realizaron silenciamientos con siRNAs control, siBCL-2 y siBCL-xL, así como Western blots y qPCRs. La funcionalidad mitocondrial, la activación de caspasas y la inducción de apoptosis se analizaron en células de hepatoma tratadas con regorafenib. Se analizó la efectividad antitumoral del regorafenib en terapias con miméticos de BH3 en esferoides tumorales hepáticos (Hep3B/LX2), y en el crecimiento tumoral de xenoinjertos (BCLC9) en ratones.

**Resultados:** Las células Hep3B exhibieron cambios en varias proteínas del sistema de BCL-2, como BCL-xL, MCL-1 o BIM tras exposición a regorafenib indicativos de una adaptación en las células resistentes. El silenciamiento de Hep3B con siRNAs frente a BCL-2 y BCL-xL, principales proteínas antiapoptóticas responsables de la resistencia BCL-2-dependiente, demostró que la reducción de BCL-xL sensibiliza las células de hepatoma frente al regorafenib. Utilizando miméticos de BH3 específicos de BCL-2 (ABT-199) y BCL-xL (A-1331852) se observó un claro incremento de la muerte celular inducida por regorafenib (HepG2 y Hep3B) por un mecanismo mitocondrial caspasa-dependiente únicamente tras del inhibición de BCL-xL. Prueba de ello, la coadministración de A-1331852 incrementó la reducción del potencial de membrana mitocondrial inducida por regorafenib, la liberación de citocromo c y la actividad caspasa-3. De forma similar, esferoides tumorales hepáticos tratados con regorafenib manifestaron reducción de volumen, pérdida de potencial de membrana e incremento de la muerte celular tras la adición del inhibidor de BCL-xL A-1331852. Además, xenoinjertos de ratones de células BCLC9 derivadas de pacientes mostraron una regulación al alza de BCL-xL y BIM tras tratamiento con regorafenib evidenciando la relevancia de esta adaptación mitocondrial y mostrando mecanismos de muerte celular tras análisis transcriptómico diferenciados a los inducidos por sorafenib. La coadministración de A-1331852 potenció los efectos del regorafenib disminuyendo el crecimiento tumoral.

**Conclusiones:** El regorafenib induce cambios en los niveles de proteínas de la familia de BCL-2, promoviendo sensibilización mitocondrial utilizable por miméticos de BH3 como A-1331852 para incrementar la eficacia del tratamiento del HCC.

#### 47. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA RADIOEMBOLIZACIÓN INTRAARTERIAL CON YTTRIO-90 EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN EL CONTEXTO DE LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

C. Perelló<sup>1</sup>, E. Llop<sup>1</sup>, M. Mitjavila<sup>2</sup>, S. Méndez<sup>3</sup>, R. González Costero<sup>3</sup>, N. Fernández Puga<sup>1</sup>, R. de Teresa<sup>2</sup>, A. García-Suárez<sup>3</sup> y J.L. Calleja<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, IDIPHISA, CIBERehd;

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Nuclear; <sup>3</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

**Introducción:** La radioembolización intraarterial (TARE) con Yttrio-90 es una técnica emergente en los últimos años para el tra-

tamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) con beneficios no claramente establecidos en términos de seguridad y eficacia. El objetivo fue evaluar la supervivencia global, eventos adversos y complicaciones de la RE en práctica clínica.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo de pacientes incluidos prospectivamente, tratados con TARE desde noviembre 2011-julio 2018 en contexto de práctica clínica. Se recogieron datos clínicos, analíticos relacionados con la seguridad y eficacia de la técnica.

**Resultados:** Se incluyen 45 pacientes. Varones 80% (n = 36). Edad media 66 años (45-84). Diabetes mellitus 46,7% (n = 21). VHC 46,6% (n = 21), alcohol 28,9% (n = 13) y EHGNA 13,3% (n = 6). El estadio Child-Pugh fue A: 88,8% (n = 40) y B: 11,1% (n = 5). El 51,1% (n = 23) había recibido etanolización, ablación y/o quimioembolización previamente. El estadio BCLC fue: A 15,6% (n = 7), B 68,9% (n = 31) y C 15,6% (n = 7). El ECOG-PS: 0 (66,7% n = 30) y 1 el 31,1% (n = 14). La media de albúmina fue de 3,9 (DE 0,4), bilirrubina 1,2 (DE 0,8), INR 1,0 (DE 0,2) y MELD 9 (DE 2,4). La mediana de seguimiento desde TARE fue 8,5 meses (0,39-74,9). El 22,2% habían presentado un episodio de descompensación previo. La dosis media de actividad del Ytrio-90 fue de 1,69 Gbq. La tasa de respuesta completa a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses fue del 22%, 17,5%, 15%, 12,5% y 0% respectivamente. La tasa de respuesta parcial fue del 48,9%, 35%, 35% y 12,5% respectivamente. La supervivencia global media fue de 20,6 meses. La supervivencia global a los 3, 6 y 12 meses fue 88,9%, 75,9% y 58,9% respectivamente. No hubo diferencias en supervivencia entre pacientes sin progresión vs pacientes que progresan: 14,6m [IC95% 0,4-28,8] vs 14,4m [IC95% 10,2-18,7] (p = 0,6). Un 24,4% (n = 11) tuvo complicaciones precoces (< 30d): ascitis (36%), dolor abdominal (27%) y astenia (18%). La tasa global de descompensación post-TARE fue 64,4% (n = 29), siendo la ascitis la más frecuente. La tasa de descompensación post-TARE fue del 100% en los pacientes con algún episodio previo de descompensación. La tasa global de mortalidad fue 57,7% (n = 26). El factor de mayor peso relacionado con la mortalidad fue la descompensación (75,8% vs 25%, p ≤ 0,001).

**Conclusiones:** La TARE es una técnica eficaz en el control tumoral en pacientes con hepatocarcinoma. Su impacto clínico se ve afectado por los datos de seguridad por la alta tasa de descompensación en pacientes avanzados. La selección más estricta de pacientes con mejor función hepática es necesaria para alcanzar óptimos resultados sin efectos deletéreos.

## Complicaciones de la cirrosis

### 48. MEJORA SELECTIVA POR RIFAXIMAÑA DE LOS CAMBIOS EN EL INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES QUE MEJORAN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

M.P. Ballester<sup>1,2</sup>, J.J. Gallego<sup>1</sup>, A. Mangas-Losada<sup>1</sup>, R. García-García<sup>3</sup>, P. Leone<sup>3</sup>, A. Cabrera-Pastor<sup>1</sup>, A. Urios<sup>1</sup>, D. Escudero-García<sup>1,4</sup>, J. Tosca<sup>1,2</sup>, M.P. Ríos<sup>5</sup>, C. Montón<sup>1,2</sup>, L. Durbán<sup>5</sup>, V. Felipo<sup>3</sup> y C. Montoliu<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Fundación Investigación Hospital Clínico, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia. <sup>2</sup>Unidad de Digestivo, Hospital Clínico de Valencia. <sup>3</sup>Laboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. <sup>4</sup>Unidad de Digestivo, Hospital Clínico de Valencia, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. <sup>6</sup>Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

**Introducción y objetivos:** La encefalopatía hepática mínima (EHM) en pacientes cirróticos se asocia con cambios específicos en los parámetros del sistema inmunitario que reflejan un entorno más proinflamatorio que en pacientes sin EHM. Los objetivos de este trabajo fueron evaluar los efectos del tratamiento con rifaximina de pacientes cirróticos con EHM sobre: 1) la EHM; 2) monocitos proinflamatorios intermedios (CD14++ CD16+); 3) expresión del marcador de activación temprana CD69 en linfocitos T; 4) linfocitos T CD4+ CD28- autorreactivos; 5) diferenciación de linfocitos T CD4+ a Th foliculares y Th22; 6) niveles séricos de IgG; y 7) niveles de algunas citoquinas proinflamatorias.

**Métodos:** Estos parámetros se midieron mediante análisis del inmunofenotipo por citometría de flujo y análisis del perfil de citocinas en 30 controles sin enfermedad hepática, 30 pacientes cirróticos sin EHM y 22 pacientes con EHM. Los pacientes con EHM fueron tratados con rifaximina y los mismos parámetros se midieron a los 3 y 6 meses de tratamiento. Se evaluó si los cambios en estos parámetros eran diferentes en los pacientes que mejoraban la EHM (respondedores) y en los que siguen teniendo EHM (no respondedores).

**Resultados:** La rifaximina mejoró la EHM en el 59% de los pacientes con EHM. En estos pacientes respondedores, la rifaximina normalizó todas las alteraciones en el sistema inmunitario, mientras que en los que no respondieron normalizaba sólo los niveles de IL-6, CCL20 y la diferenciación de linfocitos T a Th22. Los pacientes que no respondían no mostraban una mayor expresión de CD69 antes del tratamiento.

**Conclusiones:** La rifaximina normaliza los cambios en el sistema inmunológico en pacientes que mejoran la EHM pero no en los que no responden. Algunas alteraciones antes del tratamiento son diferentes en los respondedores y no respondedores. Comprender estas diferencias puede ayudar a identificar factores predictivos de la respuesta de la EHM a la rifaximina.

**Financiación:** Ministerio de Economía, Industria y Competitividad - Instituto de Salud Carlos III (FIS PI15/00035; FIS PI18/00150) (CM); Conselleria Educació Generalitat Valenciana (PROMETEOII/2014/033 y PROMETEU/2018/051 (VF y CM), cofinanciado con Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER).

### 49. LA DISMINUCIÓN DEL RENDIMIENTO COGNITIVO SE ASOCIA CON UNA REDUCCIÓN DE LA CONECTIVIDAD EN REPOSO Y LA ATROFIA DE LA MATERIA GRIS EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

R. García-García<sup>1</sup>, J.J. Gallego<sup>2</sup>, M.P. Ballester<sup>2,3</sup>, Á.J. Cruz-Gómez<sup>4</sup>, A. Mangas-Losada<sup>2</sup>, A. Urios<sup>2</sup>, C. Forn<sup>4</sup>, D. Escudero-García<sup>2,5</sup>, J. Tosca<sup>2,3</sup>, C. Ávila<sup>4</sup>, V. Belloch<sup>6</sup>, V. Felipo<sup>1</sup> y C. Montoliu<sup>2,7</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. <sup>2</sup>Fundación Investigación Hospital Clínico, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia. <sup>3</sup>Unidad de Digestivo, Hospital Clínico de Valencia. <sup>4</sup>Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología, Universitat Jaume I, Castellón. <sup>5</sup>Unidad de Digestivo, Hospital Clínico Valencia, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia. <sup>6</sup>ASCIRES ERESA, Unidad de RM, Valencia. <sup>7</sup>Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

**Introducción y objetivos:** Los pacientes con encefalopatía hepática mínima (EHM) presentan deterioro cognitivo leve asociado con alteraciones cognitivas y en la conectividad. Se evaluó la relación de las anomalías de la conectividad funcional en estado de reposo (rs-FC) y el volumen de materia gris (GM) con las alteraciones cognitivas y los parámetros bioquímicos asociados a la EHM. También evaluamos la relación entre alteraciones de memoria en EHM y

cambios de conectividad estructural y funcional (FC) en el hipocampo.

**Métodos:** 26 pacientes cirróticos sin EHM (NEHM), 13 con EHM y 24 controles fueron evaluados cognitivamente con una batería de pruebas psicométricas. La atrofia se determinó utilizando morfometría basada en voxel y la rs-FC se evaluó mediante análisis ICA. Se realizaron curvas ROC de sensibilidad/especificidad para evaluar la utilidad diagnóstica de rs-FC y de la reducción de GM para la discriminación de los pacientes con y sin EHM. También evaluamos la relación entre las alteraciones en la memoria y la integridad estructural y FC del sistema hipocampal.

**Resultados:** Los pacientes con EHM mostraron una disminución significativa del volumen de GM y un menor grado de rs-FC en diferentes redes relacionadas con la atención y las funciones ejecutivas en comparación con controles y NEHM. Hay una reducción progresiva en rs-FC en la red neuronal por defecto con la progresión del deterioro cognitivo. Los pacientes con EHM presentaban una reducción de GM en el lóbulo frontal derecho, la insula derecha y el cerebelo derecho en comparación con los NEHM. Las alteraciones en el volumen de GM y rs-FC se correlacionaron con las pruebas cognitivas. Los pacientes con EHM presentaban alteraciones en el aprendizaje, la memoria y el reconocimiento, en comparación con NEHM y controles. Los pacientes cirróticos mostraron una reducción del volumen de fimbria en comparación con controles. Los volúmenes más grandes en las subregiones de hipocampo se relacionaron con un mejor rendimiento de la memoria en controles y NEHM. Los pacientes con EHM presentaron FC más baja entre L-presubiculum y L-precuneus que los NEHM, y una FC reducida entre L-presubiculum y subiculum con precuneus bilateral, que se correlacionó con el deterioro cognitivo y alteraciones de la memoria.

**Conclusiones:** La disminución del rendimiento cognitivo está asociada con la reducción de rs-FC y atrofia de GM en pacientes con EHM. Estos cambios podrían tener un valor predictivo para detectar EHM. Además, las alteraciones en la FC del sistema del hipocampo podrían contribuir a problemas de aprendizaje y memoria a largo plazo en pacientes con EHM. Este estudio muestra la asociación entre las alteraciones en el aprendizaje y la memoria a largo plazo y las alteraciones estructurales y en FC en las estructuras del hipocampo en pacientes cirróticos.

**Financiación:** Instituto Salud Carlos III (FISPI15/00035; FISPI18/00150) a CM; Generalitat Valenciana (PROMETEU/2018/051 VF, CM), cofinanciado con FEDER.

## 50. PRONÓSTICO Y DINÁMICA DE AKI EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

A. Monescillo, L. Toledo, M. Peñate, E. Jiménez, A. Cruz, P. Saiz, V. Malo de Molina, L. Peña, J. Rodríguez, J. Rodríguez de León y A. Castellot

*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.*

**Introducción:** El International Club of Ascites (ICA) define el fallo renal agudo (FRA) en pacientes cirróticos según los criterios de la Acute Kidney Injury Network (AKIN) y ha establecido tres estadios con diferente pronóstico, dinámica de progresión y resolución. Posteriormente, dos nuevos subgrupos de acute kidney injury (AKI) estadio I han sido identificados según se alcance (IB) o no (IA) el valor clásico de creatinina sérica (Crs)  $> 1,5$  mg/dl. Además, se sabe que el pronóstico, prevalencia del AKI y la dinámica depende su etiología. Por ello, este estudio está dirigido a investigar el pronóstico y dinámica de AKI, especialmente AKI IA y AKI IB, asociado a la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la infección en la cirrosis hepática con más prevalencia y peor pronóstico del AKI asociado a la misma.

**Métodos:** 160 pacientes cirróticos y PBE desde 2008 a 2017 ingresaron en el Hospital Insular. 43 pacientes excluidos por hemorragia digestiva alta al diagnóstico de PBE (n = 8), hepatocarcinoma con estadio superior a criterios de Milán (n = 17), neoplasia avanzada (n = 7), cardiopatía severa (n = 6), enfermedad renal en hemodiálisis (n = 2), accidente cerebrovascular extenso (n = 1) y no seguimiento (n = 2). Las definiciones de AKI, sus estadios, progresión y resolución fueron definidos según ICA. La Crs basal fue el valor (fuera de períodos de hospitalización) medio entre 7 a 90 días (n = 64; tiempo medio: 25 días) y del último año (n = 34; tiempo medio: 214 días) previos al ingreso siendo el valor del ingreso en los restantes. El tratamiento de la PBE fue: albúmina y cefotaxima o antibióticos de más amplio espectro incluyendo carbapenémicos cuando shock (n = 8) o no respuesta a tratamiento habitual (n = 3).

**Resultados:** AKI ocurrió en 54 pacientes (46%). AKI I (n = 37; 68,5%): AKI IA (n = 13) y AKI IB (n = 24), AKI II (n = 10; 18,5%) y AKI III (n: 7; 13%). La mortalidad a 3 meses fue mayor en pacientes con AKI (41%) vs no AKI (17,5%),  $p < 0,01$ . Hubo una relación directa entre mortalidad y estadio de AKI. La mortalidad a 3 meses de AKI IA fue similar a la de pacientes sin AKI (23,1% vs 17,5%,  $p = ns$ ) pero menor que la de AKI IB (23,1% vs 58,3%,  $p = 0,003$ ). Los pacientes AKI IB tuvieron Crs basal ( $1,21 \pm 0,32$  vs  $0,79 \pm 0,12$ ,  $p < 0,01$ ) y  $\Delta$ Crs en el diagnóstico de AKI respecto basal ( $0,24 \pm 0,22$  vs  $0,53 \pm 0,39$ ,  $p < 0,01$ ), mayores que los pacientes con AKI IA. No hubieron diferencias en la progresión según estadios de AKI pero sí en la respuesta completa según ICA: 87,5%, 68,8%, 55,5%, 8,3% desde pico AKI IA, AKI IB, AKI II y AKI III, respectivamente. El desarrollo de AKI IB pero no AKI IA fue factor predictivo independiente de mortalidad en el análisis multivariado.

**Conclusiones:** El desarrollo de AKI durante PBE implica una mayor mortalidad y está relacionada con el estadio de AKI desarrollado. AKI IA y AKI IB en la PBE son subgrupos con diferente mortalidad a 3 meses.

## 51. PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO E IMPACTO DE LA COLONIZACIÓN POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES CIRRÓTICOS CRÍTICOS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL TERCARIO

D. Abad<sup>1</sup>, P. Luque<sup>2</sup>, M.T. Serrano<sup>1,3</sup>, J. Castillo<sup>4</sup>, A. Lué<sup>1</sup>, C. Mendoza<sup>4</sup>, J.R. Paño<sup>5</sup>, L. Cortés<sup>1</sup> y S. Lorente<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo; <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos; <sup>3</sup>Servicio de Microbiología; <sup>5</sup>Servicio de Infecciosas, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>3</sup>ISS Aragón.

**Introducción:** La prevalencia de infecciones causadas por bacterias multirresistentes (BMR) está aumentando en los últimos años tanto en la población general como en los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, los datos sobre la prevalencia, factores de riesgo e impacto clínico real de la colonización por BMR en población cirrótica son aún limitados. Además, los patrones de resistencia pueden variar entre diferentes áreas y hospitales.

**Objetivos:** El objetivo de nuestro estudio fue investigar la prevalencia de colonización por BMR en pacientes cirróticos críticos que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro hospital, analizar los factores de riesgo implicados en la colonización por estos microorganismos y evaluar su relación con el desarrollo de infección por BMR intra-UCI.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes cirróticos críticos que requirieron cuidados intensivos y que fueron sometidos a triple frotis (nasal/faríngeo/rectal) para investigar colonización por BMR a su ingreso en la UCI como parte del programa Resistencia Zero (RZ) (Garnacho Montero et al. Critical Care 2015). Se realizó seguimiento de los pacientes durante su

estancia en UCI. Los pacientes con estancia < 48 horas fueron excluidos del estudio.

**Resultados:** Entre marzo de 2015 y julio de 2018 un total de 165 pacientes con cirrosis hepática ingresaron en la UCI de nuestro centro. 65 pacientes fueron sometidos a triple frotis para investigar colonización por BMR siguiendo las recomendaciones del programa RZ en nuestro hospital, de los que un 23% estaban colonizados por BMR. Las BMR más frecuentemente aisladas fueron las Enterobacterias BLEE (66,7%), seguidas del *S. aureus* resistente a meticilina (SARM; 20%) y *S. maltophilia* (13,3%). En nuestra muestra no se aislaron Enterobacterias productoras de carbapenemas. La presencia de  $\geq 3$  factores de riesgo del checklist RZ al ingreso en UCI (86,7% vs 48%;  $p = 0,008$ , OR 7,04 IC95% [1,44-34,48]) y la profilaxis antibiótica (60% vs 28%;  $p = 0,023$ , OR 3,85, IC95% [1,16-12,8]) fueron los únicos factores que se relacionaron de forma significativa con la colonización. Aunque la incidencia de infección por BMR intra-UCI fue superior en el grupo de pacientes colonizados, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (33% vs 20%,  $p > 0,05$ ). En los pacientes colonizados que desarrollaron infección hubo una concordancia del 100% entre agentes colonizadores e infecciosos.

**Conclusiones:** La colonización por BMR es frecuente en los pacientes círróticos críticos de nuestra área. La profilaxis antibiótica y/o la presencia de al menos tres factores de riesgo del checklist del programa RZ son factores de riesgo para la colonización por BMR en esta población. Existe una clara correlación entre las BMR que colonizan y que infectan a los pacientes.

## 52. FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD DE PACIENTES CIRRÓTICOS CHILD B CON HEMORRAGIA POR VARICES ESOFÁGICAS

A. Amador, G. Surís, A. Cachero, S. Salord, R. Rota, C. Baliellas y J. Castellote

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

**Introducción:** Los factores pronósticos de mortalidad en el subgrupo de pacientes círroticos Child B con hemorragia varicosa no se conocen bien. Estos factores son importantes a la hora de indicar el uso del TIPS preventivo.

**Objetivos:** Identificar los factores de riesgo de mortalidad a 6 semanas y actuarial de los pacientes Child B con hemorragia varicosa.

**Métodos:** Estudio de cohortes de pacientes diagnosticados de cirrosis hepática y disfunción moderada (Child B) con hemorragia digestiva por varices esofágicas y criterios de TIPS preventivo admitidos de forma consecutiva entre 2006-2017. Los pacientes se han tratado según guías clínicas del momento. Se ha realizado un análisis univariante y multivariante de los factores predictores de mortalidad a 6 semanas y un análisis actuarial de supervivencia.

**Resultados:** Se han estudiado 300 pacientes Child B con hemorragia varicosa, excluyendo 69 pacientes no candidatos a TIPS preventivo y 11 pacientes con TIPS de rescate. De los 220 pacientes incluidos, 104 (47%) presentaban ascitis al ingreso, en 62 (28,3%) se observó sangrado activo en la endoscopia inicial y 24 pacientes (11%) tenían MELD  $\geq 19$ . El sangrado activo no fue un factor pronóstico (13% vs 9%,  $p = 0,454$ ). La mortalidad a 6 semanas de toda la cohorte fue del 10%. El análisis univariante mostró que la presencia de infección, la ascitis al ingreso, el MELD  $\geq 19$  y el fracaso de tratamiento (OR 7,23 [2,48-21,1]) eran factores predictores de mortalidad a 6 semanas. En el análisis multivariante, el MELD  $\geq 19$  (OR 3,50 [1,16-10,6]), la presencia de ascitis (OR 3,82 [1,30-11,2]) y el fracaso del tratamiento (OR 8,12 [2,37-27,7]) resultaron factores predictores independientes de mortalidad. Hemos definido tres

grupos con diferencias significativas de mortalidad a 6 semanas: 24 pacientes con MELD  $\geq 19$  con una mortalidad del 29,2%, y 89 pacientes (40,5% del total) con MELD  $< 19$  y con ascitis que presentaron una mortalidad del 12,4%, y un grupo de bajo riesgo de 107 pacientes (48,6% del total) con MELD  $< 19$  y sin ascitis con una mortalidad del 3,7% a 6 semanas. La supervivencia a los 12 meses fue de un 59% de los pacientes con MELD  $\geq 19$ , un 68% de los pacientes con MELD  $< 19$  y ascitis, y un 83% del grupo de bajo riesgo (MELD  $< 19$  y sin ascitis).

**Conclusiones:** La presencia de MELD  $\geq 19$  define un grupo con alta mortalidad a 6 semanas. Los pacientes con MELD  $< 19$  y sin ascitis tienen un pronóstico excelente. El sangrado activo en el momento agudo no se debe considerar como factor de mal pronóstico.

## 53. DÉFICIT DE MICRONUTRIENTES EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

G. Llibre<sup>1</sup>, A. Lira<sup>1</sup>, M. Vergara<sup>1,2</sup>, M. Miquel<sup>1,2</sup>, M. Casas<sup>1,2</sup>, B. Dalmau<sup>1</sup>, V. Puig-Diví<sup>1</sup>, G. Solé<sup>3</sup>, J.M. Barrades<sup>4</sup>, N. Nava<sup>4</sup>, N. Martínez<sup>4</sup>, M. Ortega<sup>4</sup>, E. Martínez<sup>4</sup>, M. García<sup>4</sup>, A. Humanes<sup>5</sup>, L. Grau-López<sup>6</sup> y J. Sánchez-Delgado<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Laboratorio, UDIAT;

<sup>3</sup>Enfermería, Servicio de Aparato Digestivo; <sup>4</sup>Enfermería, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Parc Taulí Hospital Universitario, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí I3PT, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), <sup>6</sup>Servicio de Neurología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** Los pacientes con cirrosis suelen presentar malnutrición y déficits de micronutrientes, lo que conlleva a un peor pronóstico de su enfermedad y aumento de mortalidad.

**Objetivos:** Valoración del déficit de micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) en pacientes círroticos ingresados por descompensación.

**Métodos:** Estudio prospectivo, unicéntrico, en pacientes con cirrosis hepática (CH) de cualquier etiología que ingresaron por descompensación desde octubre de 2017 hasta octubre de 2018. Se analizaron datos demográficos, etiología de la CH, presencia de diabetes, Child-Pugh y MELD, motivo del ingreso (descompensación ascítico-edematoso (DAE), infección, encefalopatía hepática (EH), hepatitis alcohólica, insulito renal agudo (AKI) y hemorragia por hipertensión portal (HDAXHTPo). Se realizó analítica con determinación de oligoelementos (calcio, fósforo, magnesio, zinc y cobre) y vitaminas (A, B1, B6, B12, C, D, E, K y ácido fólico).

**Resultados:** Se incluyeron 87 pacientes. Edad media  $63 \pm 10,8$  años, 80% hombres. La etiología fue alcohol en el 87,4%, de los cuales un 60% presentaba consumo activo. Clasificación de Child-Pugh A/B/C de 10,3%/50,6%/39,1%, respectivamente. MELD medio de  $16,7 \pm 6,74$ . Un 39,1% eran diabéticos. El motivo del ingreso fue: DAE/Infección/EH/hepatitis OH/AKI/HDAXHTPo con un 85,1%/41,4%/21,8%/17,2%/21,8%/13,8%, respectivamente. Los déficits de micronutrientes detectados fueron: vit A (93,17%), vit B6 (57,6%), vit C (52,3%), vit D (90,7%), zinc (92,9%), fósforo (39%), magnesio (25%) y hierro (40%). Los déficits de vit B1, vit E, vit K y ácido fólico fueron de 2,5%/14,9%/2,9%/6,3% respectivamente. Los pacientes Child C tenían, en relación a los Child A y B, valores más bajos de vit A ( $p < 0,001$ ) y zinc ( $p < 0,001$ ) y valores más altos de hierro ( $p = 0,015$ ), ferritina ( $p = 0,05$ ) y vit B12 ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con puntuación de MELD más elevada tenían valores más bajos de vit A ( $p < 0,001$ ), vit E ( $p < 0,001$ ), magnesio ( $p = 0,021$ ) y zinc ( $p = 0,001$ ) y valores más altos de hierro ( $p = 0,013$ ), ferritina ( $p = 0,004$ ) y vit B12 ( $p < 0,014$ ).

**Conclusiones:** Los déficits de micronutrientes son frecuentes en la cirrosis descompensada. Las vitaminas más frecuentemente deficitarias son la A, B6, C y D. El déficit de zinc es universal en esta población. La insuficiencia hepática grave se correlaciona con niveles más bajos de zinc y vitamina A y más altos de vitamina B12, hierro y ferritina. El impacto de la suplementación de micronutrientes deficitarios de forma sistemática debería explorarse en posteriores estudios.

#### 54. LA ALBÚMINA MODULA LA SEÑALIZACIÓN VÍA TLR9 EN LOS ENDOSOMAS DE LEUCOCITOS PERIFÉRICOS HUMANOS. UN MECANISMO PARA SU PAPEL ANTIINFLAMATORIO EN ACLF

M. Casulleras<sup>1</sup>, J. Alcaraz-Quiles<sup>1</sup>, M. Duran-Güell<sup>1</sup>, R. Flores-Costa<sup>1</sup>, E. Titos<sup>1,2</sup>, C. López-Vicario<sup>1</sup>, R. Horrillo<sup>3</sup>, M. Costa<sup>3</sup>, R. Moreau<sup>4,5</sup>, J. Fernández<sup>6</sup>, V. Arroyo<sup>5</sup> y J. Clària<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona. <sup>3</sup>Grifols, Barcelona. <sup>4</sup>Inserm, U1149, Centre de Recherche sur l’Inflammation (CRI), París, Francia. <sup>5</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF), Barcelona. <sup>6</sup>Unidad Hepática, Hospital Clínic, Barcelona.

La albúmina sérica humana (HSA) es una terapia efectiva para los pacientes con enfermedad hepática avanzada y con riesgo de desarrollar *Acute-on-Chronic liver failure* (ACLF), una condición clínica caracterizada por infecciones recurrentes y una intensa inflamación sistémica que conlleva fallo multiorgánico y alta mortalidad a corto plazo. Estudios recientes han demostrado que la HSA reduce la inflamación sistémica independientemente de sus propiedades oncoticas. Sin embargo, actualmente se desconocen los mecanismos subyacentes a estos efectos antiinflamatorios. En este estudio, investigamos los mecanismos moleculares de HSA en células inmunes innatas estimuladas con DNA bacteriano rico en CpG no metilados. Para ello, se midieron los niveles de 42 citocinas mediante tecnología Luminex en plasma de pacientes cirróticos con descompensación aguda (AD) e infección bacteriana y tratados con antibióticos con o sin albúmina. Los leucocitos periféricos (PBMC y PMN) de pacientes cirróticos con AD y donantes sanos se incubaron con CpG (2  $\mu$ M) en ausencia/presencia de HSA (15 mg/ml). Los experimentos se realizaron tanto en modelo preventivo como en terapéutico. La expresión de mRNA y proteína se determinó con PCR a tiempo real e inmunoensayo por Luminex, respectivamente. La fagocitosis se determinó usando un ensayo fluorimétrico y el “estallido respiratorio” por citometría de flujo. La captación de HSA por los leucocitos y el tráfico intracelular se monitorizaron mediante microscopía confocal. Los pacientes con AD que recibieron HSA mostraron niveles circulantes de TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10 y G-CSF significativamente reducidos. Experimentos *in vitro* demostraron efectos antiinflamatorios similares en PBMC y PMN estimulados con CpG e incubados con HSA. No se detectaron cambios en la fagocitosis ni en el estallido respiratorio, lo que sugiere que la terapia con HSA no compromete los mecanismos defensivos de los leucocitos contra los patógenos. Los ensayos de inmunofluorescencia con microscopía confocal revelaron que la HSA marcada con FITC es captada por los leucocitos e internalizada en vesículas intracelulares que se tiñen positivamente con EEA1, un marcador temprano de endosomas. Además, la HSA colocalizó con los CpG en los endosomas, el compartimento intracelular donde los CpG se unen a su receptor TLR9. De acuerdo con esto, HSA también bloqueó la respuesta en la señalización a través de los genes del interferón inducidos por poly(I:C) y LPS, la cual es dependiente de su unión a TLR3 y TLR4, respectivamente, en los endosomas. Los efectos inmunomoduladores de la HSA fueron parcialmente mediados por FcRn e independientes de sus propiedades oncoticas y/o de captación de solutos. Estos hallazgos demuestran que la HSA

interfiere en la vía de señalización endosomal de los TLR en leucocitos, proporcionando así un mecanismo de las propiedades antiinflamatorias de HSA en pacientes cirróticos con AD.

#### 55. ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD EN EL USO DE BETABLOQUEANTES (BB) COMO TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL (HTP) EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

M. Estévez Escobar, C. Molina Villalba, L. Miras Lucas e I. Llamas Bellido

APES Hospital de Poniente, Almería.

**Introducción:** La hemorragia varicosa supone una complicación mayor en pacientes cirróticos con altas tasas de mortalidad (10-20%). Para la profilaxis primaria y secundaria, el uso de BB (especialmente propranolol y carvedilol) está ampliamente aceptado junto a la ligadura con bandas elásticas en el segundo caso. Éstos han demostrado reducción del gradiente de presión venosa hepática, disminución de las descompensaciones, entre ellas el riesgo de hemorragia varicosa, y aumento de la supervivencia. Aunque existen recomendaciones de expertos para la subida gradual de dosis de estos fármacos, no existe ningún estudio que analice cómo se lleva a cabo la misma en la práctica clínica.

**Objetivos:** El objetivo fue analizar la homogeneidad en la instauración del tratamiento BB en pacientes cirróticos en los hospitales españoles y estimar la adecuación o no a las recomendaciones actuales, así como la satisfacción subjetiva de los profesionales con su método.

**Métodos:** Se diseñó un estudio transversal en el que se encuestó durante el año 2017 a hepatólogos o gastroenterólogos que tratan pacientes cirróticos de hospitales de todas las comunidades autónomas. La encuesta fue respondida por email (envío a grupos de trabajo) o bien en papel físico (se ofreció en la reunión anual de la AEEH).

**Resultados:** De los 136 encuestados (43% hombres/56% mujeres), el 86% emplea mayoritariamente propranolol, y solo el 27% tiene un protocolo en su unidad. El método más empleado en el control de la subida de dosis es la cita personal (31,6%), seguida de la derivación a Primaria (24,2%) y la instrucción al paciente (18,3%). Ninguno de los métodos se asoció a un cumplimiento mayor de las recomendaciones (inicio 20-40 mg al día con subida cada 2-3 días). Del 18,3% de encuestados que realiza la subida cada 2-3 días, el 52% tiene un protocolo en su unidad, frente al 22% que lo tiene en el grupo mayoritario (81,7%) que realiza la subida más lentamente ( $p = 0,002$ ). Estos encuestados que realizan la subida cada 2-3 días están conformes con el objetivo “siempre” o “casi siempre” en un 92% de respuestas, frente al 63% de satisfacción subjetiva manifestada por los restantes ( $p = 0,006$ ).

**Conclusiones:** La metodología en la administración de betabloqueantes para HTP en nuestro país muestra falta de homogeneidad, siendo en general el cumplimiento de las recomendaciones bajo, y el ritmo de subida más lento de lo recomendado. Dichas deficiencias son menores en las unidades que siguen un protocolo propio.

#### 56. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO TARDÍO Y PRESENTACIÓN AVANZADA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

V. Jiménez-Beltrán, P. Flórez, N. Rodríguez-Ferreiro, A. Gómez-Otomuro, M. Torner, M. Fraile, L. Franco, M. Varela, L. González-Díéguez, C. Álvarez-Navascués y M. Rodríguez

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

**Introducción:** Se ha definido “Presentación en estadio avanzado de enfermedad hepática” (P-EAEH) cuando la enfermedad debuta como hepatocarcinoma (CHC) o descompensación de la cirrosis. El objetivo ha sido conocer las características de los pacientes con P-EAEH en nuestro medio.

**Métodos:** Se analizaron prospectivamente los ingresos hospitalarios por una 1ª. complicación de cirrosis en dos períodos de tiempo: 01/10/12 al 31/10/14 (PI) y 01/08/16 al 08/04/18 (PII). Se compararon pacientes no previamente diagnosticados de enfermedad hepática (P-EAEH) con aquellos que sí lo estaban (nP-EAEH).

**Resultados:** Se registraron 402 ingresos (194 en PI y 208 en PII). La mayoría eran varones (78,6%), con mediana de edad de 57,5 años y con cirrosis etílica (67,4%). La proporción de P-EAEH fue de 20,6% (40/194) en PI y de 21,1% (44/208) en PII. Entre los P-EAEH, la mayoría también varones (71,4%), con edad de 58 años y cirrosis alcohólica (72,6%). Comparando pacientes con P-EAEH del PI y PII no hubo diferencias en sexo ( $p = 0,21$ ), edad ( $p = 0,30$ ) o etiología de la cirrosis ( $p = 0,29$ ). Los pacientes del PII tuvieron un MELD más elevado (17 vs 14), aunque sin diferencias significativas ( $p = 0,08$ ). Cuando se compararon P-EAEH y nP-EAEH no se observaron diferencias en edad ( $p = 0,84$ ) ni sexo ( $p = 0,88$ ). La etiología de la cirrosis fue alcohólica en el 72,6% de P-EAEH y en el 64,2% de los nP-EAEH ( $p = 0,18$ ). Ninguno de los pacientes con P-EAEH ingresó por encefalopatía, mientras que lo hizo el 23% de los nP-EAEH ( $p < 0,001$ ). Por el contrario, los P-EAEH ingresaron con mayor frecuencia por ascitis (47,6% vs 17,8%;  $p < 0,001$ ) y por hepatitis alcohólica (16,7% vs 4,7%;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en ingresos por hemorragia varicosa (29,2% vs 26,2%) ni por PBE (8,2% vs 3,6%) ( $p > 0,5$ ). Un 9,5% de los P-EAEH fue diagnosticado de CHC durante el ingreso, mientras que el 22,3% de nP-EAEH estaba previamente diagnosticado ( $p = 0,009$ ). La tasa de reingresos durante el año siguiente fue del 48,4% en P-EAEH y del 38,1% en nP-EAEH ( $p = 0,091$ ). La proporción de pacientes que recibieron un TH en los 6 y 12 meses tras el ingreso fue inferior en pacientes con P-EAEH (0% vs 7,5%;  $p = 0,009$  y 1,2% vs 9,7%;  $p = 0,01$  respectivamente). La supervivencia a 6 y 12 meses en P-EAEH fue de 70% y 59%, sin diferencias con respecto a la observada en nP-EAEH (74% y 64% respectivamente) ( $p = 0,74$ ).

**Conclusiones:** Un 20% de los pacientes que ingresan por un primer episodio de descompensación de la cirrosis tiene P-EAEH y esta tasa se ha mantenido estable en los últimos años. Los pacientes con P-EAEH en nuestro medio son fundamentalmente varones jóvenes con enfermedad hepática alcohólica que tienen una elevada tasa de reingresos, pocas probabilidades de recibir un trasplante hepático y una elevada mortalidad durante el primer año. Todo ello hace necesario implementar medidas encaminadas a incrementar el diagnóstico precoz de la enfermedad hepática, especialmente la alcohólica, con el fin de reducir las tasas de P-EAEH.

## 57. INCIDENCIA Y REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LA DISFUNCIÓN DEL TIPS (DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA INTRAHEPÁTICA) CUBIERTO IMPLANTADO POR COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

M.Á. Rodríguez-Gandía<sup>1,2</sup>, M. Aicart-Ramos<sup>1</sup>, A. Palomera Rico<sup>3</sup>, R. Martín-Mateos<sup>1,2,4</sup>, J. Martínez González<sup>1,2,4</sup>, L. Téllez Villajos<sup>1,4</sup>, A. Olavarria<sup>3</sup>, A. Guerrero García, Á. de la Serna Gamboa<sup>1</sup>, E. Garrido Gómez<sup>1</sup>, M. García González<sup>1,2</sup>, J. Blázquez<sup>1</sup> y A. Albillos<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología; <sup>3</sup>Servicio de Radiodiagnóstico Vascular Intervencionista, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Irycis. <sup>4</sup>CIBERehd ISCIII.

**Introducción:** El TIPS ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis, específicamente ascitis refractaria y hemorragia variceal. Las prótesis cubiertas, con menor

tasa de disfunción, supuso un gran avance, ya que existe una relación estrecha entre disfunción y eficacia. El objetivo de nuestro estudio fue describir la incidencia de disfunción y los factores asociados en una serie de pacientes consecutivos a los que se les implantó un TIPS cubierto por complicaciones de la cirrosis.

**Métodos:** Se analizaron 107 TIPS cubiertos tipo VIATORR® implantados consecutivamente en nuestro centro de 2007-2017. Se analizaron características clínicas y de función hepática. A todos los pacientes se les realizó una ecografía Doppler en el primer mes post-implantación y cada 6 meses. Se definió disfunción del TIPS en el estudio Doppler como presencia de trombosis o estenosis o velocidad portal < 28 cm/s con flujo hepatofugo o < 39 cm/s con flujo hepatopeto.

**Resultados:** El TIPS se implantó en 52 pacientes (48,5%) por hemorragia y en 33 (30,8%) por ascitis. Se detectó disfunción en 10 casos (9,2%), 8 diagnosticados mediante ecografía y 2 por recurrencia de hemorragia. La disfunción se asoció a persistencia de la ascitis en todos los casos. La disfunción se asoció de forma univariante (tabla) con mayor albúmina, menor bilirrubina, menor MELD y Child, todos preTIPS; así como mayor tiempo de seguimiento. En el análisis multivariante fueron significativos: tiempo de seguimiento y albúmina. Ningún parámetro ecocardiográfico se asoció con disfunción. La incidencia de encefalopatía hepática fue similar en los pacientes con y sin disfunción.

### Principales diferencias entre los TIPS con y sin disfunción

	No disfunción	Disfunción	p univariante	p multivariante
Edad	56,81	55,90	ns	
Child	8,60	7,30	$p = 0,001$	ns
MELD	15,24	11,80	$p = 0,02$	ns
Diámetro TIPS	9,98	10,00	ns	
HVPG preTIPS	18,74	21,33	ns	
HVPG postTIPS	7,03	9,00	ns	
Caída de gradiente	11,67	12,33	ns	
E/A preTIPS	2,78	0,87	ns	
E/e' preTIPS	8,99	nd	ns	
E/A postTIPS	1,12	1,08	ns	
E/e' postTIPS	10,86	10,125	ns	
Cr preTIPS	1,24	1,02	ns	
Albúmina preTIPS	2,89	3,48	$p = 0,029$	$p = 0,024$
BT preTIPS	3,68	1,95	$p = 0,0097$	ns
INR preTIPS	1,40	1,64	ns	
Plaquetas preTIPS	$127 \times 10^3$	$184 \times 10^3$	ns	
Días seguimiento	286	1.705	$p = 0,001$	$p = 0,012$

**Conclusiones:** La incidencia de disfunción en los TIPS cubiertos es baja, pero con repercusión clínica. En los pacientes en los que la indicación fue la ascitis la disfunción se asoció con un peor control de la misma. La incidencia de disfunción aumenta con el tiempo, es necesario un seguimiento continuado de estos pacientes.

## 58. CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE EN LA CIRROSIS HEPÁTICA CON TÉCNICAS DE ALTA RESOLUCIÓN: PAPEL CLAVE DE LOS LINFOCITOS T ACTIVADOS Y RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO

E. Sola<sup>1,2,3,4,5</sup>, E. Pose<sup>2,4,5</sup>, A. Juanola<sup>2,4,5</sup>, D. Blaya<sup>4</sup>, A. McSween<sup>1</sup>, J. Wilhelmy<sup>1</sup>, D. Louis<sup>1</sup>, M. Carol<sup>2,3,4,5</sup>, C. Solé<sup>2,4,5</sup>, P. Sancho Bru<sup>4,5</sup>, P. Ginès<sup>2,3,4,5</sup> y M.M. Davis<sup>1,6,7</sup>

<sup>1</sup>Institute for Immunity, Transplantation and Infection, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, EE. UU. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona. <sup>3</sup>Universitat de Barcelona.

<sup>4</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>5</sup>CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>6</sup>Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, EE. UU. <sup>7</sup>The Howard Hughes Medical Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, EE. UU.

**Introducción:** La progresión de la cirrosis se asocia a una alteración de la respuesta inmune. No obstante, hasta el momento no se ha realizado una caracterización detallada de la respuesta inmune con técnicas de alta resolución.

**Objetivos:** Realizar una caracterización multiparamétrica del fenotipo y la función de la respuesta inmune en la progresión de la cirrosis con tecnología de alta resolución.

**Métodos:** Análisis de células mononucleares periféricas de 30 pacientes con cirrosis en diferentes estadios de la enfermedad: cirrosis compensada y descompensada (AD), con y sin acute-on-chronic liver failure (ACLF). El análisis se realizó mediante citometría de masas (CyTOF) con 40 marcadores a nivel de célula única. Los datos se analizaron mediante algoritmos específicos de clustering no supervisado y regresión. Para mayor caracterización del compartimento de células T, se realizó la secuenciación del receptor de los linfocitos T (TCR) CD8+ activados. Posteriormente se analizaron las secuencias de TCR con especificidades comunes compartidas entre pacientes.

**Resultados:** Los pacientes con AD, independientemente de la presencia de ACLF, presentan un aumento significativo de los linfocitos T con fenotipo activado (CD69+ o HLA-DR+ CD38+) comparado con pacientes con cirrosis compensada. Además, en AD se observa un aumento marcado de los linfocitos T PD1+ TIM3+ LAG3+ y una expansión de la población de células T reguladoras, sugiriendo una progresión hacia la extenuación inmune. No obstante, la actividad citotóxica de las células T (medida mediante la expresión in vitro de IFNg e IL-2 post-estimulación) está mantenida y significativamente elevada en AD en comparación con cirrosis compensada. El análisis focalizado en pacientes con AD muestra que la única diferencia significativa entre los pacientes con y sin ACLF, es que en los pacientes con ACLF se observa un aumento de monocitos CD33+CD14+CD11b+ con una reducción marcada en la expresión de HLA-DR y un aumento de PD-L1, compatible con un fenotipo supresor. La secuenciación del TCR muestra que los linfocitos T CD8+ activados de los pacientes con cirrosis, independientemente del estadio de la enfermedad, presentan una marcada expansión clonal comparado con controles sanos (48% vs 11% en cirrosis vs controles;  $p < 0,05$ ). Entre las secuencias de TCR se identifican 13 clusters de secuencias procedentes de diferentes pacientes y de diferentes fases de la enfermedad que comparten especificidad. Este hallazgo sugiere que la activación de los linfocitos T en la cirrosis es antígeno- dependiente. El análisis de supervivencia muestra que el aumento de linfocitos T CD8 activados y CD8+TIM3+ se asocia a un aumento de la mortalidad.

**Conclusiones:** El análisis multidimensional de la respuesta inmune en la cirrosis revela un papel clave de los linfocitos T CD8+ activados en la progresión de la enfermedad que se relaciona con un mal pronóstico.

## 59. ENSAYO CLÍNICO DE SEGURIDAD DE 2 DOSIS DE SIMVASTATINA ASOCIADA CON RIFAXIMINA EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA: LIVERHOPE SAFETY TRIAL

E. Pose Méndez<sup>1,2</sup>, L. Napoleone<sup>1,2</sup>, A. Amin<sup>3</sup>, D. Campion<sup>4</sup>, C. Jiménez<sup>5</sup>, S. Piano<sup>6</sup>, O. Roux<sup>7</sup>, K. de Wit<sup>8</sup>, F.E. Uschner<sup>9</sup>, G. Zaccherini<sup>10</sup>, P. Angel<sup>6</sup>, C. Alessandria<sup>4</sup>, R.P. Mookerjee<sup>3</sup>, V. Vargas<sup>5</sup>, J. Trebicka<sup>9</sup>, P. Caraceni<sup>10</sup>, U. Beuers<sup>8</sup>, F. Durand<sup>7</sup>, J. Pich<sup>11</sup>, M. Joyera<sup>11</sup>, G. Doménech<sup>11</sup>, G. Casanova<sup>11</sup>, F. Torres<sup>11</sup>, J. Ferrero<sup>11</sup> y P. Ginès<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Liver Unit, Barcelona. <sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. <sup>3</sup>Liver Unit, University College London, Reino Unido.

<sup>4</sup>Liver Unit, Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia.

<sup>5</sup>Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>6</sup>Liver Unit, Hospital of Padova, Italia. <sup>7</sup>Liver Unit, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, Francia. <sup>8</sup>Liver Unit, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Países Bajos. <sup>9</sup>Liver Unit, Universitäts Klinikum Bonn, Alemania. <sup>10</sup>Liver Unit, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Italia. <sup>11</sup>Statistics Unit, Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción y objetivos:** Varias líneas de evidencia sugieren que las estatinas pueden tener efectos beneficiosos en la cirrosis. Sin embargo, las estatinas todavía no están recomendadas por las guías clínicas en pacientes con cirrosis. No ha habido estudios específicos que evalúen la seguridad de las estatinas en la cirrosis descompensada. El objetivo del presente estudio fue investigar la seguridad y tolerabilidad de dos dosis diferentes de simvastatina en combinación con rifaximina en pacientes con cirrosis descompensada.

**Métodos:** Este estudio es la primera parte del proyecto LiverHope, un proyecto europeo multicéntrico destinado a investigar la combinación de simvastatina más rifaximina en la prevención de la progresión de la cirrosis. Cuarenta y cuatro pacientes (34 en estadio Child B y 10 en estadio Child C) fueron asignados al azar en tres grupos para recibir simvastatina 20 o 40 mg/día, asociada con rifaximina 1.200 mg/día, o placebo de ambos fármacos durante 12 semanas. Las variables principales de evaluación del estudio fueron la toxicidad hepática o muscular, según lo estimado por los cambios en los niveles de enzimas.

**Resultados:** Los tres grupos fueron similares con respecto a las características basales. El tratamiento con simvastatina 40 mg/día se asoció con niveles de AST y ALT significativamente más altos (191 [27] y 96 [14] UI/L, respectivamente) en comparación con la simvastatina 20 mg/día (48 [29] y 27 [15] UI/L, respectivamente) o el placebo (61 [27] y 35 [15] UI/L, respectivamente), ( $p < 0,05$  para todas las comparaciones). Además, la simvastatina 40 mg/día se asoció con niveles de creatin quinasa significativamente más altos (1.160 UI/L [285]) en comparación con la simvastatina 20 mg/día o placebo (156 [303] y 151 [292], respectivamente) ( $p < 0,05$  para ambos). Tres de los 16 pacientes del grupo de 40 mg/día experimentaron un aumento en los niveles de CK de  $> 5$  veces el límite superior de la normalidad y tuvieron rabdomiolisis clínicamente significativa. Ningún paciente en el grupo de 20 mg/día desarrolló un aumento de CK  $> 5$  o rabdomiolisis.

**Conclusiones:** En pacientes con cirrosis descompensada, el tratamiento con simvastatina 40 mg/día más rifaximina se asocia con un aumento significativo de los niveles de enzimas hepáticas y musculares, en comparación con 20 mg/día o placebo, lo que indica toxicidad hepática y muscular. Además, la dosis de 40 mg/día se asocia con una alta tasa de rabdomiolisis. La mayor toxicidad observada en el presente estudio en comparación con otros estudios puede estar relacionada con el hecho de que todos los pacientes incluidos tenían cirrosis descompensada. Estos resultados sugieren que la simvastatina 20 mg/día debería utilizarse en lugar de 40 mg/

día en los ensayos clínicos que investiguen los efectos de las estatinas en pacientes con cirrosis descompensada.

## 60. MSR1 Y CD16 PARTICIPAN EN LA INMUNORREGULACIÓN HEPÁTICA DEL AMBIENTE INFLAMATORIO Y EL ACLARAMIENTO ANTIGÉNICO DURANTE LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

E. Caparrós<sup>1</sup>, P. Piñero<sup>2</sup>, O. Juanola<sup>1</sup>, I. Gómez-Hurtado<sup>3</sup>, R. Linares<sup>1</sup>, P. Boix<sup>2</sup>, R. García-Román<sup>1</sup> y R. Francés<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. <sup>2</sup>Fundación ISABIAL-FISABIO, Hospital General Universitario de Alicante. <sup>3</sup>CIBERehd.

**Introducción:** El aclaramiento de productos bacterianos es una parte fundamental de la actividad inmunoreguladora hepática. Las células presentadoras de antígeno (APCs) participan en esta regulación a través de distintos receptores scavenger y de reconocimiento patógeno. MSR1 y CD16 destacan por su papel en dichas funciones, respectivamente.

**Objetivos:** Evaluar la expresión génica y el perfil fenotípico de MSR1 y CD16 en APCs.

**Métodos:** Ratas Sprague-Dawley control (Grupo Control) y tratadas con CCl4 intrágastrico durante 12 semanas (Grupo CCl4). Un subgrupo recibió *E. coli* ig. 24h antes de la laparotomía (Grupo CCl4+PBE). Se purificaron células de Kupffer (KCs) y las células dendríticas (DCs) mediante beads a partir de los hígados perfundidos. Se analizó la expresión génica mediante qPCR y el perfil fenotípico de MSR1 y CD16 por citometría.

**Resultados:** Tras la inducción de cirrosis, el porcentaje de KCs y DCs hepáticas que expresaron MSR1 y CD16 aumentó significativamente comparado con controles (tabla). A pesar del aumento en el porcentaje de células que expresaron MSR1, los niveles de expresión génica de MSR1 fueron significativamente menores en cirrosis. La presencia de un segundo estímulo agudo proinflamatorio en las ratas cirróticas (CCl4+PBE) redujo el porcentaje de células que expresaron MSR1. Por otro lado, el receptor CD16, que reconoce antígeno opsonizado, se expresó en un porcentaje significativamente más alto de KCs que DCs. Ambos tipos celulares sufrieron una drástica reducción de CD16 en presencia de *E. coli*.

**Conclusiones:** El aumento en la expresión de MSR1 en APCs hepáticas y de CD16 en KCs sugiere la implicación de MSR1 en el me-

canismo de compensación que reajusta el ambiente proinflamatorio de la cirrosis y la relevancia de las KCs en el aclaramiento antigenico durante el daño hepático. La disminución de estos receptores tras la administración de *E. coli* puede reflejar la descompensación inmunológica causada por el efecto acute on chronic.

## 61. EN LA CIRROSIS HEPÁTICA, LOS NIVELES SISTÉMICOS DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA SE CORRELACIONAN INVERSAZAMENTE CON EL NIVEL DE ENDOTOXEMIA Y SE ASOCIAN DE FORMA NEGATIVA CON UNA MAYOR RESPUESTA INFLAMATORIA, UN MAYOR DETERIORO EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y UN MAYOR GPVH

O. Juanola<sup>1</sup>, J.A. Ferrusquia<sup>2,3</sup>, P. Zapater<sup>3,4</sup>, R. García-Villalba<sup>5</sup>, M. Magaz<sup>2,3</sup>, A. Marín<sup>5</sup>, A. Baiges<sup>2,3</sup>, F. Turón<sup>2,3</sup>, V. Hernández-Gea<sup>2,3</sup>, J.M. González-Navajas<sup>3,4</sup>, F.A. Tomás<sup>5</sup>, J.C. García-Pagán<sup>2,3</sup> y R. Francés<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. <sup>2</sup>Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona. <sup>3</sup>CIBERehd. <sup>4</sup>Instituto ISABIAL-Hospital General Universitario de Alicante. <sup>5</sup>CEBAS-CSIC, Campus de Espinardo, Murcia.

**Introducción:** Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son productos microbianos con funciones homeostáticas a nivel intestinal y sistémico. La disbiosis intestinal en la cirrosis puede reducir la producción de AGCC, favoreciendo la inflamación y un aumento de la permeabilidad intestinal que contribuiría a la traslocación de productos bacterianos y a empeorar el estado hemodinámico de los pacientes.

**Objetivos:** Determinar en pacientes con cirrosis los niveles de AGCC en sangre periférica (PER) y suprahepática (SH) y su relación con el perfil inflamatorio, la carga antigenica y el gradiente de presión venosa hepática (GPVH).

**Métodos:** Se obtuvieron muestras de PER y SH y, en un subgrupo adicional, de vena porta (VP) de pacientes con cirrosis a los que se determinó el GPVH. Se midieron los niveles de AGCC (ácidos acético, propiónico, butírico e isobutírico) por espectroscopía de masas y de citocinas, óxido nítrico y endotoxina (ETX) mediante ELISAs.

**Resultados:** Se incluyeron 62 pacientes (71% hombres), con 59,011 años. La etiología fue alcohólica en 27, VHC en 18, VHC + alcohol en 12, NASH en 3 y otras en 2. MELD, CHILD y VPGH media-

Tabla P-60

Análisis de la expresión génica y de membrana de los receptores MSR1 (A) y CD16 (B) en DCs y KCs hepáticas de ratas control, cirróticas (CCl4) y cirróticas con PBE inducida (CCl4+PBE)

A)	MSR1					
	2-DDCT			% células que expresan MSR1		
	Control	CCl4	CCl4+PBE	Control	CCl4	CCl4+PBE
DCs	3,79 ± 2,80	1,06 ± 0,38*	1,07 ± 0,40*	58,15 ± 10,96	78,18 ± 5,16*	65,9 ± 11,68
KCs	5,28 ± 1,64	1,18 ± 0,74*	1,16 ± 0,78*	67,75 ± 14,21	82,15 ± 8,14*	68,3 ± 9,26
B)						
MSR1						
2-DDCT						% células que expresan MSR1
Control	CCl4	CCl4+PBE	Control	CCl4	CCl4+PBE	
DCs	1 ± 0,10	1,27 ± 0,39	2,61 ± 0,36*	2,52 ± 1,51	4,74 ± 0,35*	1,45 ± 0,71
KCs	0,5 ± 0,2	1 ± 0,57	0,64 ± 0,44	21,05 ± 8,27	63,68 ± 13,3*	4,68 ± 2,15

\*p < 0,05 comparado con control.

nos fueron 11 (7-29), 6 (5-11) y 16 (6-31) mmHg respectivamente. 29 pacientes tenían ascitis previa, 45 varices esofágicas (VE), 13 hemorragia digestiva previa, 14 encefalopatía hepática (EH) y 5 episodios previos de PBE. Los valores medios de AGCC (0M) fueron superiores en SH frente a PER en todos los casos, con significación estadística en el caso del ácido acético ( $32,9 \pm 12,8$  vs  $23,1 \pm 5,1$ ;  $p = 0,001$ ). En el subgrupo de pacientes con VP, las concentraciones de todos los AGCC fueron superiores a SH y PER, confirmando el origen intestinal de los AGCC. En este subgrupo, el descenso en la concentración de ácido butírico entre VP y SH se correlacionó con el GPVH ( $r = 0,807$ ;  $p = 0,0001$ ). Los AGCC fueron globalmente más bajos en PER y SH de pacientes con MELD > 11, alcanzando significación estadística para el ácido butírico PER ( $14,7 \pm 4,0$  vs  $18,1 \pm 4,2$ ;  $p = 0,002$ ) y SH ( $16,4 \pm 4,6$  vs  $19,3 \pm 5,3$ ;  $p = 0,02$ ). Los niveles de ácido butírico PER se correlacionaron de forma negativa con TNF-alfa ( $r = -0,438$ ;  $p = 0,002$ ), IL-6 ( $r = -0,477$ ;  $p = 0,001$ ), óxido nítrico ( $r = -0,408$ ;  $p = 0,004$ ) y el GPVH ( $r = -0,409$ ;  $p = 0,002$ ). 37 pacientes mostraron niveles detectables de ETX en PER y SH. Los niveles de todos los AGCC fueron menores en estos pacientes comparado con los pacientes sin ETX, con significación estadística para el ácido butírico PER ( $15,4 \pm 4,2$  vs  $18,1 \pm 4,3$ ;  $p = 0,02$ ) y SH ( $16,6 \pm 4,6$  vs  $19,6 \pm 5,4$ ;  $p = 0,03$ ). Las concentraciones de ETX y ácido butírico se correlacionaron inversamente en PER ( $r = -0,609$ ;  $p = 0,001$ ) y SH ( $r = -0,761$ ;  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con cirrosis, el descenso en las concentraciones de AGCC, especialmente el ácido butírico, se asocia con una mayor respuesta inflamatoria y mayores niveles de ETX, así como un mayor deterioro en la función hepática y en el GPVH, sugeriendo un posible papel fisiopatológico de los AGCC en estas alteraciones.

## 62. EFECTOS PROTECTORES DE LA ALBÚMINA FRENTE AL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR TNF-ALFA

M. Duran-Güell<sup>1</sup>, M. Casulleras<sup>1</sup>, R. Flores-Costa<sup>1</sup>, C. López-Vicario<sup>1</sup>, E. Titos<sup>1,2,3</sup>, J. Alcaraz-Quiles<sup>1</sup>, R. Horrillo<sup>4</sup>, M. Costa<sup>4</sup>, V. Arroyo<sup>5</sup> y J. Clària<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Biomedicina. <sup>3</sup>CIBERehd.

<sup>4</sup>Grifols, Barcelona. <sup>5</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF), Barcelona.

**Introducción y objetivos:** Las infusiones de albúmina a pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, además de atenuar el grado de inflamación sistémica, previenen el fallo de órganos por mecanismos que no están aún completamente definidos. El objetivo del presente trabajo fue investigar mediante la realización de estudios *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro* los potenciales mecanismos responsables de los efectos protectores de la albúmina frente al daño tisular.

**Métodos:** Se utilizaron ratones transgénicos humanizados para el receptor neonatal Fc (FcRn) y la albúmina inducidos a cirrosis mediante tetracloruro de carbono y a los cuales se les provocó un daño agudo por inyección de LPS y D- galactosamina después de haber recibido albúmina (1,5 g/kg) o placebo. La niveles de caspasa-3 se evaluaron por inmunohistoquímica (IHQ) y la presencia de infiltrado inflamatorio y la población de monocitos Ly6C<sup>+</sup>Cd11b<sup>+</sup> circulantes se determinaron por IHQ y citometría de flujo, respectivamente. Los experimentos *ex vivo* e *in vitro* se realizaron en “precision-cut liver slices” (PCLS) y en hepatocitos respectivamente, estimulados con TNF-alfa en presencia o ausencia de albúmina (15 mg/mL). La actividad de la caspasa-3 y los niveles citosólicos de la catepsina B se midieron mediante ensayos de luminiscencia y fluorometría, respectivamente. La liberación del citocromo c de las mitocondrias al citosol se visualizó por microscopía confocal y los resultados se

confirmaron mediante Western Blot. La expresión génica se determinó mediante PCR en tiempo real.

**Resultados:** La administración de albúmina a ratones transgénicos humanizados para FcRn y albúmina redujo significativamente los niveles hepáticos de caspasa-3 y F4/80. En estos ratones, la albúmina incrementó la subpoblación de monocitos Ly6Clow, implicados en tareas de patrullaje y reparación de tejidos, mientras que disminuyó la subpoblación de Ly6Chigh de fenotipo inflamatorio. La incubación de PCLS con albúmina, tanto a modo preventivo como terapéutico, se asoció a una menor actividad caspasa-3 inducida por TNF-alfa y a un aumento de la expresión de genes implicados en la reparación tisular. La albumina también disminuyó la actividad de la caspasa-3 en hepatocitos en cultivo, efecto que se relacionó con un descenso de la liberación de la cisteína proteasa catepsina B de los lisosomas y de la expresión del factor de transcripción pro-apoptótico CHOP. Técnicas de imagen de microscopía confocal confirmaron que la albúmina reduce la liberación del citocromo c mitocondrial en los hepatocitos expuestos a TNF-alfa.

**Conclusiones:** Estos resultados proporcionan nuevos mecanismos de acción de la albúmina que ayudan a comprender su efecto preventivo en pacientes con enfermedad hepática avanzada y alto riesgo de fallo multiorgánico.

## 63. LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN ESPLÉNICA Y EL ÍNDICE DE AMORTIGUACIÓN DE LA VENA SUPRAHEPÁTICA PUEDEN SER DE UTILIDAD PARA IDENTIFICAR A PACIENTES SIN RESPUESTA AGUDA O CRÓNICA A BETABLOQUEANTES

E. Llop<sup>1,2,3</sup>, C. Perelló<sup>1,2</sup>, T. Fontanilla<sup>4</sup>, J. de la Revilla<sup>1</sup>, M. Hernández<sup>1,2</sup>, M. López<sup>1,2</sup>, J. Minaya<sup>4</sup>, C. Ferre<sup>1,2</sup>, J.L. Martínez<sup>1,2</sup>, N. Fernández Puga<sup>1,2</sup>, J. Abad<sup>1,2</sup>, M. Trapero<sup>1,2</sup> y J.L. Calleja<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>4</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. <sup>2</sup>IDIPHISA.

<sup>3</sup>CIBERHD.

**Introducción:** La monitorización de la respuesta aguda (RA) o crónica (RC) a betablockantes en pacientes con cirrosis hepática se basa en la medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH). Nuestro objetivo fue evaluar la RA y la RC a betablockantes con técnicas no invasivas.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional. Se incluyeron pacientes consecutivos con indicación de profilaxis (1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup>) de hemorragia variceal. Los pacientes con hepatocarcinoma multicéntrico, trombosis portal completa, consumo de alcohol o hepatitis viral activos fueron excluidos. Se evaluó la RA ( $\geq 10\%$  descenso GPVH tras propranolol iv) y RC ( $\geq 20\%$  o GPVH  $< 12$  mmHg tras 3 meses de tratamiento). Se obtuvieron mediciones basales y tras RA y RC de elastografía de transición (ET) y ARFI hepatoesplénicos y de ecografía doppler contraste.

**Resultados:** Desde junio 2015 a mayo 2018 se evaluaron 55 pacientes (14 con criterios de exclusión). Se analizaron 41 pacientes, edad media 57 (DE 8), 82,9% varones, alcohol 43,9%, Child A/B/C 78%/17,1%/4,9% y 87,8% profilaxis primaria. Se realizó RA a todos y en 68,3% (IC 55-85%) fue positiva. La RC se realizó en 30 (73,2%) y fue positiva en 36,7% (IC 18-55%). Las mediciones basales se muestran en la tabla. Se relacionaron significativamente con RA la ET esplénica (ETE) (respondedores (R) 58,4 (DE 23,0) KPa vs no-respondedores (NR) 75 (DE0) KPa;  $p = 0,04$ ) y el índice de amortiguación en la vena suprahepática (IAVSH) ( $> 0,6$  mayor aplandamiento) (R 30,8% vs NR 63,6%;  $p = 0,06$ ). Con RC, la ETE (R 58,1 (DE 21,4) KPa vs NR 73,2 (DE 5,5) KPa;  $p = 0,02$ ) y el IAVSH (R 18,2% vs NR 58,8%;  $p = 0,03$ ). Una ETE  $\geq 74$  KPa mostró una S 100% y una E 60% para RA, y una S 88% y una E 70% para RC (AUC 0,8 y 0,8). El IAVSH

mostró un AUC de 0,7 en RA y 0,8 en RC. En 6 (66,7%) vs 3 (33,3);  $p = 0,01$  pacientes con ETE  $\geq 74$  KPa y IAVSH  $> 0,6$  no se objetivó RA y en 9 (100%) vs 0 (0%);  $p = 0,03$  no se objetivó RC.

Mediciones basales (n = 41)	
GPVH (mmHg)	17(6)
Presión aurícula derecha (mmHg)	3,9 (2,6)
Presión vena cava inferior (mmHg)	7,5 {3,5}
Presión suprahepática libre (mmHg)	9,2(4,7)
Presión suprahepática enclavada (mmHg)	25,9 {6,6}
PAS/PAD (mmHg)	136,3/76,3 (24,5/12,5)
FC (lpm)	74,3 (9)
ET hepática (Kpa)	38,3 (18,6)
ET esplénica (kpa)	65,0 (19,4)
ARFI hepático (m/s)	2,7 (0,7)
ARFI esplénico (m/s)	3,3 {0,5}
Diámetro vena porta (mm)	13,1(2,6)
Velocidad vena porta (cm/s)	19,3(5,3)
Velocidad arteria hepática (cm/s)	74,2 (40,0)
Índice de Resistencia de arteria hepática	0,7 {0,2}
Tiempo de lavado contraste suprahepático (s)	21,6 (6,6)
Índice de amortiguación de la vena suprahepática ( $> 0,6$ ) (n; %)	16 (42,1%)

**Conclusiones:** La ETE y el IAVSH identifican a un subgrupo de pacientes sin RA o RC a betabloqueantes.

#### 64. EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA VHC TRATADOS CON ANTIVIRALES DIRECTOS, EL RIESGO DE DESARROLLAR TROMBOSIS PORTAL PERSISTE, PERO NO AUMENTA, DESPUÉS DE CONSEGUIR RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

F. Turón, C. Berbel, S. Lens, A. Baiges, J. Ferrusquía, M. Magaz, Z. Mariño, V. Hernández-Gea y J.C. García-Pagán

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

**Introducción:** La trombosis portal (TP) es un evento frecuente en la historia natural de la cirrosis hepática (CH) con una incidencia de 4-16% anual. Se han descrito diferentes factores que se han asociado al desarrollo de TP como la velocidad portal  $< 15$  cm/seg, enfermedad hepática más avanzada o tratamiento previo de varices esofágicas (VE). Recientemente se ha sugerido que los pacientes con CH por VHC tratados con antivirales orales podrían tener un riesgo incrementado de TP después de conseguir respuesta viral sostenida (RVS) asociado a una potencial sobre corrección de la coagulopatía de estos pacientes después del tratamiento.

**Objetivos:** Evaluar la incidencia de TP en pacientes con CH por VHC (infección activa y los que obtuvieron RVS tras tratamiento con antivirales orales).

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio 579 pacientes con CH por VHC sin TP seguidos en nuestro hospital: 210 pacientes con infección activa seguidos entre diciembre 2010 y abril 2013 y 369 pacientes con RVS tras tratamiento con antivirales orales seguidos entre octubre 2012 y diciembre 2016. 74 pacientes del grupo de infección activa recibieron tratamiento antiviral antes de abril 2013 y fueron censurados del análisis el día de su inicio y no se incluyeron el grupo de pacientes con RVS. A todos los pacientes se les

realizaron ecografías abdominales semestrales para despistaje de hepatocarcinoma y evaluación del eje portal. En los pacientes con RVS, las variables incluidas en el análisis fueron las inmediatamente anteriores al inicio del tratamiento antiviral. El análisis estadístico se ha realizado mediante análisis de riesgo competitivo.

**Resultados:** De los 579 pacientes, 53% eran hombres, edad media  $61 \pm 10$  años, Child-Pugh A/B/C 83/15/2%, MELD  $9 \pm 3$ . A la inclusión el 20% había presentado ascitis, 6% encefalopatía hepática, 48% tenían VE, 7% hemorragia digestiva alta (HDA), 25% con profilaxis con  $\beta$ -bloqueantes, 7% con ligadura endoscópica previa. El seguimiento medio fue de  $2,8 \pm 1,2$  años ( $2,3 \pm 0,8$  en pacientes con infección activa y  $3,6 \pm 1,4$  en grupo con RVS). Veinticuatro pacientes presentaron TP durante el seguimiento con una incidencia anual de 1,5, 2,3 y 4,1% a los 1, 2 y 3 años respectivamente. La supervivencia libre de trasplante fue de 97,4, 95,2 y 89,9% a los 1, 2 y 3 años respectivamente. En un análisis de riesgo competitivo en un modelo ajustado por sexo, Child-Pugh, creatinina, plaquetas, presencia de VE, HDA previa, tratamiento  $\beta$ -bloqueante, CH por VHC e infección activa/CH por VHC en RVS, el único factor independiente asociado al desarrollo de TP fue el Child-Pugh (HR 1,37 [1,09-1,71;  $p = 0,005$ ].

**Conclusiones:** La RVS tras antivirales directos no aumenta, pero tampoco disminuye, el riesgo de TP durante el seguimiento de los pacientes con CH por VHC. Por ello, a pesar de lograr RVS, debe de continuarse el cribado de TP especialmente en aquellos pacientes que siguen presentando un mayor deterioro en su función hepática.

#### 65. CIRROSIS SECUNDARIA A HEPATITIS AUTOINMUNE: IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y UTILIDAD DE LOS CRITERIOS DE BAVENO VI

L. Llovet<sup>1</sup>, O. Ortiz<sup>1</sup>, M. García-Retortillo<sup>2</sup>, R. Vinuesa<sup>3</sup>, J. Gómez Camarero<sup>3</sup>, M. García Eliz<sup>4</sup>, D. Horta<sup>5</sup>, C. Fernández-Rodríguez<sup>6</sup>, A. Gómez Outomuro<sup>7</sup>, C.A. Navascués<sup>7</sup>, A. Parés<sup>1</sup> y M. Carlota Londoño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología y Gastroenterología, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina, IMIM, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Burgos. <sup>4</sup>Unidad de Trasplante y Hepatología, Hospital Universitario La Fe, Universitat de Valencia, CIBERehd, Valencia.

<sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa. <sup>6</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** Existe escasa información sobre el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con cirrosis de etiología autoinmune (CH-HAI). Los objetivos del estudio fueron: 1) describir las características y pronóstico de los pacientes con CH-HAI, 2) evaluar la utilidad de la elastografía (FS) para el diagnóstico de CH-HAI y 3) determinar la validez de los criterios de Baveno VI y Baveno VI expandidos para determinar la presencia de varices esofágicas (VE) en esta población.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron 112 pacientes con CH-HAI (criterios ecográficos y/o histológicos). Se analizaron variables clínicas, analíticas, histológicas y la rigidez hepática con FS. Se evaluaron los criterios de Baveno VI (plaquetas  $> 150.000$  y elastografía  $< 20$  kPa) y Baveno VI ampliados (plaquetas  $> 110.000$  y elastografía  $< 25$  kPa) para el estudio de VE en 63 pacientes con 95 gastroscopias disponibles. Se definió hipertensión portal (HTP) por criterios ecográficos, analíticos y/o presencia de VE.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran mujeres (n = 71, 63,4%) con una mediana de edad de 56 años (42-65). El 73% presen-

taba fibrosis avanzada al diagnóstico (F3-F4). Catorce pacientes (15%) no respondieron al tratamiento habitual y 7 necesitaron tratamiento de segunda línea. La mediana (rango intercuartílico, IQR) del FS al diagnóstico fue de 12,2 kPa (IQR: 7,4-17,3), con 59% y 51% de los pacientes con un FS inferior a los puntos de corte habituales (14 y 12,5 kPa respectivamente) para el diagnóstico de cirrosis. Después de una mediana de 3,9 años, 52 (46%) de los pacientes presentaron signos de HTP, más frecuentemente aquellos no respondedores al tratamiento (71,4% vs 43%, p = 0,05). Estos pacientes presentaban un FS más elevado que aquellos sin signos de HTP (12,5 vs 9,4, p = 0,04). Diecisésis pacientes (16%) tenían varices susceptibles de tratamiento. El valor predictivo negativo de los criterios de Baveno VI y Baveno VI ampliados fue del 100%, pudiéndose evitar un total de 35% y 52% de las gastroscopias respectivamente. Durante una mediana de seguimiento de 6,9 años (IQR: 3,8-14,5), 24 pacientes (21%) presentaron alguna descompensación (más frecuentes en no respondedores; 42% vs 13%, p = 0,01), 1 (1%) paciente hepatocarcinoma, 3 (3%) necesitaron trasplante hepático y 5 (5%) fallecieron. La supervivencia acumulada a los 20 años de seguimiento fue significativamente más elevada en pacientes respondedores al tratamiento habitual (86% vs 54% en no respondedores; p = 0,04).

**Conclusiones:** Los pacientes con CH- HAI se diagnostican en una fase avanzada de la enfermedad. La ausencia de respuesta al tratamiento tiene un impacto negativo en la evolución de la enfermedad y supervivencia del paciente. La elastografía parece no tener una buena correlación con el grado de fibrosis en HAI, aunque aquellos pacientes con HTP presentan FS más elevados. Los criterios de Baveno VI son útiles, pudiéndose evitar un número considerable de endoscopias.

## 66. MODIFICACIONES EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS: ESTUDIO DE 2 COHORTE CON INTERVALO DE 4 AÑOS

P. Flórez, N. Rodríguez-Ferreiro, V. Jiménez-Beltrán, L. Franco, Á. Suárez- Noya, C. del Caño, A. Nieto-Jara, C. Álvarez-Navascués, L. González-Díéguez, M. Varela y M. Rodríguez

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

**Introducción:** La PBE es una complicación frecuente de la cirrosis (CI) con alta mortalidad. En los últimos años se han descrito cambios en sus microorganismos (m.o.) causales y su sensibilidad a antibióticos (ab) con importantes implicaciones para su tratamiento (tto).

**Objetivos:** Conocer los potenciales cambios en las características de las PBE comparando 2 cohortes separadas 4 años entre sí y evaluar factores pronósticos de mortalidad a 1 y 3 meses. Pacientes y métodos: Selección prospectiva y consecutiva de pacientes ingresados por cualquier descompensación de CI en un hospital de 3<sup>er</sup> nivel, con PBE al ingreso o durante el mismo, con un total de 72 casos. Fueron asignados a 2 cohortes: I, 28 casos de PBE en 342 ingresos entre 1/10/12 y 1/10/14 y II, 44 casos en 408 ingresos entre 1/7/16 y 30/9/18. Se recogieron variables demográficas, clínicas y microbiológicas, analizándose con métodos estadísticos habituales.

**Resultados:** 77,8% varones, con edad de 63,18 años y CI etílica (61,1%) en estadio B (44,4%) o C (45,8%) de Child. El 52,8% de las PBE fueron comunitarias, 30,6% asociadas a cuidados sanitarios y 16,7% nosocomiales. El cultivo de líquido ascítico (CLA) fue + en el 48,5%, con m.o. Gram - 62,2% y Gram + 48,6% (4,10, 8%, ambos). Los m.o. más frecuentes fueron *E. coli* de los Gram - y el género *Staphylococcus* dentro de los Gram +. El 31,6% de los m.o. fueron

multirresistentes, 21,1% a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> gen., 26,3% a quinolonas y 31,6% a amoxicilina/clavulánico. El 29,2% precisó escalar ab. La mortalidad al mes fue del 31,9% y a los 3 meses del 59,7%. No hubo diferencias entre ambas cohortes en sexo, edad, etiología de CI, Child, MELD, CHC, profilaxis PBE, reactantes de fase aguda ni tipo de adquisición. Tampoco en el tipo de m.o. ni resistencias, aunque los CLA y hemocultivos (HC) resultaron positivos en menor% en la cohorte II, sin alcanzar significación estadística (CLA: 43,9 vs 55,6%, p = 0,347; HC: 32,1 vs 42,1%, p = 0,485). En la cohorte II fueron más frecuentes la necesidad de escalar ab (38,6 vs 14,3%, p = 0,027), desarrollo de disfunción renal (63,6 vs 32,1%, p = 0,009) y mortalidad a 90 días (HR 2,12, IC95% 1,09-4,15, p = 0,028). Finalmente, se realizó con el total de casos análisis uni y multivariado con regresión de Cox encontrándose como factores relacionados independientemente con la mortalidad a 30 días la disfunción renal (HR 4,15, IC95% 1,09- 15,87, p = 0,037) y la encefalopatía hepática (HR 3,79, IC95% 1,03-13,99, p = 0,046) y a 90 días el Child (HR 1,42, IC95% 1,04- 1,95, p = 0,029), la disfunción renal (HR 5,27, IC95% 1,70-16,37, p = 0,004) y la sepsis (HR 3,96, IC95% 1,08-14,54, p = 0,038).

**Conclusiones:** Se constata un aumento de mortalidad relacionada con PBE en los últimos años, si bien el escaso porcentaje de cultivos + no permite identificar cambios microbiológicos relevantes. El tto basado en resistencias locales y tipo de adquisición y el manejo adecuado de la disfunción renal parecen fundamentales para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## 67. EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN, RESULTADOS CLÍNICOS Y PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA TRAS LA INSERCIÓN DE TIPS EN UN CENTRO TERCIARIO DURANTE 10 AÑOS

J. Tejedor Tejada<sup>1</sup>, E. Fuentes Valenzuela<sup>1</sup>, R. Nájera Muñoz<sup>1</sup>, A. Carbajo López<sup>1</sup>, C. Almohalla Álvarez<sup>1</sup>, F. Sánchez Martín<sup>1</sup>, F. García Pajares<sup>1</sup>, M.E. Villacastín Ruiz<sup>2</sup> y G. Sánchez Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Unidad de Radiología Vascular, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

**Introducción:** Los shunts intrahepáticos porto-sistémicos (TIPS) son utilizados con éxito en pacientes cirróticos como tratamiento de las complicaciones derivadas de la Hipertensión Portal (HTP). Existe cierta controversia referente a la variabilidad del diámetro de la prótesis recubierta y se desconoce los resultados clínicos a largo plazo.

**Objetivos:** Analizar las indicaciones, resultados clínicos y complicaciones derivadas de la colocación de TIPS. Como objetivo secundario, determinar factores predictores de la supervivencia tras la inserción de TIPS.

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo unicéntrico (HURH) de los TIPS colocados en nuestro centro desde enero 2009 hasta noviembre 2018. Se recogieron variables clínicas, demográficas y radiológicas. Los pacientes fueron seguidos mediante ecografía doppler cada 6 meses hasta su muerte, trasplante hepático (TOH) o última asistencia sanitaria. Las complicaciones derivadas fueron registradas. El éxito clínico se definió como ausencia de nuevos sangrados varicosos o ascitis controlada con diuréticos a dosis bajas (una reducción de > 50% de dosis habitual) sin necesidad de realización de paracentesis evacuadora. Se estimó la supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se identificó los factores predictivos de supervivencia con el modelo de regresión de Cox.

**Resultados:** Se incluyeron 108 pacientes cirróticos (76,2% varones) con complicaciones relacionadas con la HTP que recibieron un TIPS, prótesis recubierta e-PTFE dilatada a 10 mm. La media de edad fue 58,4 años (DE ± 9,8), la mediana de MELD 13 (RIC 9,5-16)

y la etiología más frecuente de cirrosis fue el alcohol (60%). Las principales indicaciones fueron la ascitis refractaria (42,9%) y hemorragia varicosa (43,8%). La mediana de estancia hospitalaria tras la inserción de TIPS fueron 3 días (RIC 1-7), la mediana de supervivencia 72 meses y la supervivencia libre de TOH fue de 5 meses. Se alcanzó un éxito técnico en 90,5% y un éxito clínico en 67,8%. La edad (HR 1,05, IC95% 1,01-1,09), el American Society of Anesthesiologists (ASA) score (HR 0,25, IC95% 0,11-0,61) y éxito clínico (HR 0,04 IC95% 0,01-0,37) fueron factores predictivos independientes de la supervivencia en análisis multivariante. El 27,7% desarrolló encefalopatía hepática de novo o empeoramiento de la encefalopatía previa, un 20,4% presentó disfunción del TIPS (trombosis parcial 16,2%) por lo que 11,4% precisaron angioplastia del TIPS. Hubo 2 muertes por descompensación hepática aguda sobre crónica (AO-CLF).

**Conclusiones:** Los TIPS con prótesis recubiertas e-PTFE dilatadas a 10 mm son un tratamiento efectivo y seguro para el control de complicaciones severas o refractarias derivadas de HTP en pacientes con cirrosis avanzada. La edad, el ASA y el éxito clínico son factores independientes predictivos de la supervivencia a largo plazo en nuestra serie.

## 68. COMPARACIÓN ENTRE UNA PAUTA DESCENDENTE RÁPIDA DE CORTICOIDEOS Y LA PAUTA ESTÁNDAR EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE

B. Cuyàs<sup>1</sup>, E. Oblitas<sup>1</sup>, M. Batlle<sup>2</sup>, G. Suris<sup>3</sup>, A. Amador<sup>3</sup>, M. Sala<sup>4,5</sup>, H. Masnou<sup>4</sup>, J. Castellote<sup>3</sup>, N. Cañete<sup>2</sup>, E. Román<sup>1,5,6</sup>, C. Guarner<sup>1,5</sup>, G. Soriano<sup>1,5</sup> y M. Poca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, UAB, Barcelona. <sup>2</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, UAB, IMIM, Barcelona.

<sup>3</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, UB, IDIBELL, Barcelona. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>5</sup>CIBEREHD. <sup>6</sup>Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Barcelona.

**Introducción:** El tratamiento con corticoides reduce la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica grave. Con la pauta estándar recomendada por las guías clínicas, prednisolona 40 mg/día durante 4 semanas seguido de una pauta descendente, se ha objetivado una mortalidad del 5%, 10% y 15% a los 30, 90 y 180 días (Louvet, Hepatology 2007). Una pauta más corta de corticoides con un descenso rápido podría ser tan eficaz como la pauta estándar para la HA pero con menos complicaciones derivadas del tratamiento.

**Objetivos:** Comparar la mortalidad de los pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados con una pauta descendente rápida de corticoides vs los tratados con la pauta estándar.

**Métodos:** Se han revisado retrospectivamente los casos de hepatitis alcohólica grave (Maddrey  $\geq$  32 y/o encefalopatía hepática), respondedores según el índice de Lille, que recibieron una pauta descendente rápida de corticoides (prednisona 40 mg/día durante 7 días seguido de disminución de 10 mg/semana) entre enero 2009 y diciembre 2017 en nuestro centro. Se han comparado con una cohorte externa de características similares, de 3 centros de la misma área, tratados con la pauta estándar. Se han evaluado las características basales, los tratamientos concomitantes, las infecciones y la mortalidad.

**Resultados:** Se han incluido 27 casos tratados con la pauta descendente rápida y 52 con la pauta estándar (MELD 22  $\pm$  2 vs 23  $\pm$  2, respectivamente,  $p = 0,21$ ). La duración de la corticoterapia fue significativamente más corta en el primer grupo (34  $\pm$  9 vs 45  $\pm$  13 días,  $p < 0,001$ ). El 77,8% de los casos con pauta descendente rápida vs 44,2% de los de pauta estándar recibieron antibiótico profi-

lático ( $p = 0,004$ ) y no se observaron diferencias en el uso de suplementos nutricionales, nutrición enteral ni en la abstinencia a los 180 días entre ambos grupos. La probabilidad de mortalidad con la pauta descendente rápida vs estándar fue del 0% vs 3,8% a los 30 días ( $p = 0,30$ ), 0% vs 7,8% a los 90 días ( $p = 0,14$ ), 7,4% vs 11,8% a los 180 días ( $p = 0,53$ ) y del 7,4% vs 33% al año ( $p = 0,02$ ). Se registró infección en el momento del diagnóstico de la HA en el 33,3% vs el 32,7% ( $p = 0,95$ ). El 29,6% vs 40,4% presentaron infección una vez iniciados los corticoides ( $p = 0,34$ ).

**Conclusiones:** Una pauta descendente rápida de corticoides en la hepatitis alcohólica no se asocia a un peor pronóstico que la pauta estándar. Esta nueva pauta podría ser una estrategia adecuada en estos pacientes, pero serían necesarios estudios clínicos randomizados que la comparasen con la pauta estándar.

## 69. EL VOLUMEN HEPÁTICO ESTIMADO POR TC SE ASOCIA A LA HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS Y A LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN PORTAL

M. Romero<sup>1</sup>, A. Clemente<sup>1</sup>, E. Ramón<sup>2</sup>, I. Peligros<sup>3</sup>, A.M. Matilla<sup>1,4</sup>, M. Salcedo<sup>1,4,5</sup>, G. Clemente<sup>1,4</sup>, M.V. Catalina<sup>1</sup>, A. Fernández-Yunquera<sup>1</sup>, L. Ibáñez<sup>1,4</sup>, R. García<sup>1,4</sup>, C. Villaseca<sup>1</sup>, C. Martínez<sup>1</sup>, D. Rincón<sup>1,4,5</sup> y R. Bañares<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hepatología; <sup>2</sup>Servicio de Radiología; <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>4</sup>CIBEREHD. <sup>5</sup>Universidad Complutense de Madrid.

**Introducción:** Los cambios morfológicos en el hígado y el bazo son característicos en la historia natural de la cirrosis; por otra parte, la determinación del volumen total y segmentario de ambos órganos mediante imagen biplanar (TC o RM) es una técnica sencilla, validada y no invasiva. Sin embargo, la posible asociación entre los cambios volumétricos, la extensión de la fibrosis, la gravedad de la hipertensión portal y los eventos pronósticos de la cirrosis es desconocida.

**Objetivos:** 1) Estudiar la asociación del volumen hepático (VH) total y segmentario con: i) la presencia de descompensación clínica, ii) el grado de hipertensión portal y iii) la intensidad de la fibrosis hepática 2) Determinar la capacidad diagnóstica de la volumetría para detectar hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS).

**Métodos:** Se incluyeron 185 pacientes con cirrosis (147 con estudio hemodinámico) que recibieron un trasplante o cirugía de resección de hepatocarcinoma, en los cuales se disponía de un TC realizado una media de 3,2 (DE 4,0) meses antes. Mediante el software Philips IntelliSpace se calculó: VH total y el ratio volumen del lóbulo izquierdo con respecto al derecho (LHI/LHD). Se estandarizó el VH por el peso y la talla (VH/VHE-PT). Se calculó el área proporcional de fibrosis (CPA: collagen proportional area) mediante ImageJ en muestras quirúrgicas de gran tamaño.

**Resultados:** La edad media fue de 55,4 años (DE 8,5), el 87% eran varones y en 61,1% la etiología fue viral; la mediana de MELD fue de 12 (rango 6-42), mientras que 122 pacientes (65,9%) habían presentado descompensación. Ciento quince pacientes (78,2%) presentaban HPCS. El VH/VHE-PT fue menor en los pacientes descompensados (0,80 [DE 0,02] frente a 0,97 [DE 0,03],  $p < 0,01$ ), con estadios clínicos más avanzados (Child A 0,97 [DE 0,21], B 0,84 [DE 0,32], C 0,74 [DE 0,18],  $p < 0,01$ ); y con mayor MELD ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ). El VH/VHE-PT se correlacionó con el GPVH ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ) y fue inferior en pacientes con HPCS (0,85 [DE 0,02] frente a 0,90 [DE 0,04],  $p = 0,01$ ) y en los pacientes con varices (0,82 [DE 0,02] frente a 0,95 [DE 0,02],  $p < 0,01$ ). No se observó relación entre el VH/VHE-PT o LHI/LHD y el CPA ( $r = -0,1$ ,  $p = 0,23$ ;  $r = 0,2$ ,  $p = 0,98$ ). El CPA (OR 1,09 IC95% 1,03-1,15), el VH/VHE-PT (OR 0,07, IC95% 0,01-0,51) y el ratio LHI/LHD (OR 16,52 IC95% 1,36-200,38)

resultaron variables independientemente relacionadas con HPCS. El VH/VHE-PT fue capaz de predecir la presencia de HPCS (ABC = 0,84, IC95% 0,76-0,92). En pacientes compensados la razón LHI/LHD se asoció a HPCS (ABC = 0,85, IC95% 0,75-0,95).

**Conclusiones:** El VH total y segmentario determinados por TC varían de manera paralela a la historia natural de la cirrosis y se asocian con variables pronósticas independientemente del grado de fibrosis. El VH total disminuye progresivamente en la fase descompensada de la enfermedad, mientras que el aumento de LHI/LHD es propio de las fases compensadas. Las variables obtenidas por volumetría son útiles para predecir HPCS.

## 70. ¿PUEDEN LAS TÉCNICAS NO INVASIVAS MODIFICAR NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA EN EL ABORDAJE DEL PACIENTE CIRRÓTICO CON RIESGO DE SANGRADO POR VARICES ESOFÁGICAS?

C. Froilán<sup>1</sup>, N. Gonzalo<sup>1</sup>, Y. Zarauza<sup>1</sup>, T. Hernández<sup>2</sup>, M. Abadía<sup>1</sup>, A. Olveira<sup>1</sup>, J. Poza<sup>1</sup>, R. Fernández<sup>1</sup>, P. Castillo<sup>1</sup>, D. Ponce<sup>2</sup>, M. Romero<sup>1</sup>, A. García<sup>1</sup>, J. Novo<sup>2</sup>, R. Rodríguez<sup>2</sup>, L. Fernández, E. Marín<sup>1</sup>, J. García-Samaniego<sup>1</sup>, J.M. Suárez<sup>1</sup> y P. Mora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Unidad de Radiología Intervencionista, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** Estudios recientes sugieren la conveniencia de determinar el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) en el paciente cirrótico con HPCS para personalizar su seguimiento e instaurar una terapia individualizada “a la carta”. No obstante, dado su carácter invasivo y la necesidad de disponer de centros y personal capacitado, se están desarrollando técnicas no invasivas (elastografía de transición y elastometría ultrasonográfica) que podrían permitirnos prescindir en un futuro del cateterismo hepático con esta indicación.

**Métodos:** Estudio prospectivo, de cohorte, unicéntrico. Criterios de inclusión: Pacientes cirróticos en protocolo de erradicación con bandas para profilaxis de hemorragia por varices (HV), recogidos durante 12 meses. Criterios de exclusión: trombosis portal, hipertensión portal prehepática y CHC estadio B y C (BCLC). Manteniendo tratamiento habitual con beta bloqueantes, se realizó medición de GPVH, elastometría 2D-SWE (Aplio 500-Toshiba), (> 5 mediciones; ROI 1-2cm; ROI SD/mediana velocidad < 0,15) y elastografía de

transición (ET) (Fibroscan®-Echosens) (IQR/mediana ≤ 30% y mediciones válidas ≥ 60%). Se determinaron puntos de corte en las técnicas no invasivas (2D-SWE y ET) que permitieran valorar dinteles de GPVH ≥ 12 mmHg, ≥ 16 mmHg, ≥ 20 mmHg, mediante el estudio de áreas bajo la curva, combinándose con otros parámetros para mejorar su precisión.

**Resultados:** 28 pacientes: 79% hombres, edad 59,4 años (media), MELD 9 (mediana). Todos presentaban varices esofágicas y el 92,8% recibía BB. Las mejores predicciones con las técnicas no invasivas de los distintos dinteles de gradiente fueron: (tabla 1).

**Conclusiones:** Las técnicas no invasivas son útiles para valorar la presencia de HTP con riesgo de HV. El modelo con mayor rentabilidad diagnóstica para GPVH ≥ 12 mmHg se obtiene de la combinación del 2D-SWE y la edad, y siendo muy simple, permite clasificar correctamente a más del 87,8% de los pacientes.

## 71. IMPACTO CLÍNICO DE LA COLONIZACIÓN RECTAL POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

M. Hernández-Tejero<sup>1</sup>, F. Marco<sup>2</sup>, F. Aziz<sup>1</sup>, C. Pitart<sup>2</sup>, I. Campo<sup>2</sup>, A. Carpio<sup>1</sup>, E. Reverter<sup>1</sup>, E. López<sup>3</sup>, S. Ortiz<sup>1</sup>, P. Ginès<sup>1</sup>, A. Soriano<sup>4</sup>, J. Vila<sup>2</sup> y J. Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología; <sup>3</sup>Servicio de Farmacia; <sup>4</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** Se desconoce la relevancia clínica y el impacto pronóstico de la colonización por cepas de bacterias multirresistentes (BMR) en la cirrosis descompensada.

**Métodos:** Estudio prospectivo unicéntrico que incluyó 316 pacientes consecutivos (el 70% ingresó en sala y el 30% en UCI). Los frotis rectales se realizaron al ingreso (48h) y semanalmente tras la admisión y se cultivaron para enterobacterias productoras de BLEA, bacterias resistentes a carbapenem, MRSA y VRE. Los pacientes fueron seguidos hasta 1 año para detectar el desarrollo de infecciones bacterianas y la tasa de mortalidad. Se consideraron los aislamientos microbiológicos de BMR para guiar la antibioterapia y las estrategias de aislamiento.

**Resultados:** La mediana de seguimiento actual en un estudio aun en marcha es de 180 días (69 a 330). 156 pacientes fueron coloni-

Tabla P-70

### GPVH 12

	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	PP (IC5%)
< 12 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE ≥ 12,1 y < 19,6 y edad ≤ 50)							
≥ 12 mmHg si SWE ≥ 19,6 o (SWE ≥ 12,1 y < 19,6 y edad > 50)	0,960	1,000	1,000	0,750			0,040 0,964 (0,875-1,000)
< 12 mmHg si FB < 16,0 o (FB ≥ 16,0 y < 25,0 y edad ≤ 50)							
≥ 12 mmHg si FB < 25,0 o (FB ≥ 16,0 y < 25,0 y edad > 50)	0,917	1,000	1,000	0,600			0,830 0,926

### GPVH 16

< 16 mmHg si SWE < 14,7 o (SWE ≥ 14,7 y < 27,0 y FB < 25)							
≥ 16 mmHg si SWE < 27,0 o (SWE ≥ 14,7 y < 27,0 y FB ≥ 25)	0,813	0,833	0,867	0,769	4,875	0,225	0,821
< 16 mmHg si SWE < 14,7 o (SWE ≥ 14,7 y < 27,0 y plaquetas > 75.000)							
≥ 16 mmHg si SWE < 27,0 o (SWE ≥ 14,7 y < 27,0 y plaquetas ≤ 75.000)	0,813	0,833	0,867	0,769	4,875	0,225	0,821
< 16 mmHg si FB < 17,0 o (FB ≥ 17,0 y < 34,0 y plaquetas > 75.000)							
≥ 16 mmHg si FB < 34,0 o (FB ≥ 17,0 y < 34,0 y plaquetas ≤ 75.000)	0,933	0,833	0,875	0,909	5,600	0,080	0,889 (0,752-1,000)

### GPVH 20

< 20 mmHg si SWE < 12,1 o (SWE ≥ 12,1 y < 40,2 y MELD < 10)							
≥ 20 mmHg si SWE ≥ 40,2 o (SWE ≥ 12,1 y < 40,2 y MELD ≥ 10)	0,875	0,684	0,538	0,929	2,771	0,183	0,741

zados por cepas MR al ingreso (23%) o se colonizaron durante la hospitalización (27%), sin encontrarse diferencias entre los pacientes ingresados en sala regular y en UCI. La "sobrecolonización" por una nueva cepa MR se observó en 26 pacientes (8%). Las enterobacterias productoras de BLEA fueron las BMR más frecuentemente aisladas, seguidas de las enterobacterias resistentes a carbapenem. Los portadores rectales de BMR mostraron una mayor incidencia de infecciones causadas por BMR durante el seguimiento: 37% frente a 6% ( $p < 0,0001$ ). El tiempo medio desde la colonización hasta la infección por MDRO fue de 30 días (15-90). El tipo de bacteria multirresistente responsable de la infección fue la BM "colonizadora" del paciente en el 81% de los casos. El análisis multivariado identificó la colonización rectal por BMR (HR: 9,86; IC95%: 4,67-20,83;  $p < 0,0001$ ) como el único factor de riesgo independiente para presentar infecciones bacterianas por BMR durante el seguimiento. La tasa de mortalidad fue similar entre los pacientes con y sin colonización por BMR (34% vs 28%) y con y sin infecciones causadas por BMR (37% vs 29%), lo que sugiere que la estrategia empírica de utilización de antibióticos guiada por vigilancia epidemiológica puede atenuar el pronóstico desfavorable asociado a la resistencia antibiótica en la cirrosis.

**Conclusiones:** La colonización rectal por bacterias MR aumenta significativamente el riesgo de infecciones causadas por cepas multirresistentes a corto plazo. La antibioterapia empírica guiada por la colonización rectal parece mejorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada infectados por BMR.

## 72. CAMBIOS EN LAS CAUSAS DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA EN ESPAÑA: ANÁLISIS DE DEFUNCIONES ENTRE 2002 Y 2016

M. Keys<sup>1</sup>, M. Serra<sup>1</sup>, I. Graupera<sup>2</sup>, E. Pose<sup>2</sup>, E. Solà<sup>2</sup>, S. Lens<sup>2</sup>, Z. Mariño<sup>2</sup> y P. Ginès<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Research in Health Economics, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August-Pi-Sunyer (IDIBAPS), CiberEHD, Barcelona.

**Introducción:** Las enfermedades hepáticas crónicas (EHC) suponen una carga de enfermedad a nivel mundial. El objetivo del estudio fue estimar la mortalidad de las 4 causas más frecuentes de EHC, la enfermedad hepática por alcohol (ALC), por el virus de la hepatitis C (VHC), por el virus de la hepatitis B (VHB) y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) en España entre 2002 y 2016.

**Métodos:** Se recogieron los datos del registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE) en el período 2002-2016 y se incluyeron los individuos con una causa primaria de muerte por ALC, VHC, VHB y EHGNA utilizando los códigos ICD-10. Se obtuvieron las tasas de mortalidad temporales ajustadas por edad mediante el análisis de tendencias. Las muertes no especificadas por EHC se distribuyeron proporcionalmente entre las cuatro etiologías.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 91.664 defunciones, lo que supone una mortalidad anual estandarizada por edad de 14,5 por 100.000 habitantes (h) en el período 2002-2016. La mortalidad por ALC se mantuvo estable en 8,4 muertes por 100.000h de 2002 a 2008, aumentó un 3% anual de 2009 a 2012 hasta 9,3/100.000h para posteriormente disminuir a 7,5/100.000h hasta 2016. La mortalidad relacionada con el VHC alcanzó su máximo en 2004, siendo de 6,8/100.000h y disminuyó lentamente una tasa anual del 2,6% hasta 2014 siendo de 5,0/100.000h. Entre 2014 y 2016, la mortalidad por el VHC pasó a ser de 4,04/100.000h lo que supone una reducción del 19%. La mortalidad relacionada con el VHB se redujo entre 2002-2016 un 50%, de 0,89 a 0,44/100.000h, mientras que la de la EHGNA aumentó un 297% en el mismo período de 2002-2016 (del 0,07 al 0,3/100.000h).

**Conclusiones:** El análisis poblacional de la mortalidad por EHC en España muestra que la etiología por ALC sigue siendo la principal causa de muerte. Por otro lado, la mortalidad por causa viral, tanto el VHC como el VHB, se han reducido considerablemente, coincidiendo con la introducción de las terapias antivirales. Finalmente, aunque sigue siendo la última causa en frecuencia, la mortalidad por EHGNA ha aumentado drásticamente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la exactitud de los certificados de defunción basados en los códigos de la CIE-10 está sujeta a declaraciones y clasificaciones erróneas.

## 73. PREVALENCIA, TIPO Y FACTORES DE RIESGO DE COLONIZACIÓN POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN UNA GRAN SERIE DE PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

M. Hernández-Tejero<sup>1</sup>, F. Marco<sup>2</sup>, F. Aziz<sup>1</sup>, C. Pitart<sup>2</sup>, I. Campo<sup>2</sup>, A. Carpio<sup>1</sup>, E. Reverter<sup>1</sup>, A. Escorsell<sup>1</sup>, S. Ortiz<sup>1</sup>, P. Ginès<sup>1</sup>, A. Soriano<sup>3</sup>, J. Vila<sup>2</sup> y J. Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología; <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** La tasa, el tipo y los factores de riesgo de colonización por bacterias multirresistentes (BMR) en la cirrosis descompensada son poco conocidos.

**Métodos:** Estudio prospectivo unicéntrico que incluyó 316 pacientes consecutivos (70% ingresados en sala de hospitalización y 30% en UCI). Se realizaron frotis rectales y nasales al ingreso (48h) y semanalmente hasta el alta y se cultivaron para la detección de enterobacterias productoras de BLEA, bacterias resistentes a carbapenem, MRSA y VRE.

**Resultados:** A la inclusión el 23% de los pacientes estaba colonizado por cepas de BMR en los frotis rectales y sólo el 2,5% eran portadores nasales de MRSA. La prevalencia de colonización rectal (24% vs 20%) y nasal (2% vs 3%) por BMR fue similar entre los pacientes ingresados en sala y aquéllos que precisaron ingreso en UCI. La mediana de seguimiento fue de 181 días (70 a 333). El 31% de los pacientes no colonizados fue colonizado por BMR durante el seguimiento en los frotis rectales. Por el contrario, la colonización nasal por BMR fue excepcional durante el seguimiento (2%). Cabe destacar que el 35% de los portadores rectales de BMR a la inclusión desarrolló una sobrecolonización por una nueva BMR durante el seguimiento. Las enterobacterias productoras de BLEA fueron las BMR más frecuentemente aisladas en los frotis rectales en el momento de la inclusión (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*;  $n = 40$  y  $n = 18$ , respectivamente) y durante el seguimiento (*Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*;  $n = 29$  y  $n = 25$ , respectivamente). Las enterobacterias resistentes a carbapenem se aislaron en el 10% de los pacientes colonizados por BMR al inicio del estudio, en el 18% de los colonizados durante el seguimiento y en el 40% de los sobrecolonizados dentro del período de estudio ( $p = 0,003$ ). El análisis multivariado identificó la profilaxis con norfloxacino (HR 10,2;  $p = 0,001$ ), el aislamiento de BMR en los 6 meses previos (HR 7,9;  $p = 0,005$ ), el ingreso hospitalario en los últimos 3 meses (HR 5,7;  $p = 0,02$ ) y la estancia en un centro sociosanitario (HR 4,2;  $p = 0,04$ ) como factores de riesgo independientes para la colonización rectal por BMR al ingreso. La presencia de ascitis fue identificada como un factor predictor independiente de colonización rectal por BMR durante el seguimiento (HR 1,7;  $p = 0,04$ ).

**Conclusiones:** La colonización rectal por BMR, principalmente por enterobacterias productoras de BLEA, es extremadamente frecuente en pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada, produciéndose ésta con frecuencia durante el ingreso hospitalario. El contacto previo con el sistema sanitario, la profilaxis con norfloxacino y la presencia de ascitis son factores de riesgo de coloni-

zación por BMR. Se necesitan urgentemente estudios que evalúen estrategias preventivas de colonización rectal en la cirrosis descompensada.

#### 74. ¿SUPONE LA LIGADURA CON BANDAS ELÁSTICAS DE VARICES ESOFÁGICAS UN AUMENTO DE LA PRESIÓN PORTAL? CAMBIOS HEMODINÁMICOS POS- Y PREPROCEDIMIENTO: GRADIENTE VS. TÉCNICAS NO INVASIVAS

N. Gonzalo<sup>1</sup>, C. Froilán<sup>1</sup>, Y. Zarauza<sup>1</sup>, T. Hernández<sup>2</sup>, M. Abadía<sup>1</sup>, A. Olveira<sup>1</sup>, J. Poza<sup>1</sup>, R. Fernández<sup>1</sup>, P. Castillo<sup>1</sup>, D. Ponce<sup>2</sup>, M. Romero<sup>1</sup>, A. García<sup>1</sup>, J. Novo<sup>2</sup>, L. Fernández<sup>2</sup>, R. Rodríguez<sup>2</sup>, E. Marín<sup>1</sup>, J. García-Samaniego<sup>1</sup>, J.M. Suárez<sup>1</sup> y P. Mora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Unidad de Radiología Intervencionista, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** Recientes estudios plantean controversia sobre la necesidad de mantener el tratamiento con vasoconstrictores tras lograr una adecuada hemostasia mediante ligadura con bandas elásticas (LBE) en la hemorragia aguda por varices esofágicas (HVE). A priori, algunos trabajos sugieren que tras la LBE existe un aumento transitorio del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), lo que apoyaría mantener los fármacos tras la terapéutica endoscópica urgente. Dado que no es posible hacer un GPVH "pre-ligadura urgente" en el sangrante agudo por varices, quizás se puedan conocer las variaciones de presión portal tras la LBE, determinando un GPVH "pre" y otro 24 horas "post procedimiento" en los pacientes cirróticos con ligadura programada como profilaxis de la HVE. También podría ser útil valorar los cambios hemodinámicos pre y post ligadura mediante técnicas no invasivas, ante la posibilidad de suplir o complementar a la manometría venosa hepática.

**Métodos:** Estudio prospectivo, de cohorte, unicéntrico. Criterios inclusión: Cirróticos en protocolo de erradicación con bandas para profilaxis de HVE, recogidos durante 12 meses. Criterios exclusión: trombosis portal, hipertensión portal prehepática y CHC B y C (BCLC). Se realizó, sin retirar su tratamiento habitual con BB, medición basal de GPVH, elastografía de transición (ET) (Fibroscan) y elastometría 2D-SWE (Toshiba Aplio 500). Después, se realizó una endoscopia para eventual colocación de bandas, según guías de práctica clínica. 24 horas después de la ligadura, se realizó una segunda medida de presiones mediante manometría y se repitieron ET y 2D-SWE.

**Resultados:** 28 pacientes: 79% hombres, edad 59,4 años (mediana) y MELD 9 (mediana). 100% varices esofágicas, 92,8% en tratamiento BB. Las medianas del GPVH, 2SD -SWE y ET PRE/POST ligadura fueron 16,5 mmHg (8-24), 22,4 kpa (7,5-68,1), 26,3 kpa (6,0-75,0)/20 mmHg (10-27), 24,2 kpa (6,1-75,7), 28,4 kpa (6,8-75,0) respectivamente, con un aumento significativo en los valores de todas las técnicas tras la LBE ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$  y  $p = 0,014$ , respectivamente). Al analizar las variaciones porcentuales en el cambio de GPVH en función de distintos dinteles de GPVH basal ( $< o \geq 12$  mm Hg,  $< o \geq 16$  y  $< o \geq 20$ ), se determinó que éstas eran significativamente mayores en pacientes con menor GPVH frente a mayor GPVH basal en cualquiera de las categorías comparadas ( $p = 0,028$ ,  $p = 0,017$  y  $p = 0,000$ , respectivamente). El coeficiente de correlación lineal entre GPVH y 2D-SWE fue de 0,55 ( $p = 0,002$ ) y entre GPVH y ET fue de 0,59 ( $p = 0,001$ ), respectivamente.

**Conclusiones:** La LBE de las VE condiciona un aumento de presión en el territorio portal, al menos transitorio, objetivado mediante GPVH. Estos cambios hemodinámicos se traducen en variaciones de la rigidez hepática determinadas mediante 2D-SWE y ET. La moderada correlación positiva entre las técnicas no invasivas y el gradiente, respalda su utilidad en los pacientes con hipertensión portal.

#### 75. REINGRESO PRECOZ EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA: FACTORES PREDISPOSIDENTES E INFLUENCIA EN LA MORTALIDAD AL AÑO

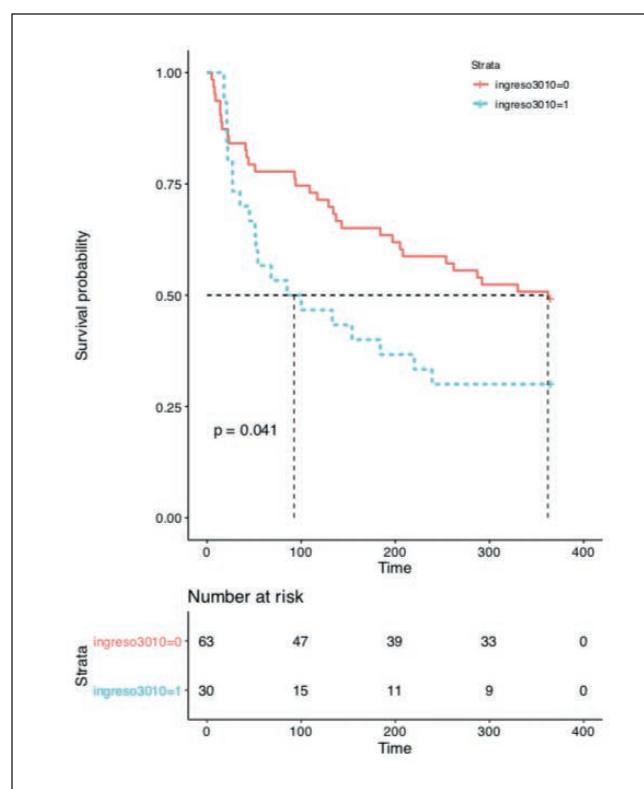
N. Rodríguez Ferreiro, L. Franco, P. Flórez Díez, V. Jiménez Beltrán, C.A. Navascués, L. González-Díez, A. Castaño, V. Cadahía, M. Varela y M. Rodríguez

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** Los reingresos precoces (RP), 30 días tras el alta, son un indicador de calidad hospitalaria y se reconoce como un factor de mal pronóstico que disminuye la calidad de vida y aumenta la mortalidad. Se describe una tasa de RP en pacientes con cirrosis descompensada de 20-30% y su principal causa es la encefalopatía hepática (EH). No se han realizado estudios en pacientes con EH que permitan conocer la frecuencia de RP, los factores que lo predisponen y si estos pueden ser modificables.

**Métodos:** Estudio prospectivo con 98 pacientes cirróticos dados de alta tras un ingreso índice por EH, durante octubre de 2012-2014 y agosto de 2016-2018. Al alta se midieron variables demográficas, socioeconómicas y clínicas. Se hizo seguimiento a los 30 días y al año con el fin de cuantificar los ingresos y supervivencia.

**Resultados:** La causa más frecuente de EH fue la infección (39,8%). La tasa de RP fue 30,6%. El 75% presentaron EH como causa de primer reingreso. En el estudio univariado, el único factor que mostró asociación con el RP fue el uso de beta-bloqueantes (BB); 43% en el grupo de RP vs 71% ( $p = 0,02$ ). El resto de factores no mostraron asociación con el RP. El análisis multivariado estudió la asociación de las siguientes variables con el RP: uso de BB (OR 0,28, IC 0,11-0,73  $p = 0,01$ ), lactulosa (OR 0,40, IC 0,04-4,38,  $p = 0,43$ ), rifaximina (OR 0,78, IC 0,30-1,98,  $p = 0,60$ ), Child-Pugh  $\geq 10$  puntos (OR 3,88, IC 1,08-15,19,  $p = 0,04$ ). El análisis de Kaplan-Meier mostró una diferencia significativa en la supervivencia al año (evento: muerte o trasplante hepático) de los pacientes que no reingresaron y los que tuvieron un RP (48% vs 30%  $p = 0,041$ ).



**Conclusiones:** El único factor que se asoció con el RP fue el índice de Child-Pugh  $\geq 10$ . El uso de lactulosa o rifaximina no se asocian a una disminución de los reingresos precoces, sin embargo el uso de BB actúa como un factor protector. Al igual que en otras poblaciones, el RP se relaciona con una disminución de la supervivencia al año.

## Enfermedad hepática por depósito de grasa

### 76. INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA HISTORIA NATURAL DE UNA COHORTE CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO. RESULTADOS DE UN SEGUIMIENTO PROSPECTIVO

M. Durá<sup>1</sup>, M.J. García<sup>2</sup>, C. de la Fuente<sup>2</sup>, C. Fernández-Rodríguez<sup>3</sup>, R. Sigüenza<sup>4</sup>, V. González<sup>5</sup>, M. Pina<sup>4</sup>, M.À. Rojo<sup>2</sup>, B. Antolín<sup>1</sup>, B. Burgueño<sup>1</sup>, N. Fernández Angulo<sup>6</sup>, S. Lorenzo<sup>7</sup>, M.C. García<sup>7</sup>, M. Menéndez<sup>1</sup> y R. Aller<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Valladolid. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

<sup>4</sup>Servicio de Radiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>5</sup>Servicio de Medicina de Familia, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>6</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina, Valladolid.

<sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

**Objetivos:** La historia natural de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) aún no está bien caracterizada. En este estudio, describimos la evolución clínica a largo plazo y la influencia de la dieta mediterránea (Med-Diet) en la progresión de la fibrosis en la EHGNA.

**Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo en 50 pacientes diagnosticados con NAFLD comprobado por biopsia. Se analizó la adherencia a Med-Diet mediante un cuestionario dietético semicuantitativo validado de catorce ítems. Además, se analizó la asociación de variables metabólicas, bioquímicas y antropométricas sobre la progresión de la fibrosis.

**Resultados:** La edad media fue de  $45,4 \pm 11,1$  años con un IMC medio de  $30,7 \pm 5,15$  Kg/m<sup>2</sup> y una distribución por sexo de 36 hombres (72%) y 14 mujeres (28%). No hubo muertes en el periodo de seguimiento ni indicación de trasplantes hepático, ni descompensación de la enfermedad hepática o carcinoma hepatocelular con una mediana de seguimiento de 6 años (rango de 1 a 12 años). Se observaron seis neoplasias extrahepáticas (12%), (5 de las cuales ocurrieron en diabéticos (83,3%);  $p < 0,05$  vs pacientes no diabéticos), enfermedad renal en 1 caso (2%), evento cardiovascular y accidente cerebrovascular en 8 (16%). El 52% tenía síndrome metabólico y el 18% eran diabéticos. El aumento de peso durante el seguimiento se asoció con la progresión de la fibrosis hepática (OR 3,89; IC95%: 1,1 a 13), mientras que el cumplimiento de la Med-Diet fue protector (OR 0,24; IC95%: 0,05 a 0,9;  $p < 0,05$ ). En el análisis multivariado sólo la adherencia a Med-Diet se mantuvo como un factor protector contra la progresión de la fibrosis.

**Conclusiones:** La evolución de la NAFLD es lenta y se asocia con neoplasias extrahepáticas, especialmente en pacientes diabéticos. El aumento de peso se asocia con la progresión de la fibrosis, siendo la adherencia a la Med-Diet el único factor protector independiente en la progresión de la fibrosis.

### 77. DIFERENCIAS DE LA EHGNA EN SUJETOS CON SOBREPESO VS. OBESIDAD

B. Burgueño Gómez<sup>1</sup>, B. Antolín Melero<sup>1</sup>, M. Durá Gil<sup>1</sup>, N. Mora Cuadrado<sup>1</sup>, S. Lorenzo Pelayo<sup>1</sup>, C. García Sánchez<sup>1</sup>, N. Fernández Angulo<sup>2</sup> y R. Aller de la Fuente<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>2</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

**Introducción y objetivos:** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es el trastorno hepático crónico más común en el mundo occidental. Aunque la prevalencia de EHGNA es mayor en pacientes con un IMC  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>, no sabemos si existen diferencias entre los pacientes con sobrepeso y obesos. Se han comparado los parámetros bioquímicos, dietéticos y genéticos asociados entre los pacientes con sobrepeso y obesos con EHGNA.

**Métodos:** Los pacientes con biopsia diagnóstica de EHGNA (n = 203) fueron incluidos en un estudio de corte transversal. El cuestionario MEDAS se utilizó para evaluar la adherencia a la dieta mediterránea. Se evaluaron parámetros bioquímicos, antropométricos y las variantes I148M rs738409 del gen PNPLA3 y rs180069 del gen TNF $\alpha$ .

**Resultados:** Los pacientes con sobrepeso tenían niveles séricos más altos de adiponectina ( $22,5 \pm 21,9$  vs  $11,2 \pm 18,1$  ng/ml;  $p < 0,05$ ) y menores de resistina ( $3,3 \pm 1,7$  vs  $8,1 \pm 8$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) y leptina ( $22,9 \pm 21,9$  vs  $55,8 \pm 45$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) respecto a los pacientes obesos. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) fue más frecuente en el grupo de obesos (59,3% vs 41,3%;  $p = 0,02$ ). La hipertensión arterial (OR 8,1, IC95% 2,6-25,5;  $p = 0,001$ ), el índice HOMA-IR (OR 2,0, IC95% 1,3-3,1;  $p < 0,005$ ) y la fibrosis hepática se asociaron a EHNA (OR 1,8, IC95% 1,1-2,8). El análisis multivariante mostró que la adherencia a la dieta mediterránea es un factor protector independiente tanto para EHNA como para fibrosis hepática en pacientes con sobrepeso (OR 0,7; IC95%: 0,5 a 0,8).

**Conclusiones:** La NASH fue más prevalente en pacientes obesos que en sujetos con sobrepeso. Entre estos últimos, la presión arterial sistólica alta y el HOMA-IR se identificaron como factores independientes asociados a EHNA, mientras que el HOMA-IR fue el único factor independiente asociado a EHNA y fibrosis. La adherencia a la dieta mediterránea fue factor de protección tanto para la EHNA como para la fibrosis en pacientes con sobrepeso.

### 78. ESTUDIO DE PREVALENCIA, GRAVEDAD, PATRÓN DIETÉTICO Y GASTOS ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA)

N. Mora Cuadrado<sup>1</sup>, B. Burgueño Gómez<sup>1</sup>, B. Antolín Melero<sup>1</sup>, M. Durá Gil<sup>1</sup>, S. Lorenzo Pelayo<sup>1</sup>, M.C. García Sánchez<sup>1</sup>, N. Fernández-Angulo<sup>2</sup> y R. Aller de la Fuente<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>2</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

**Introducción:** La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la primera causa de hepatopatía crónica en los países occidentales. Sin embargo, no existen datos sobre su prevalencia real en nuestro medio, de la carga de trabajo que genera ni los gastos médicos que se derivan de su atención.

**Objetivos:** Estudiar la prevalencia de la EHGNA en las consultas externas de Aparato Digestivo de un Hospital de tercer nivel y describir factores asociados, procedimientos diagnósticos empleados y consumo de recursos derivados de su atención.

**Métodos:** Estudio prospectivo de prevalencia con dos puntos de corte de 4 semanas cada uno separados por un intervalo de 6 meses. Se incluyeron todos los pacientes de las consultas de Aparato

Digestivo para estudio de hepatopatía crónica derivados desde Atención Primaria y de interconsultas interhospitalarias. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, hábitos de vida, técnicas diagnósticas y costes asociados.

**Resultados:** En los dos períodos del estudio se atendieron un total de 152 pacientes para estudio de hepatopatía crónica, de los cuales 60 (39,5%) tenían sospecha de EHGNA. Del grupo de pacientes con sospecha de EGHNA 37 (52,8%) eran mujeres, con una edad media de  $54,5 \pm 13,7$  años (19-82), IMC  $33,6 \pm 7,5$  Kg/m<sup>2</sup>. Los otros 92 pacientes se diagnosticaron de otras causas de hepatopatía crónica (causa enólica 26 (17,1%); VHC 25 (16,4%); VHB 14 (9,2%); hemocromatosis 5 (3,2%); CBP 3 (5,2%); hígado de estasis 2 (1,3%); VHA 1 (0,6%); metástasis 1 (0,6%); hepatocarcinoma 1 (0,6%); hepatopatía autoinmune 1 (0,6%) 10 (6% sin causa aparente). De los pacientes con EHGNA, 31 (51,6%) tenían síndrome metabólico, 38 (65,5%) obesidad, 35 (58,3%) dislipemia, 29 (48,3%) hipertensión y 18 (30%) diabetes. La ecografía abdominal demostró esteatosis en el 73,3%. Se realizó elastografía de transición a 41 pacientes (68,3%), (11 (26,8%) fibrosis significativa ( $\geq F2$ ); ecografía-Arfy a 55 (91,6%) (23 (41,8%) presentaban fibrosis significativa). Se biopsiaron 20 pacientes por sospecha de EHGNA avanzada o dudas en el diagnóstico: 19 (95%) presentaban esteatosis; 11 (55%) NASH y 12 (60%) fibrosis (25% avanzada). En uno la biopsia hepática fue normal. El 16% de los pacientes con EHGNA tenían buena adherencia a la dieta mediterránea. La media de costes asociados al diagnóstico fue de  $993,9 \pm 251,4$  € (743-1422).

**Conclusiones:** La prevalencia de EHGNA en nuestro estudio fue del 38,8% entre todas las causas de hepatopatía crónica y la mayoría tienen algún componente del síndrome metabólico. Un 55-60% presentaba enfermedad hepática avanzada (NASH o fibrosis) al diagnóstico. Un mínimo porcentaje sigue una dieta con patrón mediterráneo. El coste medio por diagnóstico fue 1000 euros por lo que es necesario desarrollar métodos diagnósticos fiables, no invasivos y más económicos para aumentar la eficiencia diagnóstica.

## 79. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CANDIDATOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA: DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS MARCADORES SÉRICOS DE FIBROSIS

D. Horta<sup>1</sup>, N. Pérez-Romero<sup>2</sup>, P. Ruiz<sup>1</sup>, A. Raga<sup>1</sup>, J. Rodríguez Santiago<sup>2</sup>, J. Osorio<sup>2</sup>, C. González<sup>3</sup>, X. Tarroch<sup>3</sup>, L. Hernández<sup>2</sup> y M. Forné<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía; <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Mutua de Terrassa.

**Introducción:** El hígado graso no alcohólico (HGNA) es frecuente en los pacientes obesos y comprende la esteatosis hepática y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) que puede evolucionar a fibrosis y a cirrosis. NASH se asocia a inflamación y estrés oxidativo. Para medir este estado inflamatorio existen numerosos marcadores sistémicos como las citoquinas. Estos marcadores son caros y difíciles de determinar en la práctica clínica diaria. La fibrosis es el factor pronóstico clave para la progresión del HGNA. Los marcadores no invasivos de fibrosis que se utilizan en la práctica clínica pueden no ser útiles en los pacientes obesos.

**Objetivos:** 1) Describir la prevalencia y los factores de riesgo de HGNA en pacientes con obesidad mórbida; 2) Valorar si existe relación entre el estado inflamatorio sistémico de pacientes obesos mórbidos según los marcadores inflamatorios de la serie blanca y su asociación con NASH; 3) Evaluar los marcadores séricos no invasivos de fibrosis (NAFLD, FIB4, APRI score) en esta población y su concordancia.

**Métodos:** Se incluyeron 89 pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica desde octubre 2017 hasta setiembre 2018 en el Hospital Universitario Mutua de Terrassa. Se excluyeron

los pacientes con otras causas de enfermedad hepática por evaluación clínica y analítica. Se recogieron los datos clínicos, analíticos y ecográficos precirugía. Se calcularon los índices de la serie blanca (índice neutrófilo/linfocito (INL), índice linfocito/monocito (ILM), índice plaquetas/linfocito (IPL)) y los marcadores no invasivos de fibrosis (APRI, FIB-4 y NAFLD score). Se realizó una biopsia hepática intraoperatoria.

**Resultados:** Se incluyeron 89 pacientes (65% mujeres, 97% caucásicos) con edad e IMC medios de  $48 \pm 9,4$  años y  $45,8 \pm 6,3$  Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. El 49% (44) eran hipertensos, 27% (24) diabéticos, 43,8% (39) presentaban resistencia a la insulina y 32% (28) tenían síndrome metabólico. La prevalencia de HGNA por ecografía fue del 74% (63/85) y por histología del 67,4% (60/89): 51,6% (46/89) con esteatosis simple y 15,7% (14/89) con NASH. Un paciente era cirrótico (1,1%) y 4 presentaban algún grado de fibrosis (4,5%). Los factores asociados a NASH fueron la diabetes ( $p = 0,002$ ), el síndrome metabólico ( $p = 0,006$ ), la glicemia basal (NASH 150 mg/dL vs no-NASH 109 mg/dL  $p = 0,001$ ) y triglicéridos (NASH 197,7 mg/dL vs no-NASH 134,8 mg/dL  $p = 0,041$ ). El índice INL se asoció a NASH ( $p = 0,014$ ), mientras que los índices ILM e IPL no. APRI y FIB-4 scores presentaron un grado moderado de concordancia respecto a la histología ( $k = 0,48$ ). En cambio, NAFLD score clasificó erróneamente como fibrosis evolucionada a un 37,3% (31/83) de los pacientes y presentó un grado de concordancia muy malo ( $k = 0,03$ ) (test McNemar  $p < 0,005$  vs FIB-4 y APRI).

**Conclusiones:** El HGNA es frecuente en los pacientes con obesidad mórbida. El índice neutrófilo-linfocito se asocia a NASH. NAFLD score no es un buen marcador de fibrosis en la obesidad mórbida.

## 80. ENDOSCOPIA BARIÁTRICA EN EL ABORDAJE MÍNIMAMENTE INVASIVO DE LA EHGNA

E. Espinet Coll<sup>1</sup>, C. Vila Lolo<sup>2</sup>, J.A. Gómez Valero<sup>1</sup>, S. Bacchiddu<sup>1</sup>, P. Díaz Galán<sup>3</sup>, C. Quintana Tomás<sup>4</sup>, X. Torras Colell<sup>2</sup>, D. Irigoyen<sup>5</sup>, K. Gunnard<sup>6</sup> y A.J. Creix Comamala<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endoscopia Bariátrica y Metabólica; <sup>2</sup>Unidad de Hepatología y Metabolismo; <sup>3</sup>Unidad de Nutrición y Dietética;

<sup>4</sup>Servicio de Radiología; <sup>5</sup>Servicio de Digestivo y Riesgo Cardiovascular; <sup>6</sup>Unidad de Psicología Clínica, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona.

**Introducción:** Los beneficios de la endoscopia bariátrica en la EHGNA están escasamente documentados.

**Objetivos:** Evaluar, mediante métodos mínimamente invasivos (analítica, scores y ecografía), las mejorías en la EHGNA en aquellos pacientes obesos sometidos a endoscopia bariátrica restrictiva. Secundariamente analizaremos los cambios metabólicos, ponderales y el grado de seguridad de la técnica.

**Métodos:** 30 pacientes (19 mujeres, edad media  $46 \pm 13,8$  años) con obesidad no-mórbida (IMC medio de  $38,22 \pm 6,55$  Kg/m<sup>2</sup>) y esteatosis hepática ecográfica (grado medio  $1,8 \pm 0,85$ ), fueron sometidos a endoscopia bariátrica restrictiva: 15 balones intragástricos de 1 año y 15 gastroplastias verticales endoscópicas mediante sistema de suturas (Endosleeve, ESG-Apollo®). No existían diferencias basales para edad, sexo, IMC y grado de esteatosis ecográfica entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ). Se realiza un análisis prospectivo no invasivo mediante parámetros analíticos (perfil hepático, glicémico y dislipémico), biomarcadores de esteatosis (FLI y HSI), fibrosis (NAFLD Fibrosis score y FIB-4) e insulinoresistencia (HOMA-IR) y ecográficos de EHGNA. Además, se evalúa la evolución antropométrica (peso y perímetro abdominal) y de las principales comorbilidades mayores asociadas (HTA, DLP, DM2, SAOS y artropatía), todo ello con seguimiento a un año. Describimos la tolerancia y seguridad de los procedimientos.

**Resultados:** A los 12 meses del tratamiento, los pacientes presentaron un descenso medio significativo en el valor total de FLI (90,75 a 71,75), HSI (49,4 a 42,8), NAFLD Fibrosis score (-2,9 a -3,57), esteatosis hepática ecográfica (1,8 a 0,97) y grasa subcutánea (5,04 a 3,98) ( $p < 0,001$ ) y en HOMA-IR (4,5 a 3,0), glucosa (104 a 96), insulina (16,3 a 13,5) y triglicéridos (160 a 135) ( $p < 0,05$ ). Al año, se obtuvo una pérdida media de peso del 16,34% (pérdida media del exceso de peso del 44,02%), con pérdida > 10% en 83,3% de pacientes (pérdida del exceso de peso > 25% en 90% de pacientes) ( $p < 0,001$ ). El perímetro abdominal también disminuyó (120,8 a 107,4 cm) ( $p < 0,001$ ). En el seguimiento se objetivó una mejoría en el control clínico del 57% (17/30) de las comorbilidades asociadas (5/8 HTA, 5/12 DLP, 2/4 DM2, 2/3 SAOS y 3/3 artropatía). Comparando entre balón intragástrico y ESG-Apollo, únicamente se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ESG-Apollo en la mejoría en la HbA1c ( $p = 0,017$ ). Un balón migrado y expulsado espontáneamente fue la única complicación técnica.

**Conclusiones:** Los datos preliminares de este estudio apoyan la viabilidad, eficacia y seguridad de la endoscopia bariátrica, en un seguimiento a corto plazo, para tratar la EHGNA en pacientes obesos. Observamos eficacia en pérdida de peso y mejoría en los biomarcadores analíticos y ecográficos de grasa hepática, en la insulinoresistencia, la hipertrigliceridemia y las comorbilidades mayores asociadas.

## 81. LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA ES LA PRINCIPAL CAUSA DE HEPATOPATÍA CRÓNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN LA ERA POSTERIOR AL VIRUS C

M.L. Montes<sup>1</sup>, M. Rico<sup>1</sup>, C. Busca<sup>1</sup>, V. Moreno<sup>1</sup>, E. Valencia<sup>1</sup>, L. Martín-Carbonero<sup>1</sup>, I. Pérez-Valero<sup>1</sup>, I. Bernardino<sup>1</sup>, R. Montejano<sup>1</sup>, J.R. Arribas<sup>1</sup>, R. de Miguel<sup>1</sup>, R. Micán<sup>1</sup>, J. González-García<sup>1</sup> y A. Olveira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna (Unidad VIH); <sup>2</sup>Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid.

**Introducción:** La enfermedad hepática en el paciente VIH ha estado dominada por las hepatitis víricas VHB y, sobre todo, VHC. Los nuevos antivirales de acción directa han logrado la práctica desaparición de la hepatitis crónica VHC en las Unidades VIH. En esta nueva situación, se desconoce cuál es la prevalencia de enfermedad hepática crónica en pacientes con infección VIH, así como sus causas.

**Métodos:** Estudio prospectivo, unicéntrico, en pacientes con infección VIH en seguimiento estable. Criterios de inclusión: alteración crónica de la bioquímica hepática (ACBH). Criterios de exclusión: curación del virus C, tratamiento del virus B, consumo elevado de alcohol (> 30 g/d), consumo activo de drogas, otra hepatopatía previa ya diagnosticada, hepatitis aguda. Se realizó estudio analítico de hepatopatías, ecografía y CAP. Se realizó biopsia hepática en los casos necesarios.

**Resultados:** Se incluyeron 854 pacientes entre enero/16 y junio/18. Se identificaron 111 casos de ACBH (13%; IC95%: 13-16) (tabla). El diagnóstico más frecuente (85%) fue enfermedad hepática grasa no alcohólica (94 pacientes: 58 con biopsia hepática (tabla), 43 por esteatosis ecográfica y/o CAP > 240 dB/m). Otros diagnósticos fueron toxicidad farmacológica (11 casos, 10%), idiopáticas (2 casos, 1,8%), hemocromatosis (2 casos, 1,8%), colangitis biliar primaria (1 caso, 0,9%), déficit de alfa-1-antitripsina (1 caso, 0,9%).

**Conclusiones:** En la era posvirus C, la alteración crónica de la bioquímica hepática no es un hecho infrecuente en pacientes con infección VIH. En la gran mayoría de los casos, la causa es la enfermedad hepática grasa no alcohólica.

## Características de los pacientes con alteración crónica de la bioquímica hepática

	N = 111		
	n	%	
Hombres	103	92,8	
Carga viral indetectable	107	97,3	
HTA	50	45	
Diabetes/intolerancia glucosa	55	49,5	
Síndrome metabólico	54	48,6	
Biopsias hepáticas con esteatosis*			
Esteatohepatitis	58	100	
Fibrosis	33	62	
F0-F2	55	94,8	
F3-F4	3	5,2	
	Mediana	P25	P75
Edad	49,7	41,7	53,9
CD4	777,4	180	361
Nadir CD4	262	180	361
Índice masa corporal	27,5	24,4	30,6
GOT	37	29	47
GPT	52	42	81
GGT	49	31	118
Bilirrubina total	0,5	0,4	0,8
Plaquetas	225	199	268
Glucosa	98	91	106
HbA1C	5,8	5,7	6,1
Colesterol total	182	159	203
LDL colesterol	109	91	125
HDL colesterol	39	33	47
Triglicéridos	154	110	226
Ferritina	146	85	242
Fibroscan (kPa)	5,4	4,1	7,1
FIB-4	1	0,76	1,35

\*Otras biopsias hepáticas: 1 toxicidad farmacológica, 2 idiopáticas, 1 colangitis biliar primaria, 1 hemocromatosis.

## 82. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES VIH: ESTUDIO COMPARATIVO CON PACIENTES SIN INFECCIÓN POR VIH

C. Busca<sup>1</sup>, M.L. Montes<sup>1</sup>, M. Rico<sup>1</sup>, V. Moreno<sup>1</sup>, E. Valencia<sup>1</sup>, L. Martín-Carbonero<sup>1</sup>, I. Pérez-Valero<sup>1</sup>, I. Bernardino<sup>1</sup>, R. Montejano<sup>1</sup>, J.R. Arribas<sup>1</sup>, R. Micán<sup>1</sup>, R. de Miguel<sup>1</sup>, P. Castillo<sup>2</sup>, A. García<sup>2</sup>, J.C. Erdoaín<sup>2</sup>, J. García-Samaniego<sup>3</sup>, M. Romero<sup>2</sup>, J. González<sup>1</sup> y A. Olveira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna (Unidad VIH); <sup>2</sup>Aparato Digestivo; <sup>3</sup>Aparato Digestivo (CIBERehd), Hospital La Paz, Madrid.

**Introducción:** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la principal causa de hepatopatía en nuestro medio. Existen escasos estudios comparativos de EHGNA entre pacientes VIH+ y VIH-, por lo que se desconoce si la infección VIH supone alguna característica especial en la enfermedad hepática.

**Métodos:** Análisis comparativo de dos cohortes prospectivas de sujetos con y sin infección por VIH atendidos consecutivamente por EHGNA. Se estudiaron las características basales, así como los factores asociados a esteatohepatitis y fibrosis hepática mediante regresión logística. Se consideró ausencia de fibrosis avanzada un estadio < F3 en biopsia hepática, o FIB-4 < 1,3 o Fibroscan < 7,1 kPa

Tabla P-82

Características y comparación de los pacientes

	VIH- (n = 119)		VIH+ (n = 111)			p	
	N	%	N	%			
Hombres (%)	73	61,3	103	92,8		< 0,01	
Viremia indetectable			107	97,3			
HTA	53	44,5	50	45		1,00	
Diabetes mellitus	69	58	55	49,5		0,23	
Síndrome metabólico	46	38,7	54	48,6		0,11	
Biopsia hepática	46	39	58	52		0,7	
Esteatohepatitis	29	63	33	56,9		0,55	
Fibrosis						< 0,01	
F0-F2	38	82,6	55	94,8			
F3	6	13	3	5,2			
F4	2	4,3	0	0			
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
Edad	53,8	47,1	61,9	49,7	41,7	53,9	< 0,01
CD4				777,4	180	361	
Nadir-CD4				262	180	361,5	
IMC	30,7	27,2	35	27,5	24,4	30,6	< 0,01
GOT	26	21	37	37	29	47	< 0,01
GPT	34	24	53	52	42	81	< 0,01
GGT	40	25	71	49	31	118	0,02
Bilirrubina total	0,6	0,5	0,8	0,5	0,4	0,8	0,08
Plaquetas	234	188	293	225	199	268	0,13
Glucosa	104	93	120	98	91	106	< 0,01
HbA1C	5,7	5,3	6,2	5,8	5,7	6,1	0,31
Colesterol total	180	157	213	182	159	203	0,57
LDL-colesterol	107	88	131	109	91	125	0,76
HDL-colesterol	43	37	51	39	33	47	< 0,01
Triglicéridos	134	99	187	154	110	226	0,03
Ferritina	147	64	235	146	85	242	0,37
Fibroscan	6,8	5,2	8,8	5,4	4,1	7,1	< 0,01
Índice F IB-4	1,04	0,7	1,65	1	0,76	1,35	0,80

en los que carecían de biopsia. Se consideró fibrosis avanzada un estadio F3-F4 en biopsia hepática, o FIB-4 > 2,67 o Fibroscan > 9,6 kPa en los que carecían de biopsia.

**Resultados:** Entre enero/2016 y junio/2018 se incluyeron 220 sujetos (111 VIH+, 119 VIH-; tabla). Se realizó biopsia hepática (BH) en 104 sujetos (58 VIH+, 46 VIH-), no encontrándose diferencias en la presencia de esteatohepatitis pero sí en fibrosis avanzada (F3-F4: 5% VIH+, 17% VIH-; p < 0,01). En el análisis multivariante, la presencia de esteatohepatitis sólo se asoció con diabetes mellitus/intolerancia glucosa (OR 4,58; IC95%: 1,87-11,23; p = 0,001); la ausencia de fibrosis avanzada sólo se asoció con la edad (OR 0,88; IC95%: 0,83-0,94; p < 0,001). La infección por VIH no se asoció de manera significativa a ninguno de estos diagnósticos.

**Conclusiones:** Los principales factores de gravedad de la EHGNA en el paciente VIH+ son la diabetes mellitus y la edad. La infección por VIH, en sí misma, no supone un factor diferenciador en la enfermedad hepática.

### 83. LA ESTIMULACIÓN DEL EJE GUANILATO CICLASA SOLUBLE (sGC)-GMP CÍCLICO COMO NUEVA DIANA TERAPÉUTICA EN LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

R. Flores-Costa<sup>1</sup>, M. Duran-Güell<sup>1</sup>, M. Casulleras<sup>1</sup>, C. López-Vicario<sup>1</sup>, E. Titos<sup>1,2,3</sup> y J. Clària<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona. <sup>3</sup>CIBERehd. <sup>4</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF), Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La acumulación de lípidos neutros en el hígado junto con la respuesta inflamatoria subyacente que conduce a fibrosis hepática son las principales características de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Recientemente hemos demostrado que los ratones con EHNA tienen reducida la expresión de la sGC y los niveles tisulares de cGMP, alteraciones que se relacionan con el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis hepática. En el presente estudio, investigamos los potenciales efectos terapéuticos de la estimulación farmacológica de la sGC y examinamos sus mecanismos de acción en las células hepáticas.

**Métodos:** El estudio se realizó en 40 ratones inducidos a EHNA mediante una dieta rica en grasa, deficiente en colina y definida en L-aminoácidos los cuales recibieron tras la inducción placebo (n = 10), un estimulador selectivo de la sGC (3 mg/kg.día; n = 10), ácido obetícolico (OCA, 15 mg/kg.día; n = 10) o bien la combinación de ambos fármacos (n = 10). Además se incluyó un grupo de ratones alimentados con dieta control (n = 10). La esteatosis se evaluó mediante tinción de oil red- O, la inflamación con H&E y la fibrosis con las tinciones picrosirius red y alfa-SMA. La expresión génica se analizó mediante microarrays y PCR a tiempo real y la expresión pro-

teica mediante Western blot y ELISA. La población de monocitos Ly6C+CD11b+ y la infiltración de macrófagos en el hígado se evaluaron mediante citometría de flujo e inmunohistoquímica de F4/80, respectivamente. Se realizaron experimentos *in vitro* en hepatocitos aislados y células de Kupffer estimuladas con LPS+ATP.

**Resultados:** La administración del estimulador de la sGC atenuó la esteatosis y redujo significativamente la inflamación y la fibrosis en el hígado de ratones con EHNA en un grado similar a la producida por la administración de OCA, aunque sus efectos no fueron aditivos. A nivel génico, los efectos antiinflamatorios y anti-fibróticos del estimulador se tradujeron en una disminución significativa de la expresión de MCP-1, TNF-alfa, CXCL10, IL-1ra, TGF-beta1, TIMP-1, COL1A1, COL1A2 y MMP2. El análisis por microarrays describió a la Casp-1 y Ly6C como dos de las principales vías sobreexpresadas en el modelo de EHNA. De hecho, la estimulación de la sGC disminuyó la expresión proteica de Casp-1 y de otros componentes del inflamasoma, como NLRP3, ASC y IL-1beta. Además, el estimulador de la sGC incrementó la población de monocitos Ly6C Low y disminuyó la de monocitos Ly6C High, indicando un aumento del número de monocitos circulantes con funciones anti-inflamatorias o "patrolling". Experimentos *in vitro* demostraron que el estimulador de la sGC actúa sobre la ruta del inflamasoma en las células de Kupffer estimuladas con el modelo clásico de activación del inflamasoma con LPS+ATP.

**Conclusiones:** Estos hallazgos confirman y amplían nuestro conocimiento actual sobre los efectos anti-inflamatorios y antifibróticos de los estimuladores selectivos de la sGC en la EHNA.

genia de la EHNA la microbiota intestinal (MI) cobra cada vez mayor importancia, pues la disbiosis puede influir en la génesis y la gravedad de la hepatopatía.

**Objetivos:** Analizar la composición de la MI en pacientes con EHNA y estudiar su asociación con la histología hepática.

**Métodos:** Estudio piloto de prueba de concepto con una cohorte de diez pacientes, diagnosticados de EHNA por biopsia y clasificados en dos grupos: fibrosis < F2 (n = 5) y fibrosis ≥ F2 (n = 5). Se analizó la composición de la MI mediante secuenciación masiva del gen 16S del rRNA bacteriano y se realizó una comparación en ambos grupos a nivel familia, género y especie. Se analizó la relación con presencia o ausencia de fibrosis significativa (FS). Se recogieron variables antropométricas, dietéticas, de actividad física, analíticas y elastográficas (Fibroscan), así como los tratamientos que estaban recibiendo.

**Resultados:** No se observaron diferencias significativas en el análisis de variables entre los grupos excepto en la cifra de plaquetas (más baja en el grupo con FS), y valores de elastografía (más altos en el grupo de FS). En pacientes con FS se halló un incremento significativo del género *Pseudobutyryvibrio* (fig.; p = 0,0040). Además, se observó una tendencia a estar más representado el género *Paraprevotella* y descendido el género *Bilophila*.

**Conclusiones:** Los cambios en la microbiota se relacionan con la gravedad histológica en la EHNA, lo que aporta nuevos datos sobre la patogenia de la enfermedad y futuros marcadores no invasivos y dianas terapéuticas. Nuestros resultados preliminares deben ser confirmados en estudios más amplios.

#### 84. FIBROSIS HEPÁTICA Y ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO PILOTO PROSPECTIVO

S. Benlloch<sup>1,2,3</sup>, R. Jover<sup>4,5</sup>, C. Guzmán<sup>5</sup>, I. Calabria<sup>6</sup>, J. Panadero<sup>6</sup>, I. Conde<sup>1</sup>, J. Pérez-Rojas<sup>7</sup>, R. Amigo<sup>8</sup> y M. Prieto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Sección de Hepatología; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. <sup>3</sup>Grupo Acreditado de Hepatología y Trasplante Hepático; <sup>5</sup>Unidad Mixta de Hepatología Experimental; <sup>6</sup>Unidad de Genómica-Bioinformática, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. <sup>3</sup>CIBERehd. <sup>4</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València. <sup>8</sup>Biobanco La Fe, Hospital Universitari i Politècnic La Fe e Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

**Introducción:** La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHNA) es la hepatopatía más frecuente actualmente. En la pato-

#### 85. ALGORITMOS PARA UNA BUENA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA DEBIDA A EHNA BASADOS EN PRUEBAS NO INVASIVAS (PNI): DATOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS STELLAR

M. Romero Gómez<sup>1</sup>, J.L. Calleja<sup>2</sup>, J. Crespo<sup>3</sup>, J. García-Samaniego<sup>4</sup>, S. Augustín<sup>5</sup>, Z.M. Younossi<sup>6</sup>, E.J. Lawitz<sup>7</sup>, V. Wai-Sun Wong<sup>8</sup>, T. Okanoue<sup>9</sup>, M. Trauner<sup>10</sup>, K. Kersey<sup>11</sup>, G. Mani Subramanian<sup>11</sup>, R.P. Myers<sup>11</sup>, C. Stephen Djedjos<sup>11</sup>, A. Kohli<sup>12</sup>, N. Bzowej<sup>13</sup>, Z. Younes<sup>14</sup>, S. Sarin<sup>15</sup>, M.L. Schiffman<sup>16</sup>, S.A. Harrison<sup>17</sup>, Z. Goodman<sup>6</sup>, N.H. Afdhal<sup>18</sup>, M. Stepanova<sup>19</sup> y Q.M. Anstee<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>4</sup>Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid. <sup>5</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca (VHIR), Barcelona. <sup>6</sup>Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA, EE. UU. <sup>7</sup>Texas Liver Institute, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, TX, EE. UU.

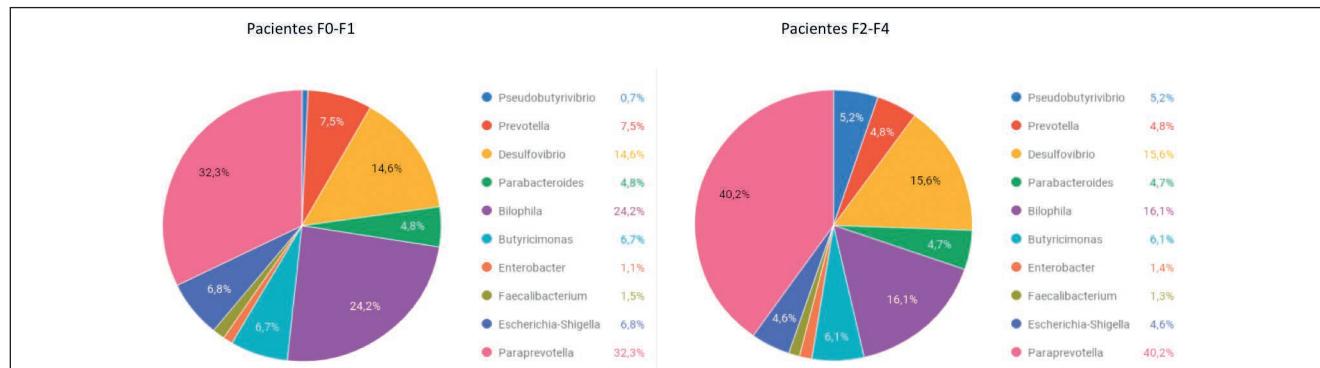


Figura P-84

<sup>8</sup>Departamento de Medicina y Terapéutica, Universidad China de Hong Kong, China. <sup>9</sup>Hospital Saiseikai Suita, Suita City, Osaka, Japón. <sup>10</sup>División de Gastroenterología y Hepatología, Universidad Médica de Viena, Austria. <sup>11</sup>Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, EE. UU. <sup>12</sup>The Institute for Liver Health, Chandler, AZ, EE. UU. <sup>13</sup>Ochsner Medical Center, Nueva Orleans, LA, EE. UU. <sup>14</sup>Gastro One, Germantown, TN, EE. UU. <sup>15</sup>Instituto de Ciencias Hepáticas y Biliares, Nueva Delhi, Delhi, India. <sup>16</sup>Bon Secours Mercy Health, Liver Institute of Virginia, Richmond, Virginia, EE. UU. <sup>17</sup>Pinnacle Clinical Research, San Antonio, TX, EE. UU. <sup>18</sup>Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, EE. UU. <sup>19</sup>Center for Outcomes Research in Liver Diseases, Washington DC, EE. UU. <sup>20</sup>Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, Reino Unido.

**Introducción:** La identificación de pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) debido a EHNA con pruebas no invasivas (PNI) precisas y fáciles de implementar es una necesidad no cubierta. El objetivo era evaluar algoritmos secuenciales con PNI para reducir la necesidad de biopsia hepática (BH) y mejorar la exactitud de pruebas individuales.

**Métodos:** En los estudios STELLAR, participaron pacientes con EHNA y fibrosis avanzada (F3 y F4). Las BHs basales se interpretaron mediante el NASH CRN y se realizaron las PNI: el índice de fibrosis 4 (FIB-4), la prueba Enhanced Liver Fibrosis (ELF) y FibroScan® (FS). El rendimiento de estas pruebas para discriminar la fibrosis avanzada se evaluó mediante la curva ROC con una validación cruzada 5 veces. La cohorte se dividió (80%/20%) en grupos de evaluación/validación. Los PC óptimos se calcularon como media entre los grupos de aprendizaje y aplicándose de manera secuencial (FIB-4 seguido de ELF o FS) al grupo de validación.

**Resultados:** Se incluyeron todos los pacientes con BH disponible (N = 3.202, 71% F3-F4) y resultados de PNI. La discriminación de fibrosis avanzada tuvo un AUC de 0,78, 0,80 y 0,80 para FIB-4, ELF y FS en la cohorte de validación, pero hasta 32% fue indeterminado. Utilizando PC derivados de los STELLAR, FIB-4 seguido de FS o ELF en los pacientes indeterminados para FIB-4 (1,23 a 2,1) se redujeron los indeterminados al 13% (tabla). Añadir una tercera prueba (FIB-4 y luego ELF y FS) redujo la tasa de indeterminados al 8%. El índice de errores fue semejante al de la BH (15%-21%). La mayoría de los erro-

res de clasificación (63%-81%) fueron falsos negativos; entre los casos falsos positivos, hasta el 70% presentaban fibrosis F2.

**Conclusiones:** Aplicando nuevos puntos de corte de PNI, optimizados para el estudio STELLAR, el FIB-4 seguido de ELF y/o FS casi se elimina la necesidad de realizar la BH y permiten identificar con exactitud a los pacientes con fibrosis avanzada debido a EHNA, con índices de error similares a la biopsia.

## 86. LA HIDRADENITIS SUPURATIVA ES UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DEL SÍNDROME METABÓLICO PARA EL DESARROLLO DE NAFLD Y FIBROSIS SIGNIFICATIVA

M.T. Arias-Loste<sup>1</sup>, C. Durán<sup>2</sup>, P. Iruzubieta<sup>1</sup>, M. González<sup>1</sup>, C. Rivas<sup>1</sup>, J.C. Rodríguez<sup>1</sup>, A. García-Blanco<sup>1</sup>, L. López<sup>1</sup>, L. Rasines<sup>1</sup>, M.A. González-López<sup>2</sup> y J. Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**Introducción:** La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad dermatológica inflamatoria crónica que característicamente cursa con brotes de afectación en forma de nódulos o abscesos en zonas que albergan glándulas apocrinas. La prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD en esta población no ha sido previamente descrita en la literatura.

**Métodos:** Estudio transversal de casos-controles. Los pacientes con HS proceden de una cohorte consecutiva a los que se les ha realizado una evaluación clínica y analítica para descartar hepatopatías crónicas y se han recogido de forma prospectiva variables asociadas con la presencia de factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico, así como aquellas relativas con la gravedad, fenotipo y tratamiento de la HS. En todos los casos se ha realizado ecografía abdominal y elastometría de transición (ET) con CAP. Adicionalmente, se han calculado scores no invasivos para el diagnóstico de esteatosis (FLI y HSI) fibrosis (NAFLD FS, FIB4, Hepatmet score). Los controles proceden de la cohorte ETHON de población general y se han pareado por edad y sexo a razón 1:2.

**Resultados:** Se incluyeron inicialmente 86 casos de HS, de los que 13 no cumplían criterios de inclusión y 3 retiraron consentimiento.

Tabla P-85

Rendimiento diagnóstico de las pruebas no invasivas para discriminar la fibrosis avanzada (F3-F4)

Prueba*	Cohorte	Tamaño o de la muestra	Sensibilidad	Especificidad	Indeterminado	Clasificación errónea**
FIB-4 (1,23-2,1)	Aprendizaje + Prueba	2.496	85%	85%	32%	15%
	Validación	627	83%	89%	32%	15%
ELF (9,35-10,24)	Aprendizaje + Prueba	2.536	85%	85%	29%	15%
	Validación	637	85%	85%	29%	15%
FS (9,6 kPa, 14,53 kPa)	Aprendizaje + Prueba	1.408	85%	86%	28%	15%
	Validación	357	82%	88%	25%	17%
FIB-4 (1,23-2,1) y luego ELF (9,35-10,24)	Aprendizaje + Prueba	2.542	79%	81%	13%	20%
	Validación	638	78%	82%	13%	21%
FIB-4 (1,23-2,1) y luego FS (9,6 kPa, 14,53 kPa)	Aprendizaje + Prueba	2.509	82%	85%	20%	17%
	Validación	632	78%	87%	20%	19%

\*El valor menor representa el punto de corte óptimo para descartar fibrosis avanzada y el valor mayor, el óptimo para diagnosticar fibrosis avanzada; los valores intermedios se clasifican como indeterminados. \*\*Proporción de pacientes clasificados erróneamente en relación con el tamaño total de la muestra, incluida la zona indeterminada.

Finalmente se analizaron 70 casos (edad media 44,41 [10,62]; 35 [50%] hombres) y 150 controles. El diagnóstico de NAFLD es significativamente superior en la población con HS (51/70; 72,86%) comparada con el grupo control (37/150; 24,66%) ( $p < 0,0001$ ). Encontramos 15 casos (21,43%) con resultados compatibles con fibrosis significativa (ET > 7,2 kPa) de los que 6 (8,57%) presentaban datos de fibrosis avanzada (ET > 8,7 kPa). En el análisis multivariante, la HS aparece como un factor predictor independiente de los clásicos asociados a síndrome metabólico en el desarrollo de NAFLD (OR ajustada: 7,752; [IC95%: 2,542-23,641];  $p < 0,0001$ ), junto con la presencia de obesidad central (OR 1,145; [1,084-1,208];  $p < 0,0001$ ) y la elevación de ALT (OR: 1,031; [1,003-1,065];  $p = 0,031$ ). Ninguna de las variables asociadas con el fenotipo, gravedad o tratamiento de la HS se asociaron con la presencia de NAFLD. Los pacientes con NAFLD asociado a HS presentaron valores de ET significativamente superiores que aquellos con NAFLD sin HS (6,76 kPa [0,77] vs 4,99 [0,31];  $p = 0,029$ ). La presencia de fibrosis significativa está asociada con el coexistencia de HS, obesidad central, DM tipo 2 y síndrome metabólico en el análisis univariante. Sin embargo, ninguna de estas variables permanece significativa en el multivariante.

**Conclusiones:** Los pacientes con HS tienen un riesgo aumentado comparativamente con la población general de padecer NAFLD. Este riesgo es independiente a la presencia de factores de riesgo metabólico clásicos en esta población. La proporción de pacientes con valores elevados en la ET es significativa. Se deben implementar estrategias de cribado de hepatopatía avanzada en estos pacientes que permitan un diagnóstico precoz.

## 87. RIESGO AUMENTADO DE DESARROLLO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA) EN PACIENTES CON PSICOSIS

P. Irizubieto Coz<sup>1</sup>, J. Vázquez Bourgon<sup>2</sup>, M.T. Arias-Loste<sup>1</sup>, L. López Montejo<sup>1</sup>, A. Álvarez Cancelo<sup>1</sup>, R. Ayesa Arriola<sup>2</sup>, D. Tordesillas Gutiérrez<sup>2</sup>, B. Crespo Facorro<sup>2</sup> y J. Crespo García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, CIBERehd, Santander. <sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Santander.

**Introducción:** Varios antipsicóticos (APs) se asocian con aumento de peso, hiperglucemia y dislipemia (DL), factores asociados al desarrollo de EHGNA. Además, se ha demostrado en modelos animales que los APs afectan al hígado causando esteatosis, inflamación lobular, daño hepatocitario y fibrosis, lesiones características de la EHNA.

**Objetivos:** Analizar la evolución a largo plazo (10 años) de EHGNA en una cohorte de pacientes con psicosis, y determinar la relación entre la exposición a APs y su desarrollo.

**Métodos:** Estudio transversal implementado de un estudio prospectivo dentro del Programa Asistencial de Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP), donde son referidos los pacientes en el 1<sup>er</sup> episodio de psicosis. Los pacientes fueron evaluados al inicio con un examen físico y analítico, y a los 10 años del inicio del tratamiento AP, se

Tabla P-87

	Basal (n = 90)	10 años (n = 90)	Controles (n = 180)	p1 (basal vs 10 años)	p2 (10 años vs controles)
Edad (media, DE)	32,6 (8,3)	42,6 (8,3)	42,9 (7,9)	-	ns
Género (H/M) (n, %)	44/46 (48,9/51,1)	44/46 (48,9/51,1)	88/92 (48,9/51,1)	-	ns
IMC (media, DE)	23,7 (3,9)	28,5 (6,4)	27,8 (5,2)	< 0,001	ns
Normopeso (n, %)	61 (68,5)	29 (32,6)	57 (31,7)		
Sobrepeso	21 (23,6)	31 (34,8)	70 (38,9)		
Obesidad	7 (7,8)	29 (32,6)	53 (29,4)		
Perímetro abdominal (cm) (media, DE)	83,2 (11,3)	95,4 (15,1)	91,9 (13,5)	< 0,001	0,06
DM2 (n, %)	0	5 (5,6)	4 (2,2)	0,03	ns
Dislipemia (n, %)	0	17 (19,1)	21 (11,7)	< 0,001	ns
FLI (%)				< 0,001	ns
Menor 30	76,3	33,3	40,8		
30-60	13,2	29,9	23,5		
Mayor 60	10,5	35,6	3,8		
FIB 4 (%)				ns	ns
Menor 1,3	94,5	87,6	86,6		
1,3-2,67	5,5	11,2	12,8		
Mayor 2,67	0	1,1	0,6		
APRI (%)				ns	ns
Menor 0,5	91,8	96,6	96,6		
0,5-1,5	8,2	3,4	3,4		
Mayor 1,5	0	0	0		
CAP (media, DE)		260 (58,9)	241(61,4)		0,02
Mayor 248 (n, %)		52 (57,8)	76 (42,2)		
FibroScan (kPa) (media, DE)		5,2 (3,9)	4,5 (1,1)		0,002
Menor 7 (n, %)		79 (87,8)	177 (98,3)		
7-8,3		7 (7,8)	2 (1,1)		
8,3-10,3		1(1,1)	1(0,6)		
Mayor 10,3		3 (3,3)	0 (0)		

está realizando además un estudio de hepatopatía y valoración de esteatosis y fibrosis hepática mediante FibroScan (FS) y CAP.

**Resultados:** 93 sujetos fueron estudiados a 10 años, excluyendo a 3 por presencia de otra hepatopatía crónica (VHC/alcohol). En la tabla observamos un aumento significativo del IMC, del desarrollo de DM2 y DL a los 10 años. En cuanto a la afectación hepática, a los 10 años vemos mayor presencia de esteatosis calculada mediante el FLI, sin diferencias en los marcadores séricos de fibrosis. Los sujetos a 10 años comparados con una cohorte control pareada 2:1 por sexo, edad e IMC extraída de la cohorte ETHON no presentan diferencias en el FLI, FIB4 o APRI, pero vemos una mayor presencia de esteatosis medida por CAP y de FS > 7 kPa. Además, en el análisis uni y multivariado, el tratamiento con APs es un factor de riesgo de fibrosis significativa (OR 7,15; IC95% 1,87-27,33; p 0,004).

**Conclusiones:** Los pacientes con psicosis presentan mayor riesgo cardiovascular y desarrollo de enfermedad hepática grasa más avanzada consecuencia en gran parte del tratamiento AP, de ahí la importancia de una evaluación y detección temprana de EH.

## 88. BARNA MODEL: UN NUEVO MODELO PRECLÍNICO EN RATA PARA EL ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGÍA DEL NASH AVANZADO

R. Maeso Díaz<sup>1</sup>, Z. Boyer-Díaz<sup>2</sup>, C. Peralta<sup>3</sup>, J. Bosch<sup>1,2,4</sup>  
y J. Gràcia-Sancho<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Liver Vascular Biology Research Group, Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab, IDIBAPS, CIBEREHD, University of Barcelona.

<sup>2</sup>Barcelona Liver Bioservices, Barcelona. <sup>3</sup>IDIBAPS and CIBEREHD, Barcelona. <sup>4</sup>Hepatology, Department of Biomedical Research, University of Bern, Suiza.

**Introducción:** La falta de modelos de NASH adecuados supone una limitación para el estudio de la fisiopatología de esta enfermedad, así como para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. En un estudio anterior describimos el desarrollo de un nuevo modelo preclínico de esteatosis moderada en ratas siguiendo un nuevo protocolo experimental llamado “BarNa model” el cual combina la inhalación de CCl4 con una dieta rica en grasa y colesterol durante 10 semanas. El principal objetivo del presente estudio fue reformular el procedimiento para conseguir un espectro más amplio y severo de la enfermedad.

**Métodos:** Ratas Wistar macho fueron sometidas a un protocolo de 24 semanas del BarNa model: 8 semanas de inhalación con CCl4+fenobarbital, seguido de 16 semanas de dieta rica en grasas y colesterol+CCl4. El BarNa model fue comparado con ratas control de edad equivalente (n = 6 por grupo). En ambos grupos se evaluaron los siguientes parámetros: esteatosis y síndrome metabólica, lipotoxicidad, muerte celular, inflamación, fibrosis hepática e hipertensión portal. Además, se realizó la secuenciación del transcriptoma hepático el cual fue comparado a dos cohortes de pacientes con NASH mediante análisis de enriquecimiento de vías para identificar las vías comúnmente desreguladas en la patología humana y en el BarNa model.

**Resultados:** En comparación con los animales control, las ratas BarNa presentaron (p < 0,05 en todas las comparaciones): 1. Esteatosis y síndrome metabólica (+45% en el peso corporal y grasa corporal; -19% en el peso hepático relativo; 45% del tejido hepático positivo para tinción Oil-Red; NAS Score de 9,3, intolerancia a la glucosa acompañada de +110% en la insulina plasmática). 2. Lipotoxicidad (+75% en la peroxidación lipídica) y muerte celular (+6-veces TUNEL; +300% caspasa-3- cleaved; +90% transaminasas). 3. Inflamación hepática (+65%, +133% i +200% en la infiltración de macrófagos CD68, CD163 y neutrófilos, respectivamente). 4. Fibro-

sis hepática (+47% en la expresión proteica de colágeno I y 15% del tejido hepático positivo para tinción Sirius-Red) y activación de la célula hepática estrellada (+500% expresión proteica de  $\alpha$ - SMA y +200% en desmina). 5. Hipertensión portal (+50% en la presión portal [13,26 ± 0,8 vs 8,77 ± 0,4 mmHg] como consecuencia del incremento en la resistencia vascular hepática [12,7 ± 2,3 vs 5,1 ± 0,7 mmHg·min·mL<sup>-1</sup>·g]. El análisis de la transcriptómica demostró que el BarNa model avanzado comparte las principales vías involucradas en la fisiopatología de la enfermedad humana incluyendo: resistencia a la insulina, metabolismo lipídico, muerte celular, inflamación, fibrosis, disfunción endotelial y disfunción mitocondrial.

**Conclusiones:** El presente estudio define un modelo preclínico de NASH que mimetiza el amplio espectro de la fisiopatología humana.

## 89. CARGA Y VARIABILIDAD EN EL ABORDAJE DE PACIENTES CON EHGNA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: HACIA CRITERIOS UNIFICADOS

Y. Sánchez-Torrijos<sup>1</sup>, J. Ampuero Herrojo<sup>1,2</sup>, D. Pérez Palacios<sup>1</sup>, R. Gallego-Durán<sup>2</sup>, H. Pastor-Ramírez<sup>2</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla.

**Objetivos:** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) está en auge debido al estilo de vida actual. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la prevalencia de la EHGNA en la consulta ambulatoria de Enfermedades Digestivas y describir la utilización de los recursos médicos empleados, la severidad de la enfermedad y los costes derivados de la misma.

**Métodos:** Estudio prospectivo y observacional que incluyó a 403 pacientes atendidos en la consulta externa de Enfermedades Digestivas. Los pacientes con sospecha de enfermedad hepática fueron atendidos en tres meses al azar durante 2016. Analizamos la prevalencia general de EHGNA, la gravedad de la enfermedad, la heterogeneidad del diagnóstico final, el uso de los recursos sanitarios y sus respectivos costes.

**Resultados:** El principal motivo de consulta fue la hipertransaminasemia (42,9%, 173/403), seguido del anti-VHC positivo (28,5%, 115/403). La EHGNA fue el diagnóstico definitivo en el 29,8% (120/403), de los cuales fueron remitidos por hipertransaminasemia el 69,2% (83/120) y por esteatosis ecográfica el 24,2% (29/120). El manejo de pacientes con EHGNA incluyó analítica en 116/120 (96,7%), ecografía abdominal en 106/120 (88,3%), serología viral en 95/120 (79,2%) y autoanticuerpos para descartar hepatitis autoinmune en 84/120 (70%). Sin embargo, la fibrosis por métodos no invasivos (elastometría, NAFLD Fibrosis Score o FIB-4) se evaluó en solo 15/120 (12,5%). En un análisis post-hoc, el 12,1% (17/120) tenían fibrosis avanzada por FIB-4. La ecografía hepática mostró hiperecogenicidad en 73/106 (65%) y características de enfermedad hepática crónica en 17/106 (15%). El tiempo promedio para el diagnóstico fue de 2,23 ± 0,8 visitas. La terminología utilizada para definir el diagnóstico clínico fue heterogénea: a) esteatosis hepática 48,3% (58/120); b) esteatohepatitis no alcohólica 15% (18/120); c) hígado graso 15,8% (19/120); d) síndrome metabólico 13,3% (16/120); e) hepatopatía de origen mixto (EHGNA + alcoholismo moderado) 7,5% (9/120). En 6 pacientes se indicó una intervención farmacológica, en 2 casos se realizó una biopsia hepática y 6 pacientes fueron remitidos a un especialista diferente. El costo promedio hasta el diagnóstico (incluidos analíticos, autoanticuerpos, serología viral y ecografía abdominal, con una media de 2,5 consultas) fue de 570,78 € por paciente, siendo el estudio más costoso el de anticuerpos antinucleares, con un gasto total en esta cohorte de 68.493,6 €.

**Conclusiones:** La EHGNA es la causa más frecuente de hipertransaminasemia en las consultas externas de Aparto Digestivo. Se detectó fibrosis hepática avanzada en 1 de cada 8 pacientes y, sin embargo, ésta no se evaluó en la mayor parte de los pacientes en el estudio diagnóstico. La heterogeneidad en el manejo y la terminología de la enfermedad hace necesario iniciar acciones de formación médica para unificar los criterios de manejo, así como educación poblacional para tomar conciencia de la magnitud de la misma.

## 90. LA ESTEATOSIS HEPÁTICA ES UNA COMPLICACIÓN FRECUENTE EN PACIENTES CON PSORIASIS Y SE ASOCIA CON UNA MAYOR RESPUESTA INFLAMATORIA

P. Bellot<sup>1,2,3</sup>, D. Romero<sup>3,4</sup>, I. Belinchón<sup>3,4,5</sup>, I. Gómez-Hurtado<sup>2,6</sup>, J.M. Ramos<sup>3,7</sup>, F.M. Marco<sup>8</sup> y R. Francés<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Unidad Hepática; <sup>2</sup>Servicio de Dermatología; <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>4</sup>Sección de Inmunología, Hospital General Universitario de Alicante. <sup>5</sup>CIBERehd. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación FISABIO), Alicante. <sup>7</sup>Departamento de Medicina Clínica; <sup>8</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante.

**Introducción:** La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica asociada a una gran variedad de comorbilidades. Estudios recientes han demostrado una mayor prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) en pacientes con psoriasis.

**Objetivos:** Investigar la presencia de EHGNA y el grado de respuesta inflamatoria en una cohorte de pacientes con psoriasis.

**Métodos:** 71 pacientes con psoriasis fueron incluidos en el estudio. A todos los pacientes se les realizó una abdominal para el diagnóstico de EHGNA y determinación de variables analíticas, clínicas, ADN bacteriano y citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6 y TGF- $\beta$ ). En los pacientes con esteatosis se evaluó el grado de fibrosis hepática mediante elastografía hepática y scores no invasivos (NFS y FIB-4). A aquellos pacientes con fibrosis avanzada (elastografía 8,0 KPa) se les realizó una biopsia hepática.

**Resultados:** 30 de los 71 pacientes incluidos (42%) presentaban esteatosis hepática en la ecografía. Los pacientes con esteatosis tenían una mayor edad ( $55 \pm 12$  vs.  $44 \pm 14$  años;  $p < 0,05$ ), IMC ( $33 \pm 7$  vs.  $25 \pm 5$  kg/m $^2$ ;  $p < 0,05$ ), mayores niveles de triglicéridos ( $147 \pm 61$  vs.  $111 \pm 61$  mg/dL), , y una mayor insulino-resistencia (HOMA:  $5,2 \pm 2,8$  vs.  $2,3 \pm 1,3$ ;  $p < 0,005$ ). El grado de respuesta inflamatoria en pacientes con esteatosis fue mayor en comparación con los pacientes sin esteatosis (TNF- $\alpha$ :  $112 \pm 116$  vs.  $72 \pm 100$  pg/mL; IL-6:  $12 \pm 17$  vs.  $7 \pm 5$  pg/mL,  $p < 0,05$ ; VSG:  $20 \pm 15$  vs.  $11 \pm 9$  mm/h;  $p < 0,05$ ). En el 56% de los pacientes con esteatosis se detectaron fragmentos de ADN bacteriano frente a un 43% de los pacientes sin esteatosis. Solo en el grupo de pacientes con esteatosis, la presencia de ADN bacteriano se asoció con un incremento significativo de los valores plasmáticos de TNF- $\beta$  ( $2.012,27$  vs  $455$  pg/mL). 5 pacientes con elastografía 8,0 KPa fueron sometidos a biopsia hepática según protocolo clínico. 1 paciente (3%) presentó un diagnóstico definitivo de esteatohepatitis (NAS score = 5) y otro paciente (3%) fue catalogado como borderline (NAS = 3). Solo 1 paciente (3%) presentó fibrosis avanzada (F3) en la biopsia. La esteatosis no se relacionó con el grado de actividad de la psoriasis según las escalas PASI, BGA y PGA.

**Conclusiones:** La esteatosis es una complicación prevalente en pacientes con psoriasis y su presencia se relaciona con un mayor grado de respuesta inflamatoria. El grado de respuesta inflamatoria está influenciado por la presencia de ADN bacteriano solo en los pacientes con esteatosis. Sin embargo, la prevalencia de fibrosis hepática y/o esteatohepatitis no parece estar aumentada en este grupo de pacientes.

## 91. EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN INDUCIBLE POR HIPOXIA 2 $\alpha$ AUMENTA LA EXPRESIÓN Y LA FUNCIÓN DE LA TRANSLOCASA DE ÁCIDOS GRASOS CD36 EN EL HEPATOCITO

M.M. Martínez-Sánchez<sup>1</sup>, E. Rey<sup>1</sup>, F. Meléndez-Rodríguez<sup>1,2,3</sup>, P. Maraón<sup>1</sup>, E. del Pozo Maroto<sup>1,4</sup>, J. Rodríguez de Cía<sup>1,4</sup>, J. Aragón<sup>1,2,3</sup>, Á. González-Rodríguez<sup>1,4</sup> y C. García-Monzón<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria la Princesa, Madrid.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Madrid. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

<sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

Existe una clara asociación epidemiológica entre la apnea obstrutiva del sueño y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) así como evidencias experimentales que indican que el factor de transcripción inducible por hipoxia 2  $\alpha$  (HIF2 $\alpha$ ) juega un papel importante en la patogenia de dicha enfermedad. No obstante, no se conocen en detalle los mecanismos moleculares por los que este factor de transcripción puede contribuir al acúmulo de grasa en los hepatocitos. El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto de HIF2 $\alpha$  sobre la expresión y función de la ácido graso translocasa CD36 en el hepatocito, un receptor de ácidos grasos que es clave en la patogenia de la EHGNA. Para ello, se determinó mediante PCR cuantitativa, Western blot e inmunohistoquímica el perfil de expresión intrahepático de HIF2 $\alpha$  y CD36 en ratones deficientes del gen Vhl (Vhl<sup>l/l</sup>), que sobreexpresan en el hígado tanto HIF1 como HIF2, en ratones deficientes de los genes Vhl y HIF2 $\alpha$  (Vhl<sup>l/l</sup>/HIF2 $\alpha$ <sup>l/l</sup>), en 18 pacientes con esteatosis simple no alcohólica (ESNA), en 15 con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y en 18 sujetos con hígado normal (HN). Además, se analizó el contenido lipídico intracelular por citometría de flujo, así como la expresión génica de CD36 tras el silenciamiento del gen HIF2 en hepatocitos humanos (HuH7) sometidos a condiciones de normoxia (21% O $_2$ ) e hipoxia (1% O $_2$ ). En primer lugar, se observó que los hígados de los ratones Vhl<sup>l/l</sup> mostraron características histológicas compatibles con EHNA y niveles elevados de CD36 (ARN mensajero y proteína), mientras que los ratones Vhl<sup>l/l</sup>/HIF2 $\alpha$ <sup>l/l</sup> no desarrollaron EHNA y expresaron niveles significativamente más bajos de esta translocasa. Tanto los pacientes con ESNA como con EHNA, pero no los casos con hígado normal, mostraron una marcada expresión intrahepática de HIF2 $\alpha$  y CD36, y una significativa correlación positiva entre los niveles hepáticos de ARN mensajero de CD36 y de eritropoyetina, el gen diana por excelencia de HIF2 $\alpha$ . En los hepatocitos humanos tras 36 horas de hipoxia se observó un contenido lipídico intracelular y un nivel de expresión de CD36 significativamente mayor que el observado en los hepatocitos cultivados en normoxia. Este efecto inductor de la hipoxia se revirtió de manera muy significativa tras el silenciamiento del gen HIF2 en las células sometidas a hipoxia. En conclusión, los datos de este estudio indican que HIF2 $\alpha$  puede contribuir a la patogenia de la EHGNA favoreciendo la acumulación de ácidos grasos en los hepatocitos al incrementar la expresión y la función de la translocasa CD36.

## 92. EL SÍNDROME METABÓLICO INCREMENTA EL RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN SUJETOS CON CONSUMO ABUSIVO DE ALCOHOL. RESULTADOS DE UNA COHORTE DE BASE POBLACIONAL

L. Caballería<sup>1</sup>, E. Pose<sup>2</sup>, G. Pera<sup>1</sup>, I. Graupera<sup>2</sup>, C. Expósito<sup>1</sup>, M. Sabater<sup>3</sup>, J.M. Moreno-Navarrete<sup>3</sup>, E. Solà<sup>2</sup>, J.M. Fernández-Real<sup>3</sup>, P. Torán<sup>1</sup> y P. Ginès<sup>2</sup>

<sup>1</sup>USR Metropolitana Nord, IDIAP, Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Josep Trueta, Girona.

**Introducción:** El consumo abusivo de alcohol y el síndrome metabólico (SM) son las dos etiologías más frecuentes de enfermedad hepática crónica en nuestro medio, responsables de la enfermedad hepática alcohólica y la enfermedad por hígado graso no alcohólico, respectivamente. Existe muy poca información acerca de la interacción entre consumo de alcohol y SM. Aunque es posible que el SM aumente la intensidad de las lesiones hepáticas producidas por el alcohol, no existen datos concluyentes que apoyen dicha hipótesis. Esta posibilidad es relevante puesto que consumo abusivo de alcohol y SM coinciden con frecuencia en un mismo sujeto. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue investigar el efecto del SM sobre la fibrosis hepática en sujetos con consumo abusivo de alcohol pertenecientes a una amplia cohorte de base poblacional.

**Métodos:** 275 de los 3.014 (9,1%) sujetos de la cohorte presentaban un consumo abusivo de alcohol, definido como > 14 UBEs/semana en mujeres y > 21 UBEs/semana en hombres (media  $29 \pm 14$  UBEs/semana). En todos los sujetos se obtuvo las variables demográficas, clínicas y analíticas, incluyendo diversas citocinas proinflamatorias. La fibrosis hepática se estimó mediante elastografía transitoria (ET).

**Resultados:** La frecuencia de fibrosis significativa (ET > 8 kPa) en los sujetos con consumo abusivo de alcohol fue de 10,2%, un valor significativamente superior al del resto de pacientes de la cohorte global sin consumo abusivo de alcohol (5,3%,  $p < 0,001$ ). La existencia de fibrosis significativa se asoció a la intensidad del consumo de alcohol y a diversos factores metabólicos, en particular índice de masa corporal, circunferencia abdominal, diabetes tipo 2, SM, glucemias y hemoglobina glucosilada. En un análisis multivariado, los factores predictivos independientes de fibrosis significativa fueron la intensidad del consumo de alcohol y el SM (OR ajustado por edad y sexo 3,5 (RIQ 1,5-8,1)). En sujetos con SM la frecuencia de fibrosis significativa fue de 18,6%, en comparación con 6,3% en los sujetos sin SM ( $p = 0,003$ ). Los pacientes con fibrosis significativa presentaron unos niveles séricos más elevados de interleucina-6 (IL-6) y receptor soluble II del TNF $\alpha$  (sTNFRII) con respecto a los pacientes sin fibrosis significativa, sugestivos de una mayor actividad inflamatoria sistémica (IL-6: 4,8 vs 2,1 pg/mL; sTNFRII: 5,6 vs 5,0 ng/mL;  $p < 0,001$  y 0,013, respectivamente).

**Conclusiones:** En pacientes con consumo abusivo de alcohol, la existencia de SM se asocia a un notable incremento del riesgo de fibrosis hepática significativa. Este incremento del riesgo puede estar relacionado con la actividad inflamatoria sistémica característica del SM. Esta interacción entre consumo de alcohol y SM debe ser tenida en cuenta especialmente para la adopción de medidas preventivas en la población general.

### 93. LA AUSENCIA DE LINFOCITOS NKT AGRAVA LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (EHNA) EXPERIMENTAL EN RATONES MACHO

E. de Gregorio<sup>1</sup>, A. Tutusaus<sup>1</sup>, A. Morales<sup>1,2</sup> y M. Marí<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IIBB-CSIC/IDIBAPS, Departamento de Muerte y Proliferación Celular, Barcelona. <sup>2</sup>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona.

**Introducción:** La enfermedad del hígado graso no alcohólico afecta al 25% de la población adulta y es en la actualidad la enfermedad hepática más común en el mundo. Su forma más progresiva, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), se caracteriza por la presencia de daño a los hepatocitos, fibrosis e inflamación. Las células NKT dependientes de CD1d abarcan dos tipos celulares diferenciados, las células iNKT, o NKT invariantes, y las células NKT de tipo II, con características immunomoduladoras distintas. En general, las células iNKT parecen contribuir a la inflamación hepática, mientras que las células NKT tipo II son protectoras. En el contexto de la

EHNA, el papel de las células NKT dependientes de CD1d es controvertido, ya que se han descrito observaciones contradictorias.

**Métodos:** Ratones salvajes (WT) o deficientes en CD1d (CD1d-KO) de 6-8 semanas, machos y hembras de la cepa BALBc, fueron alimentados 6 semanas con dieta alta en grasa (60% kcal) con restricción de metionina y deficiencia en colina (HFCD) para inducir EHNA. El contenido de colágeno se midió mediante determinación de hidroxiprolina y tinción con Sirius Red seguido de cuantificación del software de imagen. La activación de HSC, la inflamación hepática y la producción de citoquinas se midieron mediante qPCR y western blot.

**Resultados:** La dieta HFCD indujo un daño hepático (aumento de ALT) acompañado de esteatosis, fibrosis e inflamación significativas tanto en ratones WT como en los ratones CD1d-KO. Al analizar, tras el periodo de administración de dieta HFCD, el cociente peso del hígado/peso corporal éste era significativamente inferior en los ratones CD1d-KO frente a los ratones WT. La dieta HFCD indujo un aumento de los depósitos de triglicéridos y colesterol intrahepáticos tanto en animales WT como en CD1d-KO. Mientras que los niveles de triglicéridos eran similares en ambos grupos, los niveles de colesterol eran superiores en los animales CD1d-KO vs WT+HFCD. Todas estas características fueron comunes para ratones hembras y machos deficientes en CD1d. Sin embargo, al analizar los parámetros referentes a fibrosis e inflamación encontramos claras diferencias entre sexos. Los CD1d-KO machos mostraron una presencia de fibras de colágeno acompañada de una mayor expresión de  $\alpha$ -SMA y COL1A1 mRNA respecto a los machos WT+HFCD. Paralelamente, los ratones macho CD1d-KO+HFCD mostraron un claro incremento de la expresión de genes inflamatorios IL-6, MCP-1 y una disminución del gen anti-inflamatorio IL-10 respecto a los machos WT. Por el contrario, ratones hembra deficientes en CD1d +HFCD mostraron unos parámetros de fibrosis e inflamación similares a las hembras WT con dieta.

**Conclusiones:** La ausencia de células NKT agrava la EHNA en ratones macho. La disparidad de resultados entre ambos sexos resalta la importancia de realizar estudios comparativos de género particularmente en patologías hepáticas donde las NKTs puedan hallarse involucradas.

### 94. LA INTERLEUCINA 6 Y EL TNF-ALFA SE ASOCIAN CON EL PERÍMETRO ABDOMINAL Y EL IMC EN LA ESTEATOSIS SIMPLE Y LA NASH, RESPECTIVAMENTE

I. Gómez-Hurtado<sup>1,2</sup>, R. Gallego-Durán<sup>3</sup>, P. Bellot<sup>2,4</sup>, J. Ampuero<sup>3</sup>, H. Pastor-Ramírez<sup>3</sup>, R. Aller<sup>5</sup>, D. Primo Marín<sup>5</sup>, J. Crespo<sup>6</sup>, M. Arias-Loste<sup>6</sup>, P. Zapater<sup>2</sup>, M. Romero-Gómez<sup>3</sup> y R. Francés Guarinos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. <sup>2</sup>Ciberehd. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>4</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Alicante.

<sup>5</sup>Hospital Universitario de Valladolid. <sup>6</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

**Introducción:** La inflamación sistémica subclínica juega un papel fundamental en la progresión de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) hacia estadios avanzados como la Esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

**Objetivos:** El estudio pretende valorar la participación de los mediadores inflamatorios en el estado metabólico de pacientes con EHGNA, distribuidos por la presencia de NASH.

**Métodos:** Estudio prospectivo, multicéntrico, sobre muestras de sangre periférica de pacientes con EHGNA diagnosticada previamente por biopsia e incluidos en el Registro HEPAmet. Se cuantificaron los niveles séricos de IL-10, IL-6 y TNF-alfa mediante ELISA, y se correlacionaron con los siguientes parámetros metabólicos:

HOMA, perímetro abdominal, índice de masa corporal, peso, y los niveles en sangre de glucosa, triglicéridos, HDL, LDL, colesterol, AST, ALT, bilirrubina total e Insulina.

**Resultados:** Se incluyeron 291 pacientes que fueron estratificados según su evolución a NASH (NAFLD, n = 154; NASH, n = 137). El porcentaje de hombres fue 54,5% en NAFLD y 52,6% en NASH (p = ns). La mediana de edad fue 45 [16-67] años en pacientes con NAFLD, y 46 años [16-72] en NASH (p = ns). Existieron diferencias significativas entre NAFLD y NASH para el HOMA ( $3,82 \pm 3,89$  vs  $5,57 \pm 4,96$ ; p = 0,002), glucosa ( $103,29 \pm 32,59$  vs  $115,74 \pm 38,70$  mg/dL; p = 0,004), triglicéridos ( $135,03 \pm 73,29$  vs  $158,81 \pm 77,29$  mg/dL; p = 0,014), HDL ( $66,03 \pm 24,92$  vs  $54,37 \pm 21,83$  mg/dL; p = 0,001) e Insulina ( $13,51 \pm 9,95$  vs  $18,65 \pm 11,62$   $\mu$ U/mL; p = 0,001). El 4,4% de los pacientes con NASH mostraron fibrosis grave vs el 0,6% de los pacientes con NAFLD (p = 0,03). Las diferencias en IL-10 ( $41,69 \pm 26,69$  vs  $40,76 \pm 24,20$  pg/mL) IL-6 ( $9,50 \pm 12,07$  vs  $8,94 \pm 11,83$  pg/mL) y TNF-alfa ( $2,23 \pm 1,67$  vs  $2,59 \pm 2,15$  pg/mL) no fueron significativas entre pacientes NAFLD y NASH, respectivamente. Se realizó una correlación entre los mediadores inflamatorios y los diferentes parámetros metabólicos estudiados en NAFLD y NASH. IL-6 se correlacionó con el perímetro abdominal ( $r = 0,453$ ; p = 0,0001) y con el IMC ( $r = 0,411$ ; p = 0,001) en pacientes con NAFLD. La correlación con el perímetro abdominal en este grupo correspondió principalmente al género femenino ( $r = 0,621$ ; p = 0,001). El TNF-alfa se correlacionó con el perímetro abdominal ( $r = 0,480$ ; p = 0,001) y con el IMC ( $r = 0,406$ ; p = 0,001) en pacientes con NASH. La correlación con el IMC en este grupo correspondió principalmente al género masculino ( $r = 0,407$ ; p = 0,002). IL-10 no mostró correlaciones con ninguno de los parámetros estudiados.

**Conclusiones:** En pacientes con esteatosis simple, la IL-6, como mediador inflamatorio agudo de detección temprana a nivel sistémico, se asocia con parámetros metabólicos de riesgo relacionados con la EHGNA, probablemente como consecuencia del daño inflamatorio hepático inicial. En NASH, se observa una correlación de los mismos parámetros con mediadores más estables e indicadores de cronicidad inflamatoria como el TNF-alfa que pueden contribuir a la aparición de fibrosis.

## 95. EFECTOS DE LA DIETA OCCIDENTAL Y CONCENTRACIONES DE ÁCIDO PALMÍTICO (PA) EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD) Y DE METABOLOPATÍAS ASOCIADAS

O. Estévez Vázquez<sup>1</sup>, F. Guo<sup>1</sup>, R. Benedé-Ubieto<sup>1</sup>, L. Morán<sup>2</sup>, C. Chen<sup>2,3</sup>, J. Vaquero<sup>4,5,6</sup>, R. Bañares<sup>4,5,6</sup>, F.J. Cubero<sup>2,3</sup> y Y.A. Nevzorova<sup>1,3,7</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>7</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Alemania.

**Introducción:** La gran incidencia de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida, como la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), la obesidad o la diabetes tipo 2 (T2D), se han convertido en un asunto médico de gran relevancia en los últimos años. La dieta rica en ácidos grasos libres (FFA), puede alterar de forma dramática las rutas metabólicas. Una alimentación rica en ácidos grasos saturados, como el ácido palmitíco (PA), no solamen-

te puede impactar de forma significativa en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, sino que también puede determinar la susceptibilidad a anormalidades metabólicas y al daño hepático.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio ha sido: i) Comprobar, tanto de manera cuantitativa como cualitativa, la influencia de una dieta rica en grasa en el desarrollo de desórdenes metabólicos, y; ii) Determinar los efectos de un ácido graso muy conocido, el PA, en el NAFLD, obesidad y desarrollo de la intolerancia a la glucosa.

**Métodos:** En nuestro estudio hemos usado dos tipos de dieta occidental (WD), con contenido total de grasa similar (40 kcal%), pero distinta concentración de PA, alto (HPA-WD) (29,8 g) y bajo (LPA-WD) (13,6 g). ratones macho criados en C57BL/6 y alimentados con HPA-WD (n = 5), LAP-WD (n = 5) y dieta normal (grupo control, n = 5) durante 13 semanas. Tras sacrificarlos, y comprobar el peso del ratón (BW), así como el peso del hígado (LW), y la grasa epididimal (eWAT), los datos fueron exhaustivamente analizados. Además, se realizó el test de tolerancia a glucosa (GTT) y se utilizaron marcadores séricos de daño hepático.

**Resultados:** La alimentación con HPA- o LPA-WD, causó un aumento significativo del peso asociado con obesidad moderada al final del estudio. Sin embargo, HPA-WD generó efectos más pronunciados, caracterizados por una hepatomegalia prominente y un aumento del índice eWAT/BW. Además, los ratones alimentados con HPA-WD exhibieron síntomas de daño hepático asociado con niveles elevados de transaminasas en la sangre (AST y ALT) y un aumento significativo de LDH. Curiosamente, la tolerancia a la glucosa después de su administración, se vio afectada solo en el grupo alimentado con HPA-WD.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran que la dieta que contiene una elevada concentración de PA, causa daños en el hígado, induciendo la expansión del tejido adiposo y aumentando la intolerancia a la glucosa. En conjunto, estos datos aportan una base importante para estudios clínicos, en cuanto a los patrones de dieta de los pacientes con NAFLD y los desórdenes metabólicos asociados, como obesidad e intolerancia a la glucosa.

## 96. LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA SE RELACIONA CON LA GRAVEDAD DE LA PSORIASIS

A. Olveira<sup>1</sup>, M.L. Alonso<sup>2</sup>, M.L. Montes<sup>3</sup>, M. Díaz de la Torre<sup>4</sup>, D. Nieto, P. Castillo<sup>1</sup>, J.M. Rueda<sup>2</sup>, J. García-Samaniego<sup>1,5</sup>, C. Chiloeches<sup>2</sup>, M. Romero<sup>1</sup>, L. Quintana<sup>2</sup>, A. García<sup>1</sup>, E. Tarín<sup>2</sup>, J.C. Erdozaín<sup>1</sup>, P. Mora<sup>1</sup> y P. Herranz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Dermatología; <sup>3</sup>Medicina Interna, Hospital La Paz, Madrid. <sup>4</sup>Aparato Digestivo, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. <sup>5</sup>CIBEREHD.

**Introducción:** Es conocida la mayor prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) con la psoriasis grave. No obstante, se desconoce si la mayor o menor severidad de la psoriasis también influye en la gravedad de la enfermedad hepática.

**Métodos:** Estudio prospectivo. Pacientes con psoriasis remitidos por Dermatología consecutivamente (Sept/17-Sept/18). Inclusión: psoriasis grave, EHGNA (esteatosis histológica > 5%, ecografía o CAP > 288 dB/m; ausencia de otra hepatopatía; < 30 g/d de alcohol). Exclusión: psoriasis leve, metotrexato. EHGNA no grave: biopsia hepática < F3; FIB4 < 1,3 o elastometría (ET) < 7,1 kPa en los no biopsiados. EHGNA grave: biopsia  $\geq$  F3; FIB4 > 2,67 o ET > 9,6 kPa en los no biopsiados. Psoriasis grave: PASI (psoriasis area activity index) actual o histórico > 10, artritis psoriásica o tratamiento con medicación sistémica. Análisis de regresión lineal de las características de la enfermedad hepática y dermatológica.

**Resultados:** Se incluyeron 64 pacientes con psoriasis grave y EHGNA (medianas): edad 53,4 años, hombres 64%, IMC 30,9 kg/m<sup>2</sup>,

Tabla P-96

Análisis de regresión lineal

Factores asociados a daño hepático

	Elastometría		FIB-4						
	Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable		
	Coef. regresión (IC95%)	p	Coef. regresión (IC95%)	p	Coef. regresión (IC95%)	p	Coef. regresión (IC95%)	p	
Edad	0,16 (0,01-0,31)	0,039	0,18 (0,03-0,32)		0,019	0,05 (0,03-0,07)	0	0,05 (0,03-0,07)	0
Sexo	-1,83 (-5,29-1,63)	0,292				-0,15 (-0,71-0,41)	0,593		
Biológicos	-0,31 (-3,77-3,15)	0,857	NS			-0,25 (-0,80-0,30)	0,371	NS	
PASI máximo	0,23 (0,05-0,4)	0,013	0,26 (0,09-0,43)		0,005	0,01 (-0,01-0,03)	0,396	NS	0,051
PASI actual	0,36 (0,06-0,66)	0,021	NS			0,03 (0,00-0,06)	0,076	0,04 (0,00-0,09)	
Artritis psoriásica	1,23 (-2,34-4,79)	0,49	NS			-0,10 (-0,69-0,48)	0,729	NS	

ALT 33 UI/L, GGT 30 UI/L, plaquetas  $259 \times 10^3$ /mL, diabetes 53%, HTA 42%, triglicéridos 135 mg/dL, SMet 34%, vitamina D 21 ng/mL, FIB-4 0,9, ET 6,1 kPa, artritis psoriásica 33%, tratamiento con biológicos 61%, PASI máximo histórico 11,2 (P25-P75: 6,8-16,3), PASI actual 8,3 (P25-P75: 3,3-11). Se biopsiaron 22 pacientes (34%): esteatosis > 30% en 59%, esteatohepatitis 63%, F3-F4 9%. En el análisis de regresión lineal, la edad y el PASI actual se asociaron al valor de FIB-4; la edad y el PASI máximo se asociaron al valor de ET; todos ellos permanecieron en análisis multivariable (tabla): a igual edad, el aumento de 1 unidad de PASI se corresponde, en promedio, con un aumento de ET de 0,26 kPa o de 0,04 puntos en FIB-4.

**Conclusiones:** Los pacientes con psoriasis grave y EHGNA presentan mayor daño hepático según la mayor gravedad de la psoriasis. Esta asociación requiere una valoración clínica específica.

## 97. LA PSORIASIS IMPLICA UN RIESGO AUMENTADO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA DE FORMA INDEPENDIENTE DE OTROS FACTORES ASOCIADOS CON EL SÍNDROME METABÓLICO O LA HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS

M.T. Arias-Loste<sup>1</sup>, P. Iruzubieta<sup>1</sup>, A. García-Blanco<sup>1</sup>, C. Rivas<sup>1</sup>, J.C. Rodríguez<sup>1</sup>, L. López<sup>1</sup>, L. Rasines<sup>1</sup>, S. Armesto<sup>2</sup> y J. Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**Introducción:** Los enfermos con psoriasis (Ps) presentan con frecuencia hepatopatía derivada de la medicación concomitante y/o la coexistencia de síndrome metabólico. Sin embargo, el papel que juega la psoriasis como enfermedad inmunomediada, su fenotipo, gravedad y tratamiento en el desarrollo de hepatopatía crónica, independientemente de la presencia de factores asociados al síndrome metabólico, no son del todo bien conocidos.

**Métodos:** Estudio transversal de casos-controles. Los pacientes con Ps proceden de una cohorte consecutiva de pacientes con Ps en los que se descartaron otras hepatopatías crónicas y se recogió de forma prospectiva variables asociadas con factores de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico, así como aquellas relativas a la gravedad, fenotipo y tratamiento de la Ps. En todos los casos se realizó elastometría de transición (ET) con CAP. Los controles proceden de la cohorte ETHON de población general y se han pareado por edad, sexo, IMC y presencia de DM tipo 2, HTA y dislipemia, a razón 1:2.

**Resultados:** Se incluyeron en el análisis 57 casos de Ps (edad media 54,63 [12,06]; 40 [70,2%] hombres) y 100 controles. Se de-

tectó un consumo perjudicial de OH en 10 pacientes (17,5%) y no se identificaron otras causas de hepatopatía crónica. 15 pacientes eran diabéticos (26,3%), 25 hipertensos (43,9%) y 30 dislipémicos (52,6%). EL PASI medio era de 3,76 ( $\pm$  3,27) y un 36,8% de los casos se acompañaban de afectación articular. 10 pacientes (17,5%) estaban recibiendo tratamiento con MTX, 17 con agentes anti-TNF (29,8%) y 10 con otros agentes biológicos. Los pacientes con Ps presentan un valor absoluto de ET y CAP significativamente superiores a los de la población general (ET: 7,16 kPa [ $\pm$  3,25] vs 5,72 [ $\pm$  3,80]; p < 0,0001) (CAP: 295,51 db/s [ $\pm$  65,17] vs 274,97 [ $\pm$  68,25]; p = 0,042). En el análisis univariado, encontramos como variable predictoras de fibrosis el diagnóstico de Ps (OR cruda 4,01 [1,961-8,187]; p < 0,0001), así como la presencia de obesidad (1,17 [1,092-1,268]; p < 0,0001), la glucemia alterada en ayunas y las alteraciones en las pruebas de función hepáticas (GPT, GOT, GGT, albúmina y plaquetas). No hemos encontrado diferencias en función del tratamiento, fenotipo o gravedad de la Ps, la presencia de componentes del síndrome metabólico o el consumo de OH. En el análisis multivariante se han incluido, además de las variables significativas previas, la edad, sexo y presencia de DM tipo 2, permaneciendo como únicas variables independientes predictoras de fibrosis la obesidad (OR ajustada 1,179 [IC95% 1,086-1,280]; p < 0,0001) y la Ps (3,94 [1,787-8,706]; p = 0,001).

**Conclusiones:** Los enfermos de Ps presentan un riesgo incrementado de padecer fibrosis significativa. Este riesgo aparece independiente de factores clásicos de síndrome metabólico o la medicación concomitante con potencial hepatotóxico. Estos datos apuntan a un posible papel de la inflamación crónica inmunomediada subyacente en los casos de Ps y la existencia de un eje dermo-hepático.

## 98. PREVALENCIA DE LA EHGNA EN PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO DE ICTUS E IMPACTO EN LA GRAVEDAD Y LA MORTALIDAD A LOS 3 MESES

T. Broquetas<sup>1,2</sup>, E. Cuadrado<sup>2,3</sup>, L. Canillas<sup>1</sup>, S. Coll<sup>1,2</sup>, M. García-Retortillo<sup>1,2</sup>, N. Cañete<sup>1,2</sup>, M. Puigvehí<sup>1,2</sup>, F. Enríquez<sup>1</sup>, X. Bessa<sup>1,2</sup>, R. Solà<sup>1,2</sup> y J.A. Carrión<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona. <sup>3</sup>Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona.

**Introducción:** La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) se asocia a una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares y aterosclerosis subclínica. Estudios previos sugieren que la

presencia de EHGNA y de fibrosis significativa podría asociarse a una mayor gravedad y mortalidad en pacientes con un accidente vascular cerebral (AVC). **Objetivos:** Determinar la prevalencia de EHGNA en una cohorte prospectiva de pacientes con un primer episodio de AVC. Determinar la relación entre la EHGNA y la gravedad y mortalidad a los 3 meses del AVC.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva de pacientes ingresados por un primer episodio de AVC. Se definió la EHGNA como la presencia de un valor de Fatty Liver Index (FLI) > 60 y la fibrosis significativa según los valores ajustados por edad del marcador serológico FIB4 (FIB4 > 1,4 si edad < 65 años y FIB4 > 2 si edad > 65 años). Se han excluido pacientes con cirrosis hepática conocida. La mortalidad y gravedad del AVC fueron evaluados con la escala de Rankin (ER) a los 3 meses del episodio.

**Resultados:** De enero de 2016 a mayo de 2018 se evaluaron 481 pacientes con un primer episodio de AVC. Se excluyeron 14 (2,9%) pacientes por cirrosis conocida y 65 (13%) por no disponer de los datos necesarios para el cálculo del FLI. Se incluyeron 402 pacientes, 58% hombres con una mediana de edad de 76 años e IMC de 27 Kg/m<sup>2</sup>. La prevalencia de HTA, DM, dislipemia y fibrilación auricular fue respectivamente: 71%, 32%, 52% y 32%. La etiología del AVC fue cardioembólico (31%), lacunar (19%), hemorrágico (13%) y aterotrombótico (12%). La prevalencia global de EHGNA fue del 43,5% (n = 175), más elevada en hombres que en mujeres (48% vs 37% p = 0,03). El 34% de los pacientes presentaban fibrosis significativa. A los 3 meses del ictus, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con EHGNA vs sin EHGNA en la mortalidad (8,6% vs 8,0%, p = 0,8) ni en la gravedad del AVC (ER0: 20% vs 17%, ER1: 19% vs 16%, ER2: 17% vs 18%, ER3: 25% vs 20%, ER4: 15% vs 14%, ER5: 1% vs 2% p = 0,9).

**Conclusiones:** En pacientes con un primer episodio de AVC la prevalencia de EHGNA es muy elevada, afectando prácticamente a la mitad de los hombres y a 4 de cada 10 mujeres. Un tercio de los pacientes tienen riesgo de fibrosis significativa. La presencia de EHGNA no parece condicionar un peor pronóstico a los 3 meses del ictus.

## 99. CARACTERIZACIÓN DE UN MODELO ANIMAL DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

A. Gil-Gómez<sup>1</sup>, Á. Rojas<sup>1</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1</sup>, M.J. Robles-Frías<sup>2</sup>, J. Ampuero<sup>1,3</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, CIBERehd, Sevilla. <sup>2</sup>UGC de Anatomía Patológica; <sup>3</sup>UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Objetivos:** Los modelos animales de EHGNA descritos hasta el momento no reflejan todas las características clínicas e histopatológicas de la enfermedad, existiendo controversia tanto en el desarrollo de fibrosis avanzada como en la presencia de degeneración hepatocitaria. El objetivo de este estudio fue desarrollar un modelo murino que recapitule todos los eventos de la enfermedad en humanos.

**Métodos:** 52 ratones machos C57BL/6J se alimentaron con dieta rica en grasas saturadas y colesterol (HFHCC) (40% Kcal grasas, 1% colesterol y 42g/L glucosa/fructosa en la bebida) (n = 40) o dieta control (n = 12), siendo sacrificados a 13, 26, 39 y 52 semanas. Se analizaron parámetros anatómicos, morfológicos, histológicos, bioquímicos, metabólicos, transcriptómicos y epigenéticos.

**Resultados:** La dieta HFHCC produjo un incremento en el peso y el IMC. Macroscópicamente se observó hepatomegalia, coloración amarillenta, friabilidad y aspecto graso. Histológicamente, este-

rosis macro y microvesicular difusa (> 90%) acompañada de una desestructuración de la arquitectura lobulillar, focos de inflamación lobulillar, portal y periductal, signos de degeneración hepatocitaria en forma de balonización y fibrosis moderada. Tras 52 semanas se detectaron, además, focos de alteraciones celulares (eosinófilas, células claras) en > 40% animales y nódulos > 3 mm en > 20%, que se clasificaron en adenomas y hepatocarcinoma bien diferenciado Gpc3+. Se observó además un aumento progresivo de los parámetros del perfil hepático, lipídico y glucídico, indicando la presencia de trastornos metabólicos como la dislipidemia y la resistencia a la insulina. A nivel transcriptómico, el análisis de enriquecimiento permitió detectar cambios en rutas compatibles con las descritas en la EHGNA humana, con diferencias progresivas en Afp, Tnfa, Tgfb o Col1a1. En estadios tempranos se observaron cambios en rutas relacionadas con el metabolismo de lípidos, proliferación y señalización inflamatoria. Sin embargo, en estadios avanzados se vio un incremento en estrés oxidativo, sistema inmune innato y senescencia. Además, a 52 semanas, se detectó un incremento en la expresión de factores relacionados con la pluripotencia como Sox2, Nanog y Klf4. A nivel epigenético se encontraron diferencias en la expresión de miRNAs consistentes con estudios recientes en humanos (entre ellas un descenso progresivo de miR-122 y aumento de miR-34a).

**Conclusiones:** El modelo animal descrito engloba las principales características clínicas e histológicas que definen la enfermedad en el humano: i) obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina y alteraciones en el perfil hepático; ii) esteatosis micro-macrovesicular, inflamación y degeneración balonizante; iii) curso de la enfermedad: especialmente progresión lenta a hepatocarcinoma y fibrosis. Este modelo cubre las necesidades en el campo de la investigación traslacional y permitirá la realización de futuros estudios preclínicos.

## 100. REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN UN MODELO ANIMAL DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

A. Gil-Gómez<sup>1</sup>, Á. Rojas<sup>1</sup>, R. Gallego-Durán<sup>1</sup>, S. Gato<sup>1</sup>, D. Maya<sup>1</sup>, F. Morón<sup>2</sup>, J. Ampuero<sup>1,3</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, CIBERehd, Sevilla. <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, CIBERehd, Sevilla. <sup>3</sup>UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Objetivos:** Conocer la expresión génica (ARNm) y epigenética (miRNAs), así como su interacción entre miRNAs y ARNm en un modelo de ratón de esteatohepatitis no alcohólica.

**Métodos:** Ocho ratones machos C57BL/6J se alimentaron con dieta rica en grasas saturadas y colesterol (HFHCC) (40% Kcal grasas, 1% colesterol y 42 g/L glucosa/fructosa en la bebida) (n = 8) y 4 animales con dieta control durante 52 semanas. Se analizaron los niveles de expresión de ARNm y miRNA en tejido hepático usando arrays ClariomS y miRNA 4.0 (ThermoFisher, EEUU) que interrogaron más de 22.000 transcritos y > 3.000 miRNAs (maduros y pre-miR). Los resultados fueron analizados usando el software TAC 4.0.

**Resultados:** A nivel transcriptómico, se detectaron 334 genes expresados diferencialmente (fold-change > 2, p < 1 × 10<sup>-6</sup>) en ratones con esteatohepatitis frente a controles. El análisis de enriquecimiento permitió detectar cambios en rutas biológicas descritas en la esteatohepatitis no alcohólica como son la señalización inflamatoria (Cxcl9, Tnfa, Fgf2...), el sistema inmune innato (Tlrs, Jak2, Trim6...), apoptosis (Bcl2), el estrés oxidativo (Sod1, Nrf2), el ciclo de la urea (Cps1, Arg1) o la senescencia (p21, Mmp12...) A

Tabla P-100

miRNA	fold-change	p-value	Gen	fold-change	p-value
mmu-miR-34a-5p	6,9	8,00E-13	Ankrd28	-2,59	7,38E-06
mmu-miR-342-3p	6,42	3,48E-10	Pckl	-4,06	1,00E-04
			Atl2	-2,48	3,15E-05
			Ctif	-2,14	1,61E-02
			Scamp1	-2,04	1,50E-03
			Usp45	-2,02	2,00E-04
mmu-miR-350-3p	3,78	2,35E-07	D230025D16Rik	-2,45	4,00E-04
			Larp1	-2,16	9,18E-06
			Ubxn2a	-2,02	2,27E-02
			Usp45	-2,02	2,00E-04
mmu-miR-150-5p	3,54	3,20E-06	Dixdc1	-2,8	4,56E-05
mmu-miR-501-3p	2,91	4,44E-09	Usp45	-2,02	2,00E-04
			Cps1	-2,11	7,09E-05

nivel epigenético, se detectaron 8 miRNAs aumentados al menos dos veces de manera significativa ( $p < 1 \times 10^{-6}$ ). A través del análisis de interacciones se confirmaron los efectos de los miRNAs sobre sus dianas (tabla).

**Conclusiones:** Los miRNAs sobreexpresados modulan la funcionalidad de numerosos genes al tiempo que varios miRNAs pueden modular la funcionalidad de un gen. El entramado genes-miRNAs avala el papel de miRNA 34a en la progresión de la enfermedad y la interacción entre miRNA-501-3p con el gen del ciclo de la urea CPS1 ahondando en la complejidad de la fisiopatología y la futuridad de la terapia epigenética enfocada a una sola diana

## 101. VALORACIÓN DEL ÍNDICE HEPAMET FIBROSIS SCORE (HFS) EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS C Y ESTEATOSIS HEPÁTICA MODERADA-GRAVE

C. Villar Lucas<sup>1</sup>, R. Quiñones Castro<sup>1</sup>, R. Pérez Fernández<sup>1</sup>, L. Alcoba Vega<sup>1</sup>, V.I. Cano López<sup>1</sup>, R. González Núñez<sup>1</sup>, E. Fernández Morán<sup>2</sup>, E. Gutiérrez Gutiérrez<sup>3</sup>, L. Vaquero Ayala<sup>1</sup>, B. Álvarez Cuenllas<sup>1</sup>, P. Linares Torres<sup>1</sup> y F. Jorquera Plaza<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos; <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León. <sup>4</sup>CIBEREHD.

**Introducción:** El Hepamet fibrosis score (HFS) es una excelente herramienta recientemente validada, que discrimina la presencia de fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), siendo superior a FIB4, APRI y NAFLD-FS. Sin embargo no se ha testado su posible utilidad en pacientes con EHGNA y hepatitis C.

**Objetivos:** Valorar la utilidad del HFS en pacientes con hepatitis C y EHGNA en relación a la estimación de fibrosis hepática por el fibroscan, antes y después del tratamiento antiviral. Material y métodos: De la cohorte de pacientes con hepatitis C de nuestro centro se seleccionaron aquellos con EHGNA (CAP basal > 250 dB/m), en los que se realizaron determinaciones antropométricas, analíticas y elastométricas antes y tras la respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS-12).

**Resultados:** se seleccionaron 82 pacientes con CAP basal > 250 dB/m: 71% varones, edad media  $54,4 \pm 13,6$ . El 27% con HTA, 23% diabetes mellitus (DM), 16% dislipemia (DL), 65% sobrepeso/obesidad, 61% con HOMA > 3. El 23% estaban infectados por genotipo 3. Fibrosis basal: rigidez hepática media (RHM) < 7 KPa (39%) y > 9,3 KPa (30%) FIB4 < 1,3 (25%) y > 2,67 (25%), APRI < 0,5 (33,8%) y > 1,5 (22%) y HFS < 0,12 (53,7%) y > 1,2 (20,3%). Tras obtener la RVS-12,

el IMC medio pasó de  $27,86 \pm 6,0$  a  $26,39$  y el HOMA medio de  $6,57 \pm 3,43$  ( $p < 0,05$ ). El índice aterogénico (Col/HDL) pasó de 3,46 a 3,76 y el riesgo coronario (LDL/HDL) de 1,82 a 2,28. El HFS de forma global pasó de 0,12 a 0,05 tras la RVS-12, mostrando descenso en todos los grupos de comorbilidad cardiovascular: HTA vs no HTA 0,18 vs 0,10 basal y 0,04 vs 0,05 en RVS-12; DM vs no DM: 0,18 vs 0,1 basal y 0,09 vs 0,04 en RVS-12 y DL vs no DL: 0,13 vs 0,12 basal y 0,049 vs 0,05 en RVS-12. El CAP aumentó tras la RVS-12 en pacientes con DM (293,3 vs 313) y DL (288 vs 293). Se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) para HFS; APRI y FIB4 (basal vs RVS-12) con referencia al fibroscan con excelentes resultados: HFS 0,89 vs 0,89; APRI 0,78 vs 0,82 y FIB4: 0,88 vs 0,81.

**Conclusiones:** en una cohorte seleccionada de pacientes con hepatitis C y esteatosis moderada-severa tratados con antivirales de acción directa, el HFS presenta una excelente correlación con el fibroscan y permite descartar con gran seguridad la presencia de fibrosis leve o avanzada, antes y después del tratamiento antiviral, siendo su comportamiento superior a los índices FIB4 y APRI.

## Enfermedades colestásicas

### 102. MEJORÍA HISTOLÓGICA DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA TRAS 3 AÑOS DE TRATAMIENTO CON ÁCIDO OBETICÓLICO (AOC): ANÁLISIS COMPLEMENTARIO DEL ENSAYO POISE

A. Parés<sup>1</sup>, C.L. Bowlus<sup>2</sup>, P.J. Pockros<sup>3</sup>, A.E. Kremer<sup>4</sup>, L.M. Forman<sup>5</sup>, J.P.H. Drenth<sup>6</sup>, S. Ryder<sup>7</sup>, L. Terracciano<sup>8</sup>, Y. Jin<sup>9</sup>, A. Liberman<sup>9</sup>, R. Pencek<sup>9</sup>, U. Illoeje<sup>9</sup>, L. MacConell<sup>9</sup> y P. Bedossa<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. <sup>2</sup>University of California Davis, Sacramento, EE. UU. <sup>3</sup>Scripps Clinic and Scripps Translational Science Institute, La Jolla, EE. UU. <sup>4</sup>Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Alemania. <sup>5</sup>University of Colorado, Aurora, EE. UU. <sup>6</sup>Radboud University Medical Center, Nijmegen, Países Bajos. <sup>7</sup>Queen's Medical Centre, Nottingham, Reino Unido. <sup>8</sup>University of Basel, Basel, Suiza. <sup>9</sup>Intercept Pharmaceuticals Inc., San Diego, EE. UU. <sup>10</sup>Physiology and Imaging, University Paris Diderot, París, Francia.

**Introducción:** La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune no común del hígado. El ácido ursodeoxicólico

(AUDC) es el tratamiento de primera línea de la CBP y retrasa la progresión histológica en los respondedores; sin embargo, hasta un 40% de los pacientes no responde adecuadamente y continúa con un alto riesgo de progresión. El ácido obeticólico (AOC), un potente agonista selectivo del receptor farnesoido X (FXR), está autorizado para el tratamiento de pacientes con CBP y respuesta inadecuada o intolerancia al AUDC. Estudios preclínicos y clínicos sugieren que la activación de FXR por el AOC tiene efectos antifibróticos. En este análisis se evaluó de forma adicional el efecto del tratamiento con AOC durante 3 años sobre la progresión histológica de la CBP en pacientes con una respuesta inadecuada al AUDC.

**Métodos:** Los pacientes incluidos en el ensayo POISE tenían la opción de participar en un subestudio histológico. Estos pacientes se sometieron a una biopsia antes ( $\leq 1$  año desde el período doble ciego basal) y otra después de aproximadamente 3 años de tratamiento con AOC. Los especímenes se enmascararon, aleatorizaron (incluido el orden del espécimen para cada biopsia emparejada) y analizaron de forma simultánea con un microscopio de cabezal doble por dos patólogos que desconocían los datos de las muestras. Se hizo una lectura consensuada de cada parámetro histológico. El estadio de la fibrosis considerado como el objetivo principal se categorizó mediante un sistema de 6 estadios (F0 = no fibrosis, F1 = fibrosis portal/periportal sin septos, F2 = fibrosis portal/periportal con septos, F3 = fibrosis septal, F4 = cirrosis incompleta, F5 = cirrosis). La estadificación de Nakanuma se evaluó como parámetros secundarios de la evaluación histológica.

**Resultados:** Se incluyeron 17 pacientes con biopsias emparejadas evaluables: edad media de 59 años, 94% mujeres, 100% tratados con AUDC, fibrosis precirrótica basal [F0-F3] (n = 14), cirrosis basal [F4-F5] (n = 3), ductopenia basal (n = 11). Después de 3 años de tratamiento con AOC, 12 (71%) pacientes mostraron una mejoría o ausencia de progresión del estadio de fibrosis y 5 (29%) empeoraron. La mayoría de los pacientes que mejoraron o cuyo estadio de la fibrosis no progresó también mostraron una mejoría de otros signos histológicos como ductopenia, reacción ductular, hepatitis de interfase y hepatitis lobulillar. Aplicando los criterios de estadificación de Nakanuma, los pacientes tuvieron una mejoría o ausencia de progresión en índices de fibrosis y de destrucción de conductos biliares en 12 (71%) y 13 (76%) casos, respectivamente, y 13 (76%) pacientes mejoraron o no mostraron progresión del estadiado de Nakanuma después del tratamiento con AOC.

**Conclusiones:** En este análisis de pacientes no respondedores al AUDC con alto riesgo de progresión histológica de la enfermedad, la mayoría de los pacientes mejoró o no tuvo aumento en fibrosis después de 3 años de tratamiento con AOC.

### 103. LOS NUEVOS ANTICUERPOS ANTIHEXOCINASA 1 (HK1) SE ASOCIAN A PEOR PRONÓSTICO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

A. Reig<sup>1</sup>, M. García<sup>2</sup>, Z. Shums<sup>3</sup>, S. Ruiz-Gaspà<sup>2</sup>, C. Bentow<sup>3</sup>, M. Mahler, M.A. Romera<sup>2</sup>, O. Viñas<sup>2</sup>, G.L. Norman<sup>3</sup> y A. Parés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, Barcelona. <sup>3</sup>NOVA Diagnostics, San Diego, EE. UU.

**Introducción y objetivos:** Recientemente los anticuerpos anti-hexokinasa 1 (HK1) y anti-Kelch-like 12 (KLP) se han descrito como marcadores serológicos de la colangitis biliar primaria (CBP). No hay información sobre la variación de estos anticuerpos a lo largo del tiempo ni la relación con el pronóstico de la enfermedad. El objetivo ha sido determinar la prevalencia de los anticuerpos anti-HK1, KLP, SP100 y gp210 a lo largo del tiempo y analizar su asociación con la presentación y pronóstico de la CBP.

**Métodos:** 254 pacientes (93,3% de mujeres, edad media  $50,7 \pm 12,3$  años) a quien se han determinado los anticuerpos AMA, anti-gp210, anti-SP100, anti-HK1 y anti-KLP. 169 pacientes fueron evaluarse dos y 48 tres veces ( $7,3 \pm 3,6$  años entre determinaciones). Se evaluó la presentación, y respuesta al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) y las descompensaciones, trasplante y muerte de causa hepática.

**Resultados:** Anti-HK1 se detectaron en 46,1%, anti-KLP en 22,8%, AMA en 93,7%, anti-SP100 en 26,4% y anti-GP210 en 21,3%. Los Anti-HK1 o anti-KLP fueron positivos en 57,1%, y 37,5% pacientes AMA negativos y 40% en seronegativos para los anticuerpos convencionales (AMA, gp210 y SP100). El 13,3% de los HK1 y 5,5% de los KLP, cambiaron en el curso de la CBP, mayoritariamente pasando a ser positivos. No se detectaron diferencias en la presentación según los anticuerpos HK1 y KLP. Tampoco se objetivaron diferencias en la respuesta al AUDC por los diferentes criterios (Barcelona, Paris I, Paris II y Rotterdam) baremos Global PBC y UK- PBC. 24 pacientes se descompensaron y 34 murieron o fueron trasplantados durante el seguimiento. El tiempo hasta descompensación y hasta mortalidad de causa hepática o trasplante fue inferior en pacientes anti-HK1 ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,039$ ) y anti-SP100 positivos ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$ ). No se evidenciaron diferencias en relación a la positividad de los anticuerpos anti-KLP, anti-gp210, ni AMA.

**Conclusiones:** Los anticuerpos anti-HK1 o KLP están presentes en el 40% de los pacientes con CBP seronegativos para los anticuerpos específicos convencionales y pueden ser marcadores de la enfermedad. La variación de estos nuevos anticuerpos es escasa y los anticuerpos anti-HK1 se relacionan con peor pronóstico.

### 104. INCIDENCIA DE NEOPLASIAS HEPATOBILIARES Y NO HEPATOBILIARES EN PACIENTES CON COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA DEL SUR DE EUROPA: ESTUDIO COMPARATIVO EN 2 CENTROS EUROPEOS

L. Llovet<sup>1</sup>, F. Simionato<sup>2</sup>, N. Cazzagon<sup>2</sup>, P. Furlan<sup>3</sup>, V. Baldo<sup>3</sup>, P. Angelì<sup>4</sup>, A. Floreani<sup>2</sup> y A. Parés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Cirugía, Oncología y Gastroenterología, Universidad de Padua, Italia. <sup>3</sup>Unidad de Higiene y Salud Pública, Departamento de Ciencias Cardíacas, Torácicas y Vasculares, Universidad de Padua, Italia. <sup>4</sup>Departamento de Medicina-DIMED, Universidad de Padua, Italia.

**Introducción:** La colangitis esclerosante primaria (CEP) es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas hepato-biliares (HPB), es decir, colangiocarcinoma, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma hepatocelular y neoplasias malignas no hepato-biliares (sin HPB), como cáncer colorrectal [CRC] en pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) concomitante.

**Objetivos:** Evaluar el riesgo de tumores malignos HPB y no HPB en dos poblaciones de pacientes con CEP comparando la incidencia de tumores malignos en dos cohortes de CEP del sur de Europa y en la población general de las mismas áreas geográficas.

**Métodos:** El estudio se realizó en dos series de pacientes con CEP de dos centros europeos: Barcelona (España) y Padua (Italia). La incidencia de cáncer se comparó con la tasa de incidencia estandarizada (SIR) calculada mediante el Registro de tumores de Veneto (Italia) y el Registro de cáncer de Tarragona (España).

**Resultados:** Se incluyeron 165 pacientes (58% de ellos varones), 106 de Padua y 59 de Barcelona, con una mediana de edad en el diagnóstico de 31 [23-43] y 40 [30-48] años, y una mediana de seguimiento de 8,5 [3,8-15,5] y 9,61 [5,9-15,4] años. La asociación con EII se observó en el 54% y el 63% de los casos, respectivamente.

Durante el seguimiento, 22 pacientes (13%) desarrollaron tumores malignos, 7 de los cuales (4%) desarrollaron tumores HPB y 15 (9%) tumores no HPB. La prevalencia general de tumores malignos no fue significativamente diferente en Padua y Barcelona (11 vs 17%,  $p = ns$ ). La incidencia general de cáncer en la cohorte de Padua aumentó en comparación con la población general (SIR = 1,91 [IC95% = 1,03-3,24]), dato que no se observó en la cohorte de Barcelona (SIR = 1,41 [IC95% 0,72-2,51]). Se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas HPB en ambas cohortes (SIR = 23,37 [IC95% 7,42-56,36] en Padua y 14,3 [IC95% 3,64-38,92] en Barcelona), debido a una mayor incidencia de neoplasias biliares (SIR = 67,58 [IC95% 11,33-223,2] en Padua y 34,44 [IC95% 5,77-113,7] en Barcelona. Entre las neoplasias malignas no HPB, se observó un aumento en la incidencia de CCR en Padua (SIR = 5,78 [IC95% 1,47-15,73]), del cáncer del intestino delgado en Barcelona (SIRs = 60,43 [IC95% 3,01-297,1] y del cáncer cervical en ambas cohortes (SIRs = 19,84 [IC95% 0,99-97,86] y 22,66 [IC95% 1,14-111,8], respectivamente).

**Conclusiones:** Los pacientes con CEP del sur de Europa tienen un mayor riesgo tanto de neoplasias hepatobiliarias como de tumores malignos intestinales, aunque este riesgo es menor con respecto a los datos publicados anteriormente. Los pacientes tenían un mayor riesgo de cáncer cervical en comparación con la población general de las mismas áreas geográficas.

## 105. UTILIDAD DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA BIOQUÍMICA AL ÁCIDO URSODEOXICÓLICO A LOS 3 MESES DEL INICIO DE TRATAMIENTO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

L. Llovet, A. Reig, O. Ortiz, M.C. Londoño y A. Parés

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

**Introducción:** La respuesta al tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC) en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) se evalúa con distintos criterios bioquímicos, que han sido validados en los últimos años, y que permiten identificar los pacientes que se beneficiarían de la adición de otros fármacos al tratamiento. No obstante, estos criterios se han estudiado a los 12 y 24 meses del tratamiento, por lo que sería de interés saber su utilidad de manera más precoz. El objetivo del estudio es evaluar la sensibilidad y especificidad de los criterios de respuesta a AUDC a los tres meses del tratamiento.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico donde se evalúan los criterios de Barcelona, Paris I, Toronto y Paris II a los tres meses en pacientes con CBP que recibieron tratamiento con AUDC en monoterapia durante al menos un año y su comparación con los validados a los doce meses, excepto Toronto a los 24 meses.

**Resultados:** Se incluyeron 95 pacientes con CBP (edad de 53 (44-65) años) y fosfatasa alcalina (FA) 1,45 (1,1-2,9) veces el límite superior de la normalidad (LSN). Al año, la respuesta a AUDC fue: Paris I 74,5%, Barcelona y Paris II 57,9% y Toronto 78,6%. A los tres meses, la sensibilidad (S) y especificidad (E) de los distintos criterios fueron: Barcelona 72,7% S y 82,5% E, Paris I 88,6% S y 83,3% E, Toronto 100% S y 64,7% E, Paris II 80% S y 87,5% E. Al excluir los pacientes con FA < 1,5 LSN, la especificidad aumentó por encima del 80% en todos los criterios a los tres meses, pero con una disminución de la sensibilidad por debajo de 70%, excepto en Paris I con S 77,5%. Los pacientes no respondedores a los 3 meses que a los 12 sí que lo fueron presentaban con mayor frecuencia estadio histológico I (100% vs 50%,  $p = 0,01$ ) y bilirrubina inferior (0,75 [0,6-0,9] vs 1,2 [0,8-1,3] mg/dL,  $p = 0,04$ ), más frecuentemente < 1 mg/dL

(87,5% vs 40%,  $p = 0,02$ ), sin otras diferencias clínicas, analíticas o histológicas.

**Conclusiones:** Los criterios de respuesta bioquímica aplicados a los 3 meses tienen una buena especificidad y sensibilidad. Los pacientes con una enfermedad muy inicial que no responden a los tres meses requieren una evaluación al año.

## 106. PACIENTES PERDIDOS EN EL SISTEMA: IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA NO DIAGNOSTICADA

J. Yebra Carmona<sup>1</sup>, P. Nozal Aranda<sup>2</sup>, C. Suárez Cabredo<sup>1</sup>, I. Spigarelli de Rábago<sup>1</sup>, M. Hernández Pérez<sup>1</sup>, P. Castillo Grau<sup>1</sup>, M. Romero Portales<sup>1</sup>, A. García Sánchez<sup>1</sup>, J. García-Samaniego<sup>1,3</sup>, J.C. Erdozain Sosa<sup>1</sup>, C. Suárez Ferrer<sup>1</sup> y A. Olveira Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Digestivo; <sup>2</sup>Inmunología, Hospital La Paz, Madrid.

<sup>3</sup>CIBERhed.

**Introducción:** Existe un renovado interés en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP). En otras enfermedades hepáticas (p.ej., VHC) se ha demostrado la existencia de pacientes inadecuadamente detectados (pacientes perdidos en el sistema: PPS).

**Métodos:** Análisis de bases de datos de nuestro centro (Laboratorio, Informes, episodios) y de la Comunidad (At.1<sup>a</sup>, Especializada, otros centros). CBP si AMA  $\geq 1:80$ , FAlc elevada y ausencia de otra enfermedad hepática. Clasificación: CBP basal-detectada (diagnóstico y tratamiento desde el inicio); CBP basal-PPS (ausencia de informe diagnóstico de CBP, de seguimiento en Digestivo/ Med. Interna y/o de tratamiento con sales biliares); desarrollo CBP-detectada (elevación FAlc basalmente normal, con detección y tratamiento); desarrollo CBP-PPS (elevación FAlc basalmente normal, sin detección ni tratamiento).

**Resultados:** 427 pacientes AMA  $\geq 1:80$  entre Enero/10-Junio/18 (89% mujeres, 56 años). 231 CBP (tabla). 28/231 (12,3%) fueron PPS. Tasa desarrollo CBP en pacientes con FAlc basal normal tras seguimiento  $2,75 \pm 2,8$  años: 5,8% (12/208; IC95%: 3,3-9,8). De los 28 PPS se contactó con 8: 71,5 años, mujeres 88%, purito 25%, astenia 13%, enfermedades inmunes 63%, FAlc 143,5 UI/L (116-190), Bil T 0,56 mg/dL, elastometría 7,4 kPa (6,3-22,7; > 9,5 kPa: 25%). Se ha confirmado la CBP en todos ellos, iniciando tratamiento. 20 restantes: 8 fallecidos por hepatopatía (28,6% de los PPS, 3,5% del total de CBP), 2 fallecidos por otras causas, 3 rechazan atención, 7 otros.

### Diagnósticos de colangitis biliar primaria

	N	%	Digestivo	Med Int	Reuma	Otros
CBP basal detectada	193	83,5	134	28	7	24
CBP basal-PPS	26	11,3	10	7	4	5
Desarrollo CBP detectada	10	4,2	3	1	2	4
Desarrollo CBP-PPS	2	1	0	0	1	1
Total CBP	231	100	147	36	14	34

$p = 0,000$  para menor proporción de PPS en Digestivo respecto a resto de servicios.

**Conclusiones:** Hasta un 12% de pacientes con resultados diagnósticos definitivos de CBP no son detectados, lo que impide su monitorización y tratamiento. Un 3,5% de las pacientes con CBP

fallecieron por enfermedad hepática sin diagnóstico de su enfermedad. Es necesario un esfuerzo de identificación de estos pacientes perdidos en el sistema, sobre todo en otras especialidades. El uso de las bases de datos hospitalarias es una herramienta adecuada en este sentido.

## 107. PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE SUJETOS CON ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES (AMA) DE TIPO M2 EN LA POBLACIÓN GENERAL

P. Irurzubieta Coz<sup>1</sup>, E. Llop<sup>2</sup>, M.T. Arias Loste<sup>1</sup>, E. Vergara<sup>3</sup>, J. Irure<sup>3</sup>, S. Guiral<sup>3</sup>, A. García Blanco<sup>1</sup>, E. Fábrega<sup>1</sup>, M.Á. Serra<sup>4</sup>, M. López Hoyos<sup>3</sup>, J.L. Calleja<sup>2</sup> y J. Crespo García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, CIBERehd, Santander. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. <sup>3</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Valencia.

**Introducción:** La prevalencia de la colangitis biliar primaria (CBP) es difícil de establecer, estimándose en Europa prevalencias que varían de 1,91 a 40,2 casos/100.000 habitantes. Dicha prevalencia ha aumentado con el tiempo y es probable que esté infraestimada. Los anticuerpos antimitocondriales (AMAs) de tipo M2 se consideran altamente específicos de CBP en sujetos con aumento de fosfatasa alcalina (FA), pero ocasionalmente se detectan en sujetos sanos o en pacientes con otras enfermedades desconociéndose su significado clínico y pronóstico.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de AMA-M2 en población general española, correlacionar su presencia con datos clínicos, analíticos y elastográficos, y evaluar prospectivamente la evolución de los pacientes con AMA-M2 sin el diagnóstico establecido de CBP.

**Métodos:** Estudio anidado de la cohorte ETHON (EsTudio poblacional de enfermedades Hepáticas NaciONal), multicéntrico (Santander, Madrid, Valencia), epidemiológico, transversal de base poblacional efectuado entre 2015-2017. Los participantes fueron seleccionados de forma aleatoria estratificando por género, estatus socioeconómico, ámbito rural/urbano y edad siendo representativo de la población general. De todos los participantes se obtuvieron datos clínicos, se les extrajo muestras de sangre y suero, y se les realizó un FibroScan (FS). Para la determinación de AMA-M2 se utilizó la técnica de fluoroenzimoinmunoanálisis (FEIA). De los sujetos con AMA-M2 disponemos de datos de seguimiento de 1-3 años.

**Resultados:** De los 11.447 sujetos de la cohorte ETHON, hasta el momento se ha realizado la determinación de AMA-M2 en 5501, siendo positivo en 38 de ellos (0,69%). De estos 38, 4 sujetos (10,53%) ya tenían el diagnóstico de CBP y en 4 (10,53%) el diagnóstico se estableció con esta determinación, dando una prevalencia de CBP de 145,4 casos/100.000 habitantes. El 87,5% de estos pacientes son mujeres y la edad media era de 54 años. Todos ellos presentaban una enfermedad inicial con un FS < 8 kPa. Los restantes 30 sujetos (78,9%) presentaban una AST, ALT y FA normales que no permitía establecer el diagnóstico de CBP, y un FS < 8 kPa; su edad media era de 50 años. En el seguimiento hasta ahora de estos 30 sujetos, sólo uno (3,33%) desarrolló CBP tras objetivarse un aumento de FA.

**Conclusiones:** La mitad de los pacientes con CBP están sin diagnosticar por lo que la prevalencia determinada en estudios epidemiológicos previos está infraestimada. La mayoría de los sujetos con AMA-M2 no presentan un daño hepático sugestivo de CBP, sin poder determinar por ahora si se trata de un estadio precolestásico de la CBP ni el valor pronóstico de su presencia.

## Hepatitis víricas

### 108. UN TRATAMIENTO PROLONGADO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA EAG (-) CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS JUNTO CON UN NIVEL BAJO DE AGHBS SE ASOCIA A UNA RESPUESTA CD8 VHB ESPECÍFICA NO AGOTADA

J. Peña Asensio<sup>1</sup>, E. Sanz de Villalobos<sup>1</sup>, J. Miquel<sup>1</sup>, A. Madejón<sup>2</sup>, A. Olveira<sup>2</sup>, A. González-Praetorius<sup>1</sup>, A. Martínez de la Guerra<sup>1</sup>, J. García-Samaniego<sup>2</sup> y J.R. Larrubia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología Translacional, Hospital Universitario de Guadalajara. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid.

**Introducción y objetivos:** La respuesta CD8 VHB específica está agotada durante la hepatitis crónica B eAg negativo (HCBe(-)). El tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (AN) controla la replicación del VHB pero debe administrarse de forma indefinida. Sin embargo, la recuperación de una respuesta celular citotóxica VHB-específica no exhausta podría permitir la cura funcional y la suspensión del tratamiento. En este estudio, se comparó la respuesta CD8 VHB específica en pacientes con HCBe(-) tratados con AN en función de la duración del tratamiento y el nivel de HBsAg.

**Métodos:** Se reclutaron un total de 37 pacientes HLA-A2+ con HCBe(-): 25 casos tratados durante menos de 6,5 años (< 6,5a) y 12 pacientes durante más de ese tiempo (> 6,5a). Se determinaron los niveles séricos de antígeno HBs (HBsAg). Mediante citometría de flujo, se visualizaron las células CD8 de sangre periférica específicas contra el epítopo HBV-Core18-27, utilizando co-tinción con complejos pentaméricos, anti-CD3 y anti-CD8 (CD8+/Pent+). En las células CD8+/Pent+, se analizó: fenotipo PD-1/CD127; producción de interferón-gamma (IFNg); movilización de CD107a; capacidad de proliferación antígeno específica.

**Resultados:** El nivel de HBsAg se correlacionó de forma negativa con la duración del tratamiento ( $r = -0,333$ ;  $p = 0,044$ ) y fue mayor en el grupo < 6,5a (3,36log UI; Rango intercuartil (RIQ) 1,2) que en el > 6,5a (2,7log UI; RIQ 2,9), ( $p = 0,023$ ). La frecuencia de células CD8+/Pent+ sobre el total de células CD8 fue mayor en el grupo > 6,5a (0,9%; RIQ 0,08) que en el grupo < 6,5a (0,006%; RIQ 0,02) ( $p = 0,001$ ). En el grupo > 6,5a se detectaron células CD8+/Pent+ en el 100% de los casos mientras que esto solo ocurrió en el 20% del grupo < 6,5a ( $p = 0,001$ ). Además, en el grupo > 6,5a, el nivel de HBsAg se correlacionó de manera negativa con la frecuencia de células CD8+/Pent+ ( $r = -0,786$ ;  $p = 0,036$ ). La duración del tratamiento > 6,5a y el nivel HBsAg < 3,2log UI se correlacionó de manera positiva con la capacidad proliferativa de las células CD8+/Pent+ ( $r = 0,668$ ;  $p < 0,001$ ). La capacidad de degranulación de las células CD8+/Pent+ se correlacionó de manera positiva con la duración del tratamiento > 6,5a y un nivel HBsAg < 3,2log UI ( $r = 0,794$ ;  $p = 0,006$ ). Globalmente, el grupo > 6,5a presentó una expresión de CD107a mayor (277 intensidad media de fluorescencia (IMF); RIQ 278) que el grupo < 6,5a (IMF 166; RIQ 84), ( $p < 0,05$ ). La secreción de IFNg fue más alta en el grupo > 6,5a con HBsAg < 3,2log UI (111 IMF; RIQ 174) con respecto al resto de grupos (IMF 48; RIQ 52), ( $p < 0,05$ ). En ambos grupos del estudio las células CD8+/Pent+ expresaban un fenotipo PD-1/CD127 positivo.

**Conclusiones:** Un tratamiento con NUC superior a 6,5 años asociado a un nivel inferior a 3,2log UI de HBsAg se asocia a la presencia de una población CD8 VHB específica PD-1+/CD127+ con capacidades efectoras restauradas que podrían impactar en el desarrollo de una cura funcional.

## 109. AUSENCIA DE TRANSMISIÓN DE LA HEPATITIS E DURANTE UN BROTE DE HEPATITIS A EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES

S. Rodríguez Tajes, E. Perpiñán, P. González, T. Leonel, S. Lens, Z. Mariño, A. Pocurull, M. García, S. Pérez-del-Pulgar, G. Koutsoudakis y X. Forns

Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** El virus de la hepatitis A (VHA) se transmite por vía fecal-oral, ya sea por alimentos o agua contaminada o bien por contacto personal o sexual. El virus de la hepatitis E (VHE) comparte la ruta de transmisión de la hepatitis A dado que se elimina en las heces, aunque en Europa, donde el GT3 es endémico, se transmite principalmente como una zoonosis. En el grupo de hombres que tienen sexo con hombre (HSH) algunos individuos tienen un riesgo aumentado de infectarse por VHA debido a conductas sexuales de riesgo, principalmente sexo oro-genital sin protección. El objetivo de este estudio es investigar la presencia de VHE durante un brote de hepatitis aguda A (HAA) que afectó principalmente a HSH en Barcelona.

**Métodos:** Se han analizado prospectivamente todos los casos de HAA diagnosticados en nuestro centro entre enero de 2017 y julio de 2018. Se recogieron los datos demográficos, los factores de riesgo y la orientación sexual. Se recogieron muestras de sueros en el momento de la HAA y se usaron para determinar las serologías de la VHE, IgG e IgM (Reconwell-Mikrogen GmBH), con una sensibilidad y especificidad superior al 98% en ambos casos, y el VHE-ARN mediante RT-PCR.

**Resultados:** Se diagnosticaron 102 pacientes con HAA. Sesenta y nueve (68%) reportaron ser HSH, 75% de los cuales mantuvieron conductas sexuales de riesgo y el 46% había tenido una enfermedad de transmisión sexual previamente. Se recogieron muestras de suero de 85 (83%) de los pacientes. Seis (7%) de los pacientes eran positivos para VHE-IgG, sin diferencias entre los HSH (7%) y los no HSH (8%), 2 muestras fueron positivas para IgM (uno HSH). No obstante, el VHE-ARN fue negativo en todas las muestras. Cabe destacar que en un 38% de los pacientes durante la HAA se obtuvieron resultados positivos para IgM directas contra ciertos virus (Ebstein-Barr, parvovirus B19, citomegalovirus o herpes 6); además el 86% tenía una aumento anormal de inmunoglobulinas (mediana 23,4%), particularmente de predominio IgM y el 82% tenían autoanticuerpos positivos.

**Conclusiones:** La prevalencia de VHE-IgG en la cohorte de estudio fue similar a la reportada en la población de nuestra área. No hubo diferencia en la seroprevalencia de VHE entre HSH y no HSH. Todas las muestras resultaron negativas para VHE-ARN. Estos resultados sugieren que, a pesar de la eliminación del VHE en las heces, el GT3 no parece transmitirse por contacto sexual de riesgo. Por otro lado, la positividad de IgM-VHE se puede explicar por un aumento inespecífico de inmunoglobulinas tipo IgM durante la HAA.

## 110. RAZONES DE NO ADHERENCIA A UN PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) MEDIANTE TEST DE SANGRE DE GOTAS SECA (TGSS) EN CENTROS DE ATENCIÓN A LA DROGODEPENDENCIA (CAD)

M. Hernández-Guerra<sup>1</sup>, S. García Gil<sup>2</sup>, D.E. Morales Arráez<sup>1</sup>, L.G. Santiago Gutiérrez<sup>3</sup>, R. Ramos Díaz<sup>2</sup>, M.J. Medina Alonso<sup>4</sup>, P. Yanes Sánchez<sup>2</sup>, A. Rodríguez Pérez<sup>3</sup>, E. Cuisido Baluja<sup>4</sup>, Z. Ramos Marrero<sup>3</sup>, V. Pérez Pérez<sup>4</sup>, E. Molina Carballo<sup>5</sup>, F. Díaz-Flores<sup>6</sup>, A. de Vera<sup>6</sup>, J. Nazco<sup>2</sup>, E. Quintero<sup>1</sup> y F. Gutiérrez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia; <sup>3</sup>Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. <sup>3</sup>Unidad de

Atención a las Drogodependencias San Miguel, Santa Cruz de Tenerife. <sup>4</sup>Unidad de Atención a las Drogodependencias ANTAD, Santa Cruz de Tenerife. <sup>5</sup>Unidad de Atención a las Drogodependencias Proyecto Hombre, Santa Cruz de Tenerife.

**Introducción:** Los usuarios atendidos en los CAD han sido un colectivo difícil de diagnosticar y tratar por lo que se han propuesto estrategias de abordaje diagnóstico eficaces, pero más accesibles como el TGSS dactilar. Sin embargo, y a pesar de que esta estrategia ha demostrado ser útil, existen perdidas a lo largo del proceso sin que se conozca exactamente de qué factores dependen. Además, la adherencia al tratamiento en práctica clínica real ha sido poco evaluada.

**Métodos:** Dentro de un programa de cribado de VHC en CAD mediante TGSS para anti-VHC, se evaluó en los sujetos con VHC positivo las características epidemiológicas, sociales, antecedentes médicos; y en entrevista personal con cuestionario aspectos sobre situación personal, económica, conocimiento del VHC y su tratamiento. Los sujetos fueron agrupados según no acudieran a la cita con especialista (grupo I), acudieron sin completar proceso (grupo II) y completaran proceso (grupo III). La adherencia al tratamiento se evaluó mediante registro de dispensación (adherente: > 90%) y se comparó con una cohorte de pacientes que acudió a consulta fuera del programa de cribado en CAD.

**Resultados:** De un total de 512 sujetos decidieron participar 477. El 53% (237/444 test válidos) fueron positivos. Después de excluir los que tenían un test VHC reciente negativo/RNA indetectable o ya en seguimiento, 178 fueron citados a consulta del especialista. Después de seguimiento (mediana 16,2, 6,5-19,2 meses) se comparó el grupo I (n = 44), grupo II (n = 25) y grupo III (n = 109) sin que fueran distintos en cuanto a edad, sexo, nivel de educación, hábitat o actividad laboral. Sin embargo, la determinación de VHC previa (65,9%, 68% and 78,9%; p = 0,001), conocimiento personal previo de la infección por VHC (56,8%, 68%, 87,2%; p = 0,009) y asistencia a consulta previa con el especialista (31,8%, 20%, 47,7%; p = 0,046) fue mayor en el grupo III. Además, acudieron a la consulta más frecuentemente en la primera cita (p = 0,025), en menos tiempo (p = 0,001) y la evaluación subjetiva indicó una mayor conciencia de enfermedad y sus consecuencias, beneficios del tratamiento y menos problemas económicos. De los 68 pacientes que completaron el seguimiento e iniciaron tratamiento, se objetivó una adherencia media de 93,5 ± 14,5% (controles, n = 135, 98,5 ± 6,2%; p = 0,006), y 87% alcanzó > 90% de adherencia (controles, 97,7%; p = 0,01). En el análisis de regresión, la adherencia dependió de que fueran del CAD (HR 3,69, p = 0,017) y no en función del número de comprimidos o la duración del tratamiento.

**Conclusiones:** Nuestros resultados de práctica clínica real muestran una elevada participación, inicio de terapia y adherencia. Sin embargo, un tercio de los sujetos no completaron el seguimiento en relación con la falta de conciencia de enfermedad e información sobre tratamientos actuales. Se precisa de campañas informativas dirigidas a los usuarios de los CAD que reduzcan las pérdidas de seguimiento en un programa de cribado de VHC con TGS.

## 111. EL DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN UN SOLO PASO ES UNA ESTRATEGIA COSTE-EFECTIVA

F. García<sup>1,2</sup>, R. Domínguez-Hernández<sup>3</sup>, J.C. Alados<sup>4</sup>, M. Casado<sup>5</sup>, J. Macías<sup>6</sup>, F. Téllez<sup>7</sup>, J.M. Pascasio<sup>8</sup> y M.Á. Casado<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Ibs. Granada. <sup>3</sup>Pharmacoeconomics and Outcomes Research Iberia, Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz. <sup>5</sup>Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.

<sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz. <sup>8</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBIS, CIBERehd, Sevilla.

**Introducción:** Aumentar las tasas de diagnóstico es clave para avanzar en la eliminación del virus de la hepatitis C (VHC). Los circuitos habituales de diagnóstico son complejos y algunos pacientes no son remitidos al especialista para su evaluación y tratamiento. Un diagnóstico de infección activa en la misma muestra de suero, simplificaría el proceso y establecería un acceso rápido de los pacientes al tratamiento. El objetivo del análisis fue estimar el impacto sanitario y económico del diagnóstico de la infección crónica en un solo paso (D1P) comparado con el diagnóstico tradicional (DTRA) en Andalucía.

**Métodos:** Se realizó un árbol de decisión para estimar la derivación de los pacientes infectados con VHC, las pérdidas de seguimiento y el acceso al tratamiento, además de los costes asociados al diagnóstico de la infección, para ambos procesos de diagnóstico. La población sin determinación previa de anticuerpos para el VHC (anti-VHC) estimada para solicitar la serología fue de 269.526. El circuito asistencial para el diagnóstico se basó en la primera visita al especialista (67% atención primaria; 33% atención hospitalaria), anticuerpos para el VHC (anti-VHC), carga viral, genotipo y visitas sucesivas para valoración de la enfermedad y tratamiento. La distribución de pacientes para cada circuito fue obtenida de un panel de expertos. Los costes unitarios (€, 2018) de los recursos sanitarios se obtuvieron de bases de datos de hospitales de Andalucía, sin considerar el coste farmacológico.

**Resultados:** Del total de la población estimada, 2.830 tendrían anti-VHC+ y 1.876 con carga viral positiva. De los pacientes virémicos, 1.389 serían derivados al especialista en el D1P y 1.063 en el DTRA, siendo tratados 1.320 y 1.009, respectivamente. Con el D1P ningún paciente con carga viral negativa sería remitido al especialista frente a los 540 con el DTRA. Comparado al D1P, con el DTRA un 63% más de pacientes virémicos no serían derivados al especialista para su valoración y en un 30% se produciría una pérdida de seguimiento. Además, el D1P generaría un ahorro de costes de 184.928€ frente al DTRA (15.671.493€ vs 15.856.421€). Al comparar el D1P frente a DTRA, el ahorro por paciente con carga viral positiva derivado al especialista fue de 3.644€ (11.279€ vs 14.923€).

**Conclusiones:** El diagnóstico en un solo paso supondría un aumento de pacientes diagnosticados, aumentaría el acceso de los pacientes crónicos al tratamiento, y generaría un ahorro de costes, demostrando su eficiencia en el sistema sanitario en Andalucía.

## 112. RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO DIAGNÓSTICO EN UN SOLO PASO DE LA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN ANDALUCÍA

P. Casas<sup>1</sup>, A. de la Iglesia<sup>2</sup>, N. Montiel<sup>3</sup>, I. Viciano<sup>4</sup>, A. Domínguez<sup>5</sup>, C. Freyre-Carrillo<sup>6</sup>, V. Guillot<sup>7</sup>, M.C. Lozano<sup>8</sup>, J. Vargas<sup>9</sup>, M. Ramírez-Arcos<sup>10</sup>, A. Muñoz<sup>11</sup>, P. Cantudo<sup>12</sup>, F. Franco-Álvarez<sup>13</sup>, J.A. Reguera<sup>14</sup>, M.A. Romera<sup>15</sup>, T. Cabezas<sup>16</sup>, I. Guerrero<sup>17</sup>, Á. García-Navarrete<sup>18</sup>, M.J. Pérez-Santos<sup>19</sup>, F. García<sup>1</sup>, E. Clavijo<sup>4</sup>, C. Roldán<sup>7</sup>, A. Guzmán<sup>20</sup>, J. Salgado<sup>15</sup>, M. Palanca<sup>21</sup>, E. Torres<sup>22</sup>, J.C. Palomares<sup>9</sup>, M.C. Serrano<sup>10</sup>, C. Fernández<sup>17</sup>, B. Becerril<sup>23</sup>, P. Luzón<sup>24</sup>, M.Á. Galán<sup>24</sup>, W. Sánchez<sup>16</sup>, J.C. Alados<sup>22</sup> y F. García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Ibs, Granada. <sup>2</sup>Hospital Infanta Elena, Huelva. <sup>3</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

<sup>5</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. <sup>6</sup>Hospital Universitario Puerto Real. <sup>7</sup>Hospital Ciudad de Jaén. <sup>8</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>9</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

<sup>10</sup>Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos. <sup>11</sup>Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda. <sup>12</sup>Hospital San Agustín, Linares. <sup>13</sup>Hospital de Río Tinto. <sup>14</sup>Hospital de Baza. <sup>15</sup>Hospital Santa Ana, Motril.

<sup>16</sup>Hospital Torrecárdenas, Almería. <sup>17</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>18</sup>Hospital SAS La Línea de la Concepción.

<sup>19</sup>Hospital Serranía de Ronda, Ronda. <sup>20</sup>Hospital la Axarquía, Vélez Málaga. <sup>21</sup>Hospital Poniente, El Ejido. <sup>22</sup>Hospital Universitario

Jerez de la Frontera. <sup>23</sup>Hospital Punta de Europa, Algeciras.

<sup>24</sup>Hospital La Inmaculada, Huércal-Overa.

**Introducción y objetivos:** El diagnóstico de infección activa por VHC (diagnóstico en un solo paso-Dx1P) es fundamental para un adecuado “linkage to care”. Presentamos la metodología que hemos seguido y los resultados de la implementación del diagnóstico en un paso en nuestra comunidad autónoma.

**Métodos:** Estudio ambispectivo, observacional, en el ámbito de los Servicios de Microbiología del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). En la primera fase se han identificado los pacientes que no han regresado a Atención Hospitalaria para ser evaluados para tratamiento frente al VHC en el año 2016. Antes de implementar el diagnóstico en un paso en 2017, se realizó una encuesta a los centros del SSPA para conocer las posibles barreras. En octubre de 2017 se implementa el Dx1P, alertando al médico peticionario de la importancia de la derivación a Atención Especializada de los pacientes virémicos.

**Resultados:** Las principales barreras para la implementación del Dx1P fueron: la falta de recursos (humanos y presupuestarios), la falta de consenso con hepatología y/o enfermedades infecciosas, y la diferente responsabilidad entre servicios de laboratorio para la determinación de los diferentes marcadores. En la fase retrospectiva hemos incluido un total de 1.053 pacientes, que provenían de Atención Primaria (54%), Atención Hospitalaria (17%), prisión o centros especiales (19%); el 55% visitaron a un especialista para valoración de tratamiento, en una mediana de 70 días (IQR = 31-128) desde el diagnóstico. En la fase prospectiva, en la que se ha implementado el Dx1P, hasta la fecha hemos incluido un total de 623 pacientes y disponemos de una mediana de seguimiento de 286 días; de ellos, el 83% visitaron a un especialista, en una mediana de tiempo de 52 días (IQR = 28-86). En las prisiones, centros de drogodependencia y otros centros el porcentaje de derivación a especializada no ha mejorado.

**Conclusiones:** Aproximadamente la mitad de los nuevos diagnósticos de VHC de Andalucía no fueron derivados a atención hospitalaria para ser evaluados para tratamiento en el año 2016. La implementación del Dx1P ha tenido un efecto favorable para aumentar la derivación de los pacientes virémicos al especialista. En las prisiones, centros de drogodependencia y otros centros son necesarias estrategias adicionales al diagnóstico en un paso. Con la puesta en marcha de nuestro estudio hemos colaborado a superar las barreras administrativas facilitando la implementación del Dx1P en Andalucía.

## 113. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CIRRÓTICOS

A. Mancebo Martínez<sup>1</sup>, J.M. Moreno Planas<sup>1</sup>, J.J. Sánchez Ruano<sup>2</sup>, J.R. Larrubia Marfil<sup>3</sup>, R. Patón Arenas<sup>4</sup>, J. Morillas Ariño<sup>5</sup>, M. Garrido Martínez<sup>1</sup>, P. Martínez Rodenas<sup>6</sup>, T. Artaza Varasa<sup>2</sup>, M. Calderón<sup>7</sup>, A. Lucendo Villarín<sup>8</sup>, M. Solera<sup>9</sup>, S. Aoufi<sup>10</sup>, P. Gancedo Bringas<sup>11</sup>, E. Martínez Alfaro<sup>12</sup>, J.C. Fernández de Cañete Camacho<sup>1</sup>, A. Paris García<sup>1</sup>, C. Oliva Garrido<sup>1</sup>, G. Rodríguez Toboso<sup>1</sup>, N. Pedrero Lepartementier<sup>1</sup> y R. Pérez Flores<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>12</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Toledo. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara.

<sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Ciudad Real. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Cuenca. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Almansa. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Hellín. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Tomelloso. <sup>9</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Villarrobledo. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Alcázar

de San Juan. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Puertollano.

**Introducción:** La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye tras el alcohol, la segunda causa de cirrosis en España. La presencia de cirrosis podría interferir en la efectividad del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD).

**Objetivos:** Analizar la respuesta al tratamiento con AAD en pacientes cirróticos y compararla con pacientes no cirróticos.

**Métodos:** Estudio analítico retrospectivo observacional de participación voluntaria realizado en 11 hospitales de Castilla La Mancha en el que se incluyeron pacientes tratados con AAD. El análisis de datos fue realizado con SPSS.

**Resultados:** Comenzando en 2014 se han incluido en el estudio 1.543 pacientes. 939 varones (60,9%). Edad media 56 años (mediana: 55; rango: 13-86 años). Genotipo más frecuente 1b en 859 pacientes (55,7%), 1a 356 (23,1%), genotipo 3 153 (9,9%) y 4 103 pacientes (6,7%). Cirróticos 595 pacientes (38,6%) de los cuales 99 (6,4%) habían presentado o presentaban descompensación. Entre los pacientes cirróticos en los que se conocía el estadio Child-Pugh, 463 eran Child A, 36 Child B y 3 Child C. El valor medio MELD en cirróticos fue 8,66 (mediana: 8; rango 6-26). Valor medio elastografía en cirróticos 23,36 (mediana: 18,5; rango 5,3-75). La carga viral basal media fue de 2.052.013 UI/ml (log 5,9; rango log 1,93-7,47). Analizando aquellos pacientes en los que han transcurrido al menos 12 semanas desde la finalización del tratamiento, 1.356 pacientes (95,4%) alcanzaron la respuesta viral sostenida a las 12 semanas del tratamiento (RVS 12). En pacientes cirróticos la RVS fue 93,2% (527/565) frente 96,9% (828/854) en no cirróticos ( $p = 0,001$ ). La RVS en cirróticos descompensados fue del 86,9% (80/92) y en cirróticos compensados 94,4% (443/469) ( $p = 0,009$ ). Los efectos secundarios motivaron la suspensión del tratamiento en 19 pacientes, de los cuales 14 eran cirróticos y 5 no cirróticos ( $p = 0,003$ ). 21 de los pacientes han fallecido, de los cuales 20 (95%) eran cirróticos y uno no cirrótico (5%) ( $p < 0,001$ ). Hubo siete descompensaciones de la hepatopatía. Ningún paciente falleció por efectos con una relación clara con el tratamiento.

**Conclusiones:** La efectividad del tratamiento con AAD en nuestros pacientes cirróticos con hepatitis C fue discretamente inferior a la obtenida en pacientes no cirróticos. La efectividad es menor en pacientes cirróticos descompensados. La suspensión del tratamiento por efectos secundarios fue más frecuente en los pacientes cirróticos.

#### 114. COSTE-EFECTIVIDAD DEL TEST DE GOTAS DE SANGRE SECA (TGSS) EN EL CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

D. Nicolás-Pérez<sup>1</sup>, D.E. Morales Arráez<sup>1</sup>, I. Castilla-Rodríguez<sup>2</sup>, F. Gutiérrez<sup>3</sup>, F. Díaz Flores<sup>4</sup>, A. de Vera<sup>4</sup>, J. Nazco<sup>3</sup>, E. Quintero Carrión<sup>1</sup> y M. Hernández-Guerra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. <sup>2</sup>Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas. Universidad de La Laguna. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia; <sup>4</sup>Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

**Introducción:** La infección crónica por el VHC es frecuentemente asintomática hasta fases avanzadas y la mayoría de los sujetos infectados desconocen su estado serológico. El cribado con pruebas que sean sencillas, baratas y accesibles pueden posibilitar un diagnóstico temprano de la infección y la aplicación de un tratamiento altamente eficaz. Recientemente, se ha sugerido que el TGSS puede ser una prueba de cribado válida por su alta precisión diagnóstica, accesibilidad y aceptabilidad en la población diana a cribar. Sin embargo, se desconoce si el cribado con TGSS es coste- efectivo en nuestro medio.

**Métodos:** Se diseñó modelo de Markov que compara tres estrategias de cribado frente a una estrategia de no cribado en una población hipotética de 100.000 sujetos, según: 1) determinación de anticuerpos frente al VHC mediante serología por venopunción (AntiVHC), 2) TGSS por punción dactilar para determinación de anticuerpos (TGSS-AntiVHC) y 3) TGSS para determinación de RNA (TGSS-RNAVHC). La duración de cada ciclo de Markov se estableció en un año, con un horizonte temporal que abarcaba toda la vida del individuo. La valoración de los costes (directos) se realizó con datos del Sistema Nacional de Salud. Se tomó como unidad de efectividad los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se calculó la razón coste-efectividad incremental (RCEI) y se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. Para determinar si un resultado era coste-efectivo, se fijó una disposición a pagar de 25.000 euros/AVAC. Se estableció una participación basal al programa de cribado del 50%, una edad de cribado entre 20 y 75 años de edad, y diferentes prevalencias de infección por VHC.

**Resultados:** Para un coste medio del tratamiento antivírico de 8.252 euros, las tres estrategias de cribado fueron coste- efectivas con un RCEI de 3.016, 2.766 y 2.857 euros/AVAC para AntiVHC, TGSS-AntiVHC y TGSS-RNAVHC, respectivamente. TGSS-AntiVHC dominó a AntiVHC y TGSS-RNAVHC si el coste del tratamiento antivírico era inferior a 6.800 euros y dominó solamente a AntiVHC si el coste era inferior a 7.200 euros. La estrategia de no cribado fue favorecida en situaciones de prevalencia muy baja (< 0,27%) y en caso de lenta evolución de la fibrosis hepática (< 1% anual). La elección entre TGSS-AntiVHC y TGSS-RNAVHC como mejor estrategia dependía de la sensibilidad diagnóstica de ambos tests y de la adherencia. El número de fallecimientos por cirrosis/hepatocarcinoma/trasplante, fue diferente ( $p < 0,001$ ) para TGSS-AntiVHC (496/311/8), TGSS-RNAVHC (511/321/8), AntiVHC (535/336/9) y no cribado (930/580/14). Se observó un descenso de la mortalidad por hepatopatía respecto de no cribar del 46,5%, 45% y 42,2% para TGSS- AntiVHC, TGSS-RNAVHC y AntiVHC, respectivamente.

**Conclusiones:** El TGSS para la detección de anticuerpos y RNA frente al VHC es una prueba de cribado altamente coste-efectiva para la detección precoz de la infección por VHC, consiguiendo además una reducción de la mortalidad.

#### 115. CURACIÓN DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA: IMPACTO A LARGO PLAZO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

S. Goñi Esarte<sup>1</sup>, R. Juanbeltz<sup>2,3,4</sup>, I. Martínez-Baz<sup>2,3,4</sup>, A. Martínez Echeverría<sup>1,3</sup>, I. Elizalde Apesteguía<sup>1,3</sup>, J. Castilla Catalán<sup>2,3,4</sup>, R. San Miguel Elcano<sup>3,5</sup>, J.I. Herrero Santos<sup>3,6,7</sup> y J.M. Zozaya Urmeneta<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. <sup>3</sup>Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona. <sup>5</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). <sup>6</sup>Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

**Introducción y objetivos:** El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa (AAD) ha supuesto la obtención de elevadas tasas de respuesta viral sostenida, con una corta duración y escasa toxicidad. Sin embargo, el efecto de esta intervención sanitaria sobre la calidad de vida de los pacientes ha sido menos evaluado, y se desconoce el impacto a largo plazo sobre la misma. El objetivo del estudio fue analizar la variación de la calidad de vida (dimensiones de salud) de los pacientes al año de la curación de la infección crónica por el VHC con AAD.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo. Se incluyeron pacientes con infección crónica por el VHC que iniciaron tratamiento con AAD en el Complejo Hospitalario de Navarra entre mayo 2016 y abril 2017, y que hubieran obtenido RVS. Se cumplimentó el cuestionario EQ-5D-5L antes del inicio del tratamiento y en la semana 48 (post-48) tras la finalización del mismo. Se realizó un análisis antes-después para comparar la proporción de pacientes con problemas en cada una de las 5 dimensiones del cuestionario (movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) mediante el test chi-cuadrado, para el total de la cohorte, en coinfectados con VIH y en cirróticos.

**Resultados:** Se incluyeron 199 pacientes; el 65% eran hombres, 29% tenían cirrosis y el 32% presentaba coinfección con el VIH. Se evidenció un descenso significativo en la proporción de pacientes con problemas en 4 de las 5 dimensiones; en la movilidad (de 35% a 21%,  $p = 0,002$ ), en actividades cotidianas (de 26% a 11%,  $p < 0,001$ ), en dolor/malestar (de 60% a 35%,  $p < 0,001$ ) y en ansiedad/depresión (de 57% a 35%,  $p < 0,001$ ). En coinfectados por VIH se objetivó un descenso de problemas en movilidad (de 38% a 21%,  $p = 0,034$ ), actividades cotidianas (de 25% a 9%,  $p = 0,021$ ) y ansiedad/depresión (de 48% a 36%,  $p = 0,021$ ). En los pacientes cirróticos en actividades cotidianas (de 34% a 19%,  $p = 0,003$ ), dolor/malestar (de 72% a 45%,  $p < 0,001$ ) y ansiedad/depresión (de 62% a 40%,  $p = 0,017$ ).

**Conclusiones:** La curación de la infección crónica por el VHC con AAD tiene un impacto positivo sobre las dimensiones de salud a largo plazo. Subpoblaciones previamente consideradas difíciles de tratar, como pacientes cirróticos y coinfectados por VIH, también obtienen una mejoría significativa en su calidad de vida tras la curación.

## 116. FLUCTUACIONES ESPONTÁNEAS EN EL ARN DEL VHD EN LA EVOLUCIÓN NATURAL DE LA HEPATITIS D CRÓNICA: IMPLICACIONES PARA LA DEFINICIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

S. Sopena<sup>1,2</sup>, C. Godoy<sup>1,3</sup>, D. Tabernero<sup>1,2</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>2,4</sup>, A. Palom, M.F. Cortese<sup>1,3</sup>, R. Casillas<sup>1</sup>, A. Rando<sup>1</sup>, M. Vila<sup>1</sup>, M. Yll<sup>1</sup>, R. Esteban<sup>2,4</sup>, M. Buti<sup>2,4</sup> y F. Rodríguez-Frías<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Patología Hepática, Departamento de Bioquímica y Microbiología; <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

<sup>4</sup>Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

**Introducción:** Existen pocos estudios de seguimiento del ARN-VHD en pacientes con hepatitis crónica delta (HCD). Además, se han desarrollado ensayos para la cuantificación del ARN-VHD en distintos laboratorios que utilizan la RT-PCR en tiempo real. Sin embargo, los resultados muestran discrepancias, lo que dificulta el estudio de la eficacia del tratamiento. El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios en los niveles séricos del ARN-VHD en pacientes con HCD no tratados.

**Métodos:** Se incluyeron 148 muestras de suero de 13 pacientes con HCD. Tenían un seguimiento medio de 10,4 años, no habían recibido tratamiento con interferón y no tenían coinfecciones por VHC o VIH. Se analizó una muestra anual de suero para determinar el ARN-VHD y los marcadores del VHB, incluido el HBsAg. El HBsAg se estudió mediante un ensayo cuantitativo Elecsys HBsAg II (Roche Diagnostic) y el ARN-VHD mediante el sistema LightCycler RNA Master HybProbe (Roche) utilizando el estándar internacional de la OMS para el ARN-VHD (código PEI 7657/12).

**Resultados:** La mayoría de los sujetos eran varones, 92% caucásicos, mediana (IQR) de edad 42 (37-45), ALT basales 92 (41-137). El 23% eran HBeAg positivos, un 54% presentaban cirrosis hepática, un

46% recibían tratamiento para el VHB con TDF y un 31% con ETV. Basalmente: ADN-VHB 3,75 (3,18-3,75), ARN-VHD 6,08 (4,27-6,54) y HBsAg 4,18 (4,10-4,30). La disminución media del ARN-VHD entre la muestra basal y al final del seguimiento fue de -1,93 logUI/ml. Ocho de estos pacientes (62%) experimentaron fluctuaciones espontáneas en los niveles anuales de ARN-VHD de hasta 2 logUI/ml. Cuatro de los 8 pacientes tenían ALT normales al final del seguimiento. La mediana (IQR) de la diferencia intrasujeto anual fue de -0,10 (-0,47 - 0,13) logUI/mL mostrando una dispersión más alta que la desviación estándar de la técnica de cuantificación del ARN-VHD (0,05-0,1). Tres pacientes (23%) alcanzaron espontáneamente niveles de ARN-VHD indetectables durante el seguimiento. Al inicio del estudio, los 3 eran HBeAg negativos y 1 presentaba cirrosis hepática. Todos ellos tenían ALT normales cuando el ARN-VHD fue indetectable. En relación al HBsAg, la diferencia media entre la muestra basal y al final del seguimiento fue de -0,43 log UI/ml. Solo se observaron fluctuaciones en los niveles séricos de HBsAg en un paciente cuyos niveles disminuyeron -1,62 logUI/mL. Ninguno de los pacientes perdió el HBsAg.

**Conclusiones:** En pacientes con HCD no tratados con interferón, los niveles séricos de ARN-VHD fluctúan en el tiempo. Un 62% de los pacientes mostró una disminución anual de  $\geq 2$  log en los niveles séricos de ARN-VHD. Entre ellos, 3 pacientes (23%) finalmente tuvieron niveles indetectables de ARN-VHD y ALT normales. Ante esta variabilidad, parece razonable confirmar el ARN-VHD mediante al menos dos determinaciones separadas.

**Financiación:** Instituto de Salud Carlos III (PI17/02233), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

## 117. LA CURACIÓN DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C NO DISMINUYE EL GASTO SANITARIO A CORTO PLAZO

M. Vergara<sup>1,2</sup>, E. Vela<sup>3</sup>, M. Clèries<sup>3</sup>, C. Pontes<sup>4</sup> y M. Miquel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Sabadell Hospital Universitario, Institut d'Investigació i Innovació I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. <sup>2</sup>CIBERehd.

<sup>3</sup>Unitat d'Informació i Coneixement; <sup>4</sup>Àrea del Medicament, Servei Català de la Salut.

**Introducción:** Se postula que la curación de la hepatitis crónica por virus C reduce el coste sanitario al disminuir las complicaciones hepáticas y extrahepáticas. El objetivo del estudio fue analizar el gasto sanitario de estos pacientes antes y después del tratamiento antiviral.

**Métodos:** Se analizó el gasto sanitario de los pacientes tratados con agentes antivirales de acción directa en los años 2015-2017, antes y después de la finalización del mismo. Fuente de los datos: Registro de Pacientes y Tratamientos (RPT) y Registro de Morbilidad y Utilización de Servicios Sanitarios de Catalunya (MUSCAT).

**Resultados:** 12.683 pacientes fueron tratados en Catalunya de la hepatitis C (2.740 en 2015, 5.782 en 2016, 4.161 en 2017). De estos, 11,9% no tenían fibrosis (F0-F1), 25,2% fibrosis moderada (F2), 59,6% fibrosis significativa o cirrosis (F3- F4) y 3,3% fibrosis no determinada (ND). El tiempo medio de seguimiento post tratamiento fue de  $16,5 \pm 8,5$  meses. La utilización de servicios (tasas por 100 pacientes/año) pre y postratamiento fue la siguiente: ingresos hospitalarios: 30,2 vs 36,4; ingresos hospitalarios por complicaciones de la cirrosis: 2,9 vs 2,7; días de hospitalización: 172,8 vs 183,3; visitas a Atención Primaria: 1.112,0 vs 1.220,3; visitas a CCEE: 743,6 vs 694,1; medicamentos dispensados: 436,6 vs 580,1. Al estratificar por el grado de fibrosis se observa una disminución significativa del 12,2% del número de ingresos por complicaciones de la cirrosis. Se observa también una disminución de las CCEE en F2 (11,9%), F3-F4 (8,9%) y ND (19,5%); y de los días de hospitalización en los F0-F1 (10,1%) y en los F2 (27,1%).

**Conclusiones:** El tratamiento antiviral de la hepatitis crónica por virus C no reduce la utilización de recursos sanitarios a corto

plazo, excepto el número de ingresos por complicaciones de la cirrosis y el número de visitas a CCEE para los pacientes con fibrosis hepática más avanzada y los días de hospitalización para los pacientes con un grado de fibrosis más leve.

## 118. MODIFICACIÓN DE LAS PLACAS DE ATEROMA TRAS LA CURACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

T. Revuelto Artigas<sup>1,2</sup>, H.F. Serpa Santamaría<sup>1</sup>, G. Torres Vicente<sup>3</sup>, N. Zaragoza Velasco<sup>2,3</sup>, M. Miralbes Lluelles<sup>1</sup>, J. Buenestado García<sup>3</sup>, À. Betriu Bars<sup>4</sup> y J.M. Reñe Espinet<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Santa María, Lleida. <sup>2</sup>Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Lleida. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>4</sup>Unidad de Detección y Tratamiento de Enfermedades Aterotrombóticas (UDETMA), Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. <sup>5</sup>Universitat de Lleida (UdL), Lleida.

**Introducción y objetivos:** La infección crónica por virus hepatitis C (VHC) es un factor de riesgo independiente de ateromatosis subclínica. Según la composición de las placas de ateroma, pueden ser más vulnerables al tratamiento o a provocar eventos cardiovasculares. Por el momento, se desconoce el posible efecto de la eliminación del VHC sobre estas placas ahora que los nuevos antivirales consiguen tasas de curación superiores al 95%. Nuestro objetivo es analizar si tras 12 meses de la erradicación del VHC por antivirales de acción directa (AAD) mejora la ateromatosis subclínica y examinar la modificación en la composición de estas placas.

**Métodos:** Estudio observacional que incluye 85 pacientes con infección crónica por VHC con diferentes estados de fibrosis que fueron sometidos a AAD de acuerdo con las directrices del ICS/AEEH. Se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad renal. Se realiza ecografía arterial (carótidas y femorales) para diagnosticar placa (definidas como un grosor íntimo medio GIM  $\geq 1,5$  mm) y se analiza su composición (porcentaje de lípidos, fibrosis y calcio con el software HEMODYN 4) al inicio del estudio y tras 12 meses de finalizar la terapia.

**Resultados:** Al inicio del estudio, la media de GIM fue de  $0,65 \pm 0,10$  mm y el 65,9% tenían placas en territorio carotídeo y/o femoral. Todos lograron una respuesta virología sostenida. No se detectaron cambios significativos tras el seguimiento ni del GIM ( $0,65 \pm 0,10$  mm frente a  $0,63 \pm 0,09$  p = 240) ni de las placas (65,9% vs 71,8%, p = 0,063). Estos resultados se confirmaron en subgrupos por factores de riesgo cardiovascular y gravedad de la enfermedad hepática. No se observó modificación en la composición de las placas ni en el territorio vascular afecto (p > 0,05), solo un aumento sérico en el perfil lipídico (p < 0,001).

**Conclusiones:** La erradicación del VHC por AAD no mejora la ateromatosis subclínica ni varía la composición de las placas en pacientes con hepatitis crónica por VHC con o sin factores de riesgo metabólico. El impacto de esto debería ser controlado a largo plazo valorando si es preciso otros tratamientos para mejorar los resultados cardiovasculares.

## 119. PREVALENCIA DE LA HEPATITIS C EN LA POBLACIÓN NACIDA ENTRE 1945 Y 1975 PARTICIPANTE EN EL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA OSI BILBAO-BASURTO

P. Ruiz Eguíluz<sup>1</sup>, A. Esain Urricelqui<sup>1</sup>, I. Erdozain Larrañaga<sup>1</sup>, P. Liendo Arenzana<sup>2</sup>, A. Escobar Martínez<sup>3</sup>, M.I. Huertas Herrera<sup>1</sup>, J. Arana Basterrechea<sup>1</sup>, C. Lafuente Flores<sup>1</sup>, A.I. Ruiz Moreno<sup>1</sup>, B. Abelleira Cando<sup>1</sup>, I. Azcueta Rodríguez<sup>1</sup>, Ó. Aguion Suárez<sup>1</sup>, R. Güemez Merino<sup>1</sup>, M. Gómez Suárez<sup>1</sup>, E.M. Pereda Gómez<sup>1</sup>, S. Barreiro Romero<sup>1</sup>, A. Hoyo Andechaga<sup>1</sup>, N. Martínez Pérez<sup>1</sup>,

N. Reina Valdemoros<sup>1</sup>, A. Castrillo Olabarria<sup>1</sup>, M.J. Ulloa Iglesias<sup>1</sup>, S. Ronda Fernández<sup>1</sup>, M. Zalba Pérez<sup>1</sup>, R. Nodar Ferreiro<sup>1</sup>, L. Sánchez Manjón<sup>1</sup>, A. Sandoval Alberdi<sup>1</sup>, I. Suárez Cerro<sup>1</sup>, K. Gallardo Menayo<sup>1</sup>, A. Zarraga López<sup>1</sup>, N. Herrador Lecumberri<sup>1</sup>, N. López Alcalde<sup>1</sup>, I.C. Alcalá Lugo<sup>1</sup>, A. Villar Antón<sup>1</sup>, M. Tejedor Cartón<sup>1</sup>, M. Llaguno Tejedor<sup>1</sup>, E. Bustos Catalán<sup>1</sup>, R. Rodríguez Rodríguez<sup>1</sup>, F. Menéndez Blázquez<sup>1</sup>, S. Blanco Sampascual<sup>1</sup> y Á.J. Calderón García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología; <sup>3</sup>Unidad de Investigación Clínica, Hospital Universitario Basurto, Vizcaya.

**Introducción:** La sospecha de que pueda haber pacientes infectados por el virus de hepatitis C (VHC) no diagnosticados (infección oculta), ha hecho que se planteen estrategias de cribado de dicha infección. En un intento de aclarar si existe infección oculta en nuestro medio, hemos planteado este estudio.

**Métodos:** Estudio prospectivo descriptivo. Población diana: personas que acuden a realizarse colonoscopia dentro del cribado de cáncer colorrectal (población general) nacidos entre 1945-75 (población con prevalencia elevada). Se valoró si serología de VHC previa realizada: si realizada se recogían datos de edad, sexo y características virológicas. Si no realizada se invitaba a participar (cuestionario y serología, previa firma de consentimiento informado).

**Resultados:** Se incluyeron 1.136 personas (686 sin serología previa (SSP) y 450 con serología previa realizada [CSP]). Serología VHC (+) 33/1.136 (2,9%). RNA-VHC (+) 29/33 (88%) y 29/1.136 (2,5% de la población diana). Monoinfectados virémicos 18/29 (62%). Coinfectados virémicos 11/29 (38%), porcentaje mayor del esperado. 5/18 (27%) de pacientes monoinfectados virémicos no estaban controlados por Digestivo (2 sin diagnosticar (11% del total de monoinfectados virémicos) y 3 con diagnóstico previo [16% del total de monoinfectados virémicos]); todos los pacientes coinfectados (11/11) estaban controlados por el especialista de Infecciosas. De las 816 personas SSP, no participan 130 (16%). De los 686 SSP que aceptan participar (84%), 4 presentaron VHC+ (0,58%), siendo virémicos 2/686 (0,29%). El 26% de las personas SSP (182/686) reconocieron factores de riesgo para la infección del VHC. La seroprevalencia en la población SSP que reconocían un factor de riesgo para la infección del VHC fue del 2% Vs 0% en los que no reconocían factor de riesgo (4/182 vs 0/504, p < 0,05, test de Fischer).

**Conclusiones:** En nuestra serie, la seroprevalencia de la infección por el VHC, es algo inferior a lo publicado (2,9% Vs 3,2%). En nuestra serie, el 73% (5/18) de los pacientes monoinfectados virémicos están controlados por el especialista de Digestivo. El 100% (11/11) de los pacientes coinfectados virémicos están controlados por el servicio de Infecciosas. Esta diferencia no es estadísticamente significativa. En nuestra serie, el 11% (2/18) de los pacientes monoinfectados virémicos, estaban sin diagnosticar. Uno de ellos es cirrótico. En nuestra serie, en la población SSP, reconocer el antecedente de al menos un factor de riesgo para la infección por el VHC se asocia de forma significativa con presentar serología VHC+. Teniendo en cuenta que, en nuestra serie, el 16% (3/18) de los pacientes monoinfectados virémicos no estaban controlados por el especialista de Digestivo, antes de plantear un cribado poblacional, se debería recuperar a los pacientes infectados por el VHC, diagnosticados, fuera del circuito sanitario.

## 120. RECUPERACIÓN GRADUAL DE LA CAPACIDAD PROLIFERATIVA DE LOS LINFOCITOS T CD8+ ESPECÍFICOS CONTRA EL VHC EN PACIENTES CIRRÓTICOS DESPUÉS DE LA TERAPIA LIBRE DE INTERFERÓN

E. Perpiñán, S. Pérez del Pulgar, M.C. Londoño, P. González, Z. Mariño, S. Lens, C. Bartres, M. García-López, X. Forns y G. Koutsoudakis

Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona.

**Introducción:** La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) altera el fenotipo y función de los linfocitos T CD8+ específicos contra el VHC u otros virus, como citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr. Estudios previos han demostrado que algunas de estas alteraciones pueden ser revertidas rápidamente en pacientes que reciben terapias libres de interferón y alcanzan una respuesta viral sostenida. El objetivo de este estudio fue analizar la posible recuperación de los linfocitos T CD8+ específicos contra el VHC en pacientes con cirrosis después de la terapia.

**Métodos:** Se incluyeron 29 pacientes cirróticos infectados por el VHC y positivos para el alelo HLA-A\*02:01. Se ha obtenido muestra de sangre periférica antes del tratamiento (BL), a la semana 4 de terapia y, a las semanas 12 y 48 (PT48) después de la terapia. Los linfocitos T CD8+ con respuesta específica frente al VHC se analizaron por citometría de flujo, tras su expansión in vitro en presencia de péptidos que comprenden epítopos inmunodominantes del VHC restringidos por HLA. Como control, se analizaron las respuestas de los linfocitos T CD8+ específicos contra CMV e influenza (Flu) en los pacientes y en 10 individuos sanos. Asimismo, se secuenciaron los epítopos diana del VHC en todos los pacientes por el método de Sanger.

**Resultados:** La frecuencia de los linfocitos T CD8+ específicos contra el VHC aumentó gradualmente desde el punto BL hasta PT48 ( $p = 0,0001$ ) en la mayoría de los pacientes (72%), así como el número de respuestas positivas por paciente ( $> 0,5\%$  del total de linfocitos T CD8+) frente a cada uno de los péptidos del VHC. Estas respuestas se restauraron de forma gradual tanto en los epítopos conservados como en los variables. Sin embargo, a pesar de la eliminación del antígeno viral durante las primeras semanas de terapia, el fenotipo de agotamiento de estas células, definido por la coexpresión de los receptores inmunoreguladores PD-1 y TIM-3/CTLA-4, se mantuvo hasta PT48. Curiosamente, la frecuencia de los linfocitos T CD8+ específicos contra CMV fue mayor en los pacientes que en los controles sanos, incluso en PT48 ( $p = 0,03$ ). Además, los linfocitos T CD8+ específicos contra CMV/Flu de los pacientes expresaban niveles más altos de los receptores inmunoreguladores que los controles sanos en todos los puntos analizados ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** A pesar de la rápida erradicación viral durante las primeras semanas de terapia, la restauración de la frecuencia y fenotipo de los linfocitos T CD8+ específicos contra VHC sólo se completa un año después de la terapia, si bien no en todos los pacientes. Además, los linfocitos T CD8+ específicos contra otros virus muestran expresiones alteradas de los receptores inmunoreguladores. Por tanto, la infección crónica por el VHC podría impactar de forma sostenida en las respuestas antivirales de los linfocitos T CD8+ en pacientes cirróticos. La relevancia clínica de esta observación se desconoce y requiere de una mayor investigación.

## 121. MEJORÍA DE LA SEXUALIDAD A LARGO PLAZO EN PACIENTES VHC CURADOS CON AAD

Z. Mariño<sup>1,2</sup>, S. Rodríguez-Tajes<sup>1</sup>, S. Lens<sup>1,2</sup>, C. Bartres<sup>1</sup>, L. Nácar<sup>1</sup>, A. Pla<sup>1</sup>, A. Miralpeix<sup>1</sup>, M. González<sup>3</sup>, J. Sarquella<sup>3</sup>, R. Navinés<sup>4</sup>, R. Martín-Santos<sup>4</sup> y X. Forns<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, IDIBAPS; <sup>2</sup>Departamento de Psiquiatría y Psicología, CIBERSAM, Hospital Clínic Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>3</sup>Servicio de Andrología, Fundació Puigvert, Barcelona.

**Introducción:** Los pacientes con hepatitis C (VHC) tienen una elevada prevalencia de disfunción sexual (DS). Un trabajo previo (Mariño et al, 2017) mostró que la DS se asociaba con la limitación subjetiva atribuida al VHC ( $p < 0,05$ ). El tratamiento actual con

antivirales acción directa (AAD) mejora la calidad de vida de los pacientes, aunque el análisis específico de la vida sexual ha sido poco explorado hasta la fecha.

**Métodos:** Inclusión prospectiva de pacientes con indicación de AAD (Abril-Diciembre 2017); recogida de variables clínico-demográficas. Autoevaluación de sexualidad en 2 puntos: basal (BL) pre-AAD y al año de RVS (FU48) mediante: 1) Versión española validada del cuestionario Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ-14): identifica DS en hombres (CSFQ-14  $< 47$ ) y mujeres ( $< 41$ ); se añadieron dos preguntas adicionales para evaluar el temor a transmisión sexual del VHC y limitación sexual subjetiva atribuida al VHC; 2) CSFQ-VAS (escala analógico-visual; graduación subjetiva 0-100); 3) PHQ9, cuestionario autoadministrado validado para detección de depresión mayor (DM) si PHQ9  $\geq 10$ . Los resultados se expresaron en medianas/IQR (25-75) y n (%). Para el análisis comparativo de variables pareadas FU48-BL se utilizaron los tests T-test/McNemar.

**Resultados:** Durante el estudio, 224 pacientes iniciaron AAD, 186 (83%) accedieron a participar (95,7% RVS); por el momento, 90 pacientes tienen datos FU48. La edad mediana fue 55 (49-61) años; 59% hombres; 83,1% F0-2. El 64,7% de la muestra refería DS: hombres 58% y mujeres 74%. La mediana de puntuación del CSFQ-VAS basal fue 50 (20-67,5). El 27% de los pacientes refirieron sentir temor a transmitir sexualmente el VHC; para el 21,1% suponía subjetivamente una limitación. Tras la RVS, y tras mediana de 43 (37-50) semanas, se observó una mejoría significativa en la valoración subjetiva de la sexualidad [CSFQ-VAS 60 (40-80)  $p < 0,01$ ], un incremento significativo en puntuación del CSFQ-14 ( $p = 0,03$ ), aunque la prevalencia de DS no se redujo de forma significativa (64,7% vs 53,8%,  $p = 0,11$ ). La mejoría del CSFQ-14 se produjo, en ambos sexos, a expensas de dimensiones excitación ( $p = 0,018$ ) y orgasmo ( $p = 0,04$ ). La persistencia de DS en FU48 se asoció de forma independiente con la edad (OR 1,13 [1,05-1,2],  $p = 0,001$ ), toma de psicofármacos (OR 0,29 [0,09-0,95],  $p = 0,042$ ), y presencia de DM (OR 0,15 [0,04-0,59],  $p = 0,007$ ), cuya prevalencia (24,4%) no disminuyó en la cohorte tras RVS ( $p = 0,45$ ).

**Conclusiones:** Existe una elevada prevalencia de disfunción sexual en pacientes con VHC. De acuerdo a resultados preliminares, la RVS con AAD a largo plazo se relacionó con una mejoría subjetiva de la sexualidad, especialmente en dimensiones excitación y orgasmo. Sin embargo, no se observó una mejoría significativa en la prevalencia de DS, que se asoció con la presencia de depresión mayor, psicofármacos y mayor edad.

## 122. CHANGES IN PLASMA LIPID PROFILE AFTER DIRECT-ACTING ANTIVIRAL REGIMENS WITH OR WITHOUT PROTEASE INHIBITORS IN TREATMENT-NAIVE SUBJECTS WITH HEPATITIS C VIRUS

V. Bernal Monterde<sup>1,2</sup>, D. Casas Deza<sup>1</sup>, E. Fernández Bonilla<sup>1</sup>, S. Espina Cadena<sup>1,2</sup>, M. Fernández-Esgueva<sup>3</sup>, A.M. Martínez-Sapina<sup>3</sup>, J. Fuentes Olmo<sup>1,2</sup> and J.M. Arbonés-Mainar<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón. <sup>4</sup>Unidad de Investigación Traslacional, CIBERONB, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza.

**Introduction and objectives:** Hepatitis C Virus (HCV) associates with lipoproteins interfering with host lipid metabolism. Low VLDL- and LDL-cholesterol levels are characteristic of chronic HCV infection although this apparently healthy profile is associated with increased steatosis and augmented risk of cardiovascular disease (CVD). Additionally, HCV eradication with direct-acting anti-viral agents (DAAs) may result in increases in serum cholesterol and LDL,

which might aggravate early CVD. Protease inhibitors (PI), now part of some DAA regimens, have previously shown a direct impact on lipid metabolism. It is, therefore, of paramount importance to determine to what extent these DAA-associated lipid changes are influenced by the eradication regimen chosen or by the underlying HCV disappearance.

**Methods:** The study took place in the Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) from January/2018 to October/2018. All treatment-naïve subjects with HCV were offered to join the study before DAA treatment. Exclusion criteria were the use of lipid lowering medications, HIV co-infection or decompensated cirrhosis. The lipoprotein and apolipoprotein (APO) profiles were studied prospectively by comparing pre and post-DAA regimens with and without PIs.

**Results:** HCV-infected DAA-naïve subjects (n = 99, 52 women) were assigned to 4 different regimens according to clinical guidelines; sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni, n = 5), sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa, n = 40), glecaprevir/pibrentasvir (Maviret, n = 39), and grazoprevir/elbasvir (Zepatier, n = 15), being the last two PI-based therapies. All individuals had similar lipid profile at the baseline. HCV eradication regimen markedly increased their concentrations of APOB, as well as LDL and total cholesterol, irrespective of what treatment they were assigned. However, a PI-specific effect emerged in regards to subjects' high density lipoprotein (HDL) profile. Compared to PI-treated individuals, those upon non-PI regimens had at the end of the treatment an increased HDLc (mean [95% confidence interval: 61 [56-66] vs 50 mg/dl [46-53] for non-IP and IP, respectively, p = 0.001) and did not reduce their APOAI concentration (160 [150-170] vs 140 mg/dl [130-150], for non-IP and IP, respectively, p < 0.001). This favorable effect on HDL concentration led to a decreased total cholesterol/HDL ratio (3.7 [3.4-4] vs 4.2 [3.9-4.5], for non-IP and IP, respectively, p = 0.02), being lower ratios a surrogate of decreased risk of cardiovascular disease.

**Conclusions:** Our data suggest that the elimination of HCV with DAs raises LDL-cholesterol and APOB. Those effects seem to be intrinsic to HCV eradication. However, this unfavorable lipid profile may be partially mitigated by using non-IP DAA therapy which increases HDL-cholesterol and prevents APOAI reduction. Given the many DAA-regimens available today, it is worth considering those which help maintain a healthy lipid profile, especially in those individuals with HCV and increased CDV-risk.

### 123. INFLUENCIA DE FACTORES METABÓLICOS EN LA REGRESIÓN DE LA FIBROSIS VÍA LOXL-2 TRAS LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

Á. Puente<sup>1,2</sup>, M. Posadas<sup>3</sup>, J.I. Fortea<sup>1,2</sup>, A. García<sup>1,2</sup>, M.T. Arias Loste<sup>1,2</sup>, J. Cabezas<sup>1,2</sup>, S. Llerena<sup>1,2</sup>, A. Rasines<sup>2</sup>, P. Iruzubieta<sup>1,2</sup>, A. Cuadrado<sup>1,2</sup>, E. Fábregas<sup>1,2</sup> y J. Crespo<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>2</sup>IDIVAL, Instituto de Investigación Sanitaria, Santander. <sup>3</sup>Universidad de Cantabria, Santander.

**Introducción:** La influencia potencial de una enfermedad por depósito graso en la regresión de la fibrosis de pacientes con hepatopatía crónica VHC en RVS no está clarificada. El objetivo es evaluar la influencia del síndrome metabólico (MetS) y consumo de alcohol en la regresión de la fibrosis por métodos no invasivos a los 24 meses tras RVS y confirmarlo mediante biopsia hepática. Así mismo, evaluamos la expresión serológica y tisular de la Lysyl oxidase like- 2, como mecanismo fibrogénico influenciado por el síndrome metabólico.

**Métodos:** Pacientes tratados con AADs con seguimiento a dos años. Una entrevista personal con exploración física, cuestionario AUDIT, análisis sangre y Fibroscan® fue realizada basalmente (B), 12

meses (12M) y 24 meses (24M) tras RVS. Se incluyeron 271 pacientes. Se realizó estudio hemodinámico y biopsia hepática transjugular en 13 pacientes.

**Resultados:** (B) 68 pacientes eran F1 (25,1%); 59 pacientes F2 (21,7%); 44 pacientes F3 (16,05%) y 100 F4 (36,9%). El 58,4% tenían un IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> y diabetes un 13,1%. A 24M, a pesar de que la elastografía mejoró en valor absoluto en un 82% (n = 222) progresó en 49 casos (17,7%) y 42 persisten en F4 (15,4%). A 24M, 48 pacientes cumplían criterios de MetS y aumentó el porcentaje de pacientes con IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> a 59,5% p < 0,001. Cumplir criterios de MetS (B y 24M), son fuertes factores de riesgo para tener > 9 kPa y/o CAP > 288: OR 4,1 IC (1,4-11,7) p = 0,008 y OR 5,4 IC (1,9-15,4) p = 0,001. Los pacientes con sobrepeso tienen más riesgo de progresión de la elastografía a los 24M (p < 0,001). La regresión simple mostró una correlación significativa de la elastografía con los valores de insulina r = 0,356; LDL colesterol r = -0,122; HOMA r = 0,385 (p < 0,05); con índices serológicos APRI r = -0,165; FORNs r = -0,287, HEPAMET r = 0,508 (p < 0,001). Manteniéndose el HOMA en la regresión múltiple. También se correlacionan con la variación Fibroscan con el APRI, Forns y el peso (p < 0,05). No encontramos diferencias en cuanto al consumo OH. En 13 pacientes cirróticos (B), con HVPG medio de 3,7 mmHg ± 1,14 mmHg, existe una gran disparidad entre el valor del Fibroscan® y la biopsia hepática (sólo en 6 pacientes la clasificación es concordante), ningún paciente Metavir F1 tiene < 7 kPa y cuatro pacientes con > 9 kPa tienen un METAVIR 1 y 2. 3 pacientes con criterios de MetS y scores no invasivos de NALFD tienen una biopsia compatible con NASH con fibrosis avanzada. Se objetivó un descenso significativo en los niveles de LOXL-2 891,80 ± 1.616 pg/ml vs 328,07 ± 1.415,03 pg/ml p < 0,001, con el doble de expresión serológica en aquellos con elastografía > 9 kPa (p = 0,046). No encontramos correlación con la expresión tisular ni con el HOMA (p = NS).

**Conclusiones:** 82% de los pacientes se alcanza una regresión de la elastográfica los 24M postRVS, siendo el sobrepeso un factor de riesgo de progresión. La elastografía tiene correlación con la expresión serológica de la LOXL-2 pero no histológicamente en el subgrupo de pacientes cirróticos analizados.

### 124. ESTUDIO LIVERATE: UN ESTUDIO DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL DE TASA DE REINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN PERSONAS EN TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE OPIÁCEOS EN ESPAÑA. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

F. Chacón<sup>1</sup>, L. Morano<sup>2</sup>, R. Granados<sup>3</sup>, M. Cervantes<sup>4</sup>, T. Aldamíz-Echevarría<sup>5</sup>, J. Navarro<sup>6</sup>, J.M. Llibre<sup>7</sup>, L. Martín Carbonero<sup>8</sup>, P. Ryan<sup>9</sup>, D. Merino<sup>10</sup>, S. Reus Bañuls<sup>11</sup>, M.Á. Castro<sup>12</sup>, M. Laguno<sup>13</sup>, Á.M. Vargas Acosta<sup>14</sup>, J.I. Arenas Ruiz-Tapiador<sup>15</sup>, J. Cabezas<sup>16</sup>, N. Cañete<sup>17</sup>, F. Jorquerá<sup>18</sup>, M. García Deltoro<sup>19</sup>, R. Palacios Muñoz<sup>20</sup>, A. Arzuaga<sup>1</sup>, Ó. Rincón<sup>1</sup> y J. Crespo<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Merck Sharp & Dohme España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo. <sup>3</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. <sup>4</sup>Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell.

<sup>5</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>6</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>7</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>8</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>9</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. <sup>10</sup>Hospital Infanta Elena, Huelva. <sup>11</sup>Hospital General Universitario de Alicante. <sup>12</sup>Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña.

<sup>13</sup>Hospital Clínic de Barcelona. <sup>14</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>15</sup>Hospital de Donostia, San Sebastián. <sup>16</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>17</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>18</sup>Hospital Universitario de León. <sup>19</sup>Hospital Universitario General de Valencia. <sup>20</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

**Introducción y objetivos:** Las personas que se inyectan drogas (PID) y el virus de la hepatitis C (VHC) representan una carga considerable para el sistema sanitario y la sociedad en términos de morbilidad. 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. El estudio LIVERate evalúa la tasa de reinfección 3 años después de haber alcanzado la RVS.

**Métodos:** Este es un estudio observacional, no intervencionista, ambispectivo 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 sujetos PID adultos que hayan sido tratados para el VHC con terapias libres de IFN, que hayan alcanzado RVS y que estuvieran en tratamiento con agonistas de opioides (TAO) antes de iniciar el tratamiento para el VHC.

**Resultados:** Hasta el momento, se han reclutado 149 pacientes de los que 128 son válidos para este análisis. La edad media (DE) fue de 50,56 (5,55) años, y el 86,6% fueron hombres. La mayoría de los pacientes (48,8%) tenían estudios primarios, el 64,3% estaban desempleados y el 85,2% tenían un domicilio estable. Sesenta y cinco pacientes (50,8%) estaban coinfecados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 4 (3,1%) pacientes estaban coinfecados por el virus de la hepatitis B (VHB) y 37 (28,9%) pacientes sufrían alguna comorbilidad psiquiátrica de los que el 66,7% cumplían con las visitas de seguimiento al psiquiatra. Sólo 12 pacientes (9,4%) tenían prácticas de riesgo sexuales. Hasta 33 (25,8%) pacientes eran usuarios activos de drogas recreativas y sólo 1 paciente reportó el uso de drogas inyectadas, y el resto de pacientes las consumían por vía oral, fumas o inhaladas. El 40,6% de los pacientes se encontraban en un programa de reducción de riesgos. En el momento de recibir el tratamiento para el VHC, 53 (41,4%) pacientes estaban infectados por el genotipo (GT) 1a, 12 (9,4%) por el GT1b, 3 (2,3%) por el GT2, 38 (29,7%) por el GT3 y 22 (17,2%) por el GT4. El valor medio (DE) de Fibroscan fue 11,36 (9,53) kPa, 55 (44,7%) pacientes fueron clasificados como F0-F1, 21 (17,1%) como F2, 15 (12,2) como F3 y 32 (26%) como F4. Durante el Congreso se presentarán datos actualizados, incluyendo datos preliminares de reinfección.

**Conclusiones:** Los datos del estudio LIVERate muestran que la población PID, difiere en varias características respecto a la población general (distribución por sexo, comorbilidades, consumo de drogas...). Podremos determinar si habrá diferencias en la tasa de reinfección, así como explorar que variables pudieran estar relacionadas con la misma.

## 125. INFECCIÓN CRÓNICA HBEAG(-) POR VHB: ESTUDIO DE COMPLEJIDAD Y CONSERVACIÓN DE LA CUASIESPECIE DEL GEN X

C. González<sup>1</sup>, M.F. Cortese<sup>1,2</sup>, J. Gregori<sup>2,3,4</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>4,5</sup>, R. Casillas<sup>1,2</sup>, M. Yll<sup>1,2</sup>, C. Godoy<sup>1,2</sup>, S. Sopena<sup>1,4</sup>, J. Quer<sup>2,4</sup>, A. Rando<sup>1</sup>, R. López-Martínez<sup>1</sup>, R. Esteban<sup>4</sup>, M. Buti<sup>4,5</sup>, D. Tabernero<sup>1,4</sup> y F. Rodríguez-Frías<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Bioquímica y Microbiología/Unidad de Patología Hepática;

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna/Unidad Hepática, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Unidad Hepática, Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>4</sup>Roche Diagnostics S.L.

<sup>5</sup>Ciberehd.

**Introducción:** Los pacientes infectados crónicos (IC) HBeAg(-) por VHB generalmente presentan un pronóstico favorable, pero existe un pequeño y relevante porcentaje que mantienen el riesgo

de desarrollar hepatocarcinoma (HCC). Debido a la baja viremia en estos pacientes, la cuasiespecie (QS) del VHB ha sido poco estudiada. La proteína X (HBx, codificada por el gen *HBX*) juega un papel clave en la replicación viral y el desarrollo de HCC. El objetivo de este estudio es analizar la complejidad y conservación de la QS del extremo 5' del *HBX* en pacientes IC y compararlos con otros estudios clínicos de la enfermedad.

**Métodos:** 16 pacientes IC han sido comparados con 15 con hepatitis crónica B (HCB), 6 con cirrosis (CRR) y 17 con HCC. Todos eran HBeAg(-), naïve al tratamiento, con ADN-VHB > 1.000 UI/ml, e infectados por diferentes genotipos virales. Una región del *HBX* (nucleótidos, nt, 1255-1611) ha sido analizada por Next Generation Sequencing (NGS). La complejidad de la QS se evaluó mediante entropía de Shannon, índice de Gini-Simpson, frecuencia de mutaciones (Mf) y diversidad nucleotídica (Pi). La conservación se estudió calculando el contenido de información de cada posición tanto a nivel nucleotídico como aminoacídico y la variabilidad intergrupal se estudió como desviación estándar del grupo respecto al promedio general (comparado por test de Wilcoxon). Las mutaciones en los distintos grupos se identificaron alineando las secuencias respecto a la consensus del genotipo.

**Resultados:** Los pacientes IC mostraron una Mf (mediana [IQR] = 17,5 [9,5-35,6]) y Pi (mediana [IQR] = 0,03 [0,02-0,04]) mayor que los pacientes HCB y HCC (Mf mediana [IQR] = 3,1 [2,7-11,6] y 3,6 [1,6-8,0] y Pi mediana [IQR] = 0,005 [0,004-0,02] y 0,005 [0,003-0,013] en HCB y HCC respectivamente). En todos los grupos se identificaron 4 regiones hiperconservadas nucleotídicas (1255-1286, 1411-1435, 1519-1543, 1575-1605) y una aminoacídica (aminoácidos, aa, 63-72). Se observó un patrón similar de conservación entre los distintos grupos tanto a nivel nucleotídico como aminoacídico, aunque los IC fueron los más conservados, sobre todo respecto a los HCB (nt 1300-1375 y aa 20-50, p-valor < 0,05). Se identificó un patrón de mutaciones (A12S/P33S/T36D-G/P46S) en las secuencias de los IC genotipo D.

**Conclusiones:** Se ha evidenciado una mayor complejidad y conservación de la QS en los pacientes IC, probablemente debido a la presencia de un grupo de variantes altamente mutadas a baja frecuencia que afectan poco a la conservación. La presencia de un patrón de mutaciones en las secuencias de genotipo D podría sugerir una evolución de la población viral de forma genotipo-específica que posiblemente podría relacionarse con la baja replicación viral observada en los IC. Las regiones hiperconservadas observadas podrían ser potenciales dianas para una terapia génica dirigida.

**Financiación:** Instituto de Salud Carlos III (grant PI15/00856), co-financiado por el European Regional Development.

## 126. RESULTADOS DEFINITIVOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN OMBITASVIR/ PARITAPREVIR/R Y DASABUVIR (3D) CON/SIN RIBAVIRINA Y OMBITASVIR/PARITAPREVIR/R (2D) CON RIBAVIRINA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPOS 1 Y 4

F. Menéndez Blázquez<sup>1</sup>, S. Blanco Sampascual<sup>1</sup>, P. Ruiz Eguíluz<sup>1</sup>, A. Baranda Martín<sup>1</sup>, A. B. Díaz Roca<sup>1</sup>, J. Prieto Elordui<sup>1</sup>, I. Gorostiza Hormaetxe<sup>2</sup> y A.J. Calderón García<sup>1</sup>

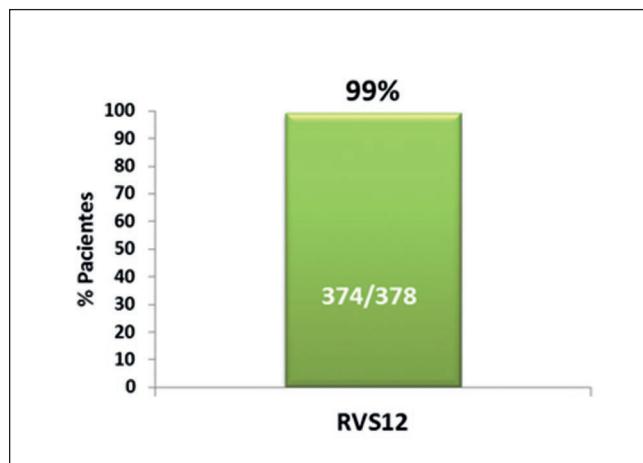
<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Basurto, Bilbao.

**Introducción:** Los antivirales de acción directa (AAD) han supuesto un avance revolucionario en el tratamiento de la hepatitis C crónica, logrando unas elevadas tasas de respuesta viral sostenida (RVS), con un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad.

**Objetivos:** Describir las características de los pacientes tratados entre diciembre 2015 y diciembre 2017 con la combinación 3D con/sin RBV y 2D con RBV, en G1 y G4 respectivamente, así como evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 y 4, tanto naïve como pre-tratados con Interferón pegilado y ribavirina (PR), tratados con 3D con/sin RBV y 2D con RBV según ficha técnica. Analizamos la respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12) y evaluamos la tolerabilidad y efectos adversos constatados durante el tratamiento.

**Resultados:** Hemos tratado 378 pacientes, 63% hombre, con una mediana de edad de 58 años. El genotipo mayoritario fue 1b (58%), seguido de 1a (23%) y 4 (19%). La distribución por estadio de fibrosis era: F4 (67,5%), F3 (19,6%), F2 (4,3%) y F0/F1 (8,6%). 15% de los pacientes tenían un recuento de plaquetas < 90,000 mm<sup>3</sup> y 19% habían recibido tratamiento con PR anteriormente. 374 pacientes alcanzaron RVS 12 (99%). No se produjeron descompensaciones hepáticas. 3 pacientes no completaron tratamiento: uno por toxicodermia, una ictericia obstructiva neoplásica y un abandono; se produjo una pérdida de seguimiento. No describimos, por tanto, breakthrough durante el tratamiento y no constatamos recidivas tempranas.



**Conclusiones:** 1. El tratamiento con 3D con/sin RBV y 2D con RBV es muy efectivo, alcanzando una RVS del 99% en nuestra serie. 2. La RVS se logra independientemente del estadio de fibrosis, genotipo y antecedente de tratamiento previo. 3. El tratamiento fue seguro y bien tolerado; la mayor parte de los efectos adversos fueron leves.

## 127. EFFICACY AND SAFETY OF 8-WEEKS OF GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR IN TREATMENT-NAÏVE ADULTS WITH HCV GENOTYPE 1-6 AND ASPARTATE AMINOTRANSFERASE TO PLATELET RATIO INDEX (APRI) ≤ 1

S. Lens<sup>1</sup>, R.J. Fontana<sup>2</sup>, S. McPherson<sup>3</sup>, M. Elkhashab<sup>4</sup>, K. Katzarov<sup>5</sup>, A.G. Pires dos Santos<sup>6</sup>, Z. Xue<sup>6</sup>, R. Trinh<sup>6</sup>, L. Rodrigues Junior<sup>6</sup>, A. Porcalla<sup>6</sup> and S. Zeuzem<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS and CIBERehd, Barcelona.

<sup>2</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. <sup>3</sup>Liver Unit, The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation and Trust and Newcastle University, UK. <sup>4</sup>Toronto Liver Centre, Toronto, Canada.

<sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Hepato-Pancreato-Biliary (HPB) Surgery and Transplantology, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria. <sup>6</sup>AbbVie, Inc., North Chicago, Illinois, USA. <sup>7</sup>J.W. Goethe University, Frankfurt, Germany.

**Introduction:** Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) is a low-cost, widely available, non-invasive method to as-

sess liver disease severity.. APRI ≤ 1 has a high negative predictive value (98%) for cirrhosis compared to liver biopsy, establishing an attractive threshold to exclude liver cirrhosis. We report preliminary data from the first Phase 3 trial to use APRI to select patients for an 8-week treatment with the fixed-dose, pangenotypic, direct-acting antiviral combination of glecaprevir (developed by AbbVie and Enanta) and pibrentasvir coformulated as G/P.

**Methods:** This prospective, single arm Ph3 trial, 43 sites worldwide (NCT03212521) aims to evaluate the efficacy and safety of G/P (300/120 mg) QD administered for 8 weeks in treatment-naïve adults with chronic HCV genotypes (GT) 1-6 infection and APRI ≤ 1. Efficacy is assessed using intent-to-treat (ITT) and modified ITT analyses as the percentage of patients who received ≥ 1 dose of G/P and achieved sustained virologic response at post-treatment week 12 (SVR12). Safety is assessed in all patients treated with ≥ 1 dose of G/P.

**Results:** 230 patients enrolled with median APRI score of 0,41 (range 0,13-1,00), APRI score ≤ 0,5 (n = 140, 61%). Patients (n, %) were white (207, 90%), < 65 years of age (207, 90%), and had notably, 35 (15%) patients GT3 infection, while most others had GT1 (151, 66%). To date, 4 patients had discontinued for other reasons than virological failure before end of treatment; 5 and 160 patients are awaiting for week 4 and week 12 post-treatment visits, respectively. For all patients completing treatment (on G/P for ≥ 52 days), those with available post-treatment week 4 and 12 HCV RNA data, all achieved SVR4 (221/221) and SVR12 (61/61). Two patients who discontinued G/P early did not achieve SVR. Headache (13%) was the only adverse event (AE) reported in ≥ 10% of patients. AEs leading to G/P discontinuation and serious AEs were reported in 2 (< 1%) and 4 (2%) patients, respectively. Post-treatment follow-up is currently ongoing. There are no virologic failures to date. Complete efficacy and safety data will be presented at the Congress.

**Conclusions:** Preliminary data suggests that 8-week G/P treatment is highly efficacious and safe in HCV treatment-naïve patients with chronic HCV infection and APRI ≤ 1. These results support the use of this APRI threshold as an acceptable patient selection criterion to aid strategies for HCV elimination or treatment of patients in a primary care setting.

**Acknowledgements:** The design, study conduct, and financial support for the study were provided by AbbVie. AbbVie participated in the interpretation of data, review, and approval of the publication. Medical writing support was provided by Daniel O'Brien, PhD, of AbbVie.

(Encore abstract from AASLD2018 Conference. Fontana RJ et al.#FRI-653).

## 128. PRELIMINARY EFFICACY AND SAFETY OF 8-WEEK GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR IN PATIENTS WITH HCV GENOTYPE 1-6 INFECTION AND COMPENSATED CIRRHOSIS: THE EXPEDITION-8 STUDY

M. Buti<sup>1</sup>, R.S. Brown Jr<sup>2</sup>, C. Hezode<sup>3</sup>, S. Wang<sup>4</sup>, W.L. Chuang<sup>5</sup>, H. Aguilar<sup>6</sup>, G. Horváth<sup>7</sup>, B. Rosado Carrión<sup>8</sup>, F. Rodríguez-Pérez<sup>9</sup>, E. Cohen<sup>4</sup>, Y. B Hu<sup>4</sup>, G. Schnell<sup>4</sup>, C.W. Lin<sup>4</sup>, L. Rodrigues<sup>4</sup>, R. Trinh<sup>4</sup>, F.J. Mensa<sup>4</sup> and F. Felizarta<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron University Hospital and CiBERHED, Barcelona.

<sup>2</sup>Weill Cornell Medical College, Center for Liver Disease and Transplantation, New York, NY, USA. <sup>3</sup>Department of Hepatology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Paris, France. <sup>4</sup>AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, USA. <sup>5</sup>Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.

<sup>6</sup>Louisiana Research Center, Shreveport, LA, USA. <sup>7</sup>Hepatology Center of Buda, Budapest, Hungary. <sup>8</sup>Director of GHGCP Research Institute, Puerto Rico. <sup>9</sup>GHWC and Gastroenterology Section, San Juan, Puerto Rico. <sup>10</sup>Private Practice, Bakersfield, California, USA.

**Introduction and objectives:** The pangenotypic direct-acting antivirals glecaprevir (identified by AbbVie and Enanta) coformulated with pibrentasvir (G/P) are approved to treat chronic HCV genotype (GT) 1-6 infection. Eight-week G/P achieved high SVR12 rates in Phase 2/3 studies, but was not studied in patients with compensated cirrhosis. This study evaluates the efficacy and safety of an 8-week G/P treatment duration in that population.

**Methods:** EXPEDITION-8 is an ongoing phase 3, non-randomized, single arm, open-label, multicenter study conducted in adults with chronic HCV GT1-6 infection with compensated cirrhosis who are HCV treatment-naïve. A recently approved protocol amendment enabled the inclusion of HCV GT3-infected patients, who are not included in this analysis. G/P (300 mg/120 mg) is being dosed orally once-daily with food for 8 weeks. The primary efficacy endpoint is the SVR12 rate. Secondary endpoints are on-treatment virologic failure and relapse rates. Adverse events and clinical laboratory abnormalities are being monitored in all patients.

**Results:** In total, 280 treatment-naïve patients with compensated cirrhosis have enrolled and are included in the analysis. The majority of patients were white (80%), male (60%), and with a Child-Pugh score of 5 (90%); the distribution of genotypes were as follows: GT1 (82%), GT2 (9%), GT4 (5%), GT5 (< 1%), and GT6 (3%). At baseline, median and range values for key characteristics were as follows: HCV RNA 6,3 (3,4-7,5) log<sub>10</sub> IU/mL, FibroScan score 20,7 (2,5-70,6) kPa, platelet count 152 (42-788) × 10<sup>9</sup> cells/L, total bilirubin 0,7 (0,2-2,4) mg/dL and albumin 4,2 (2,7-5,1) g/dL. To date, 116 patients have completed the post-treatment week 12 visit; preliminary efficacy results for those with available post-treatment week 4 and/or 12 data are SVR4 100% (184/184) and SVR12 100% (116/116), respectively. No virologic failures have occurred. Adverse events (AEs) have been mostly mild, with the most common (at least 5%) AEs being pruritus and fatigue (both 9%), headache (7%) and nausea (6%). No AEs have led to discontinuation of G/P; 5 serious AEs have occurred, none of which were deemed related to G/P.

**Conclusions:** In this ongoing study, G/P for 8 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection and compensated cirrhosis has been well-tolerated and achieved high rates of SVR, with no virologic failures to date. Updated efficacy and safety data will be presented at the meeting.

Encore abstract from AASLD2018 (Brown RS Jr et al.#LB7).

## 129. LA RECONSTITUCIÓN DEL COMPARTIMENTO DE LINFOCITOS T CD8+ CIRCULANTES TRAS LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) DEPENDE DE LA GRAVEDAD DEL DAÑO HEPÁTICO

L. Paule<sup>1,2</sup>, J. Martínez<sup>1,3</sup>, A.M. Gómez-Lahoz<sup>1</sup>, C. Fernández Carrillo<sup>2,3</sup>, M. Lario<sup>1</sup>, L. Muñoz<sup>1,2</sup>, F. Gea<sup>1,2,3</sup>, J.L. Calleja<sup>2,4</sup>, J. Monserrat<sup>1,2</sup>, M. Álvarez-Mon<sup>1,5</sup> y A. Albilllos<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

**Introducción:** Los diferentes estados de activación/diferenciación de linfocitos T CD8+ juegan un papel esencial en la respuesta del huésped frente a infecciones virales y tumores. En la infección

por VHC existen evidencias de un defecto en la capacidad efectora del sistema inmune.

**Objetivos:** Estudiar si existen diferencias en la reconstitución del compartimento de linfocitos T CD8+ circulantes tras la curación de la infección por VHC con AAD entre pacientes con y sin cirrosis.

**Métodos:** Análisis mediante citometría de flujo multiparamétrica de los grados de activación/diferenciación de linfocitos T CD8+ (novatos -N-, memoria central -MC-, memoria efectora -ME- y T efectores -TE-) y de la distribución del repertorio asociado al TCR en pacientes con cirrosis por VHC (F4, grupo Cirrosis-VHC, n = 15), infectados por VHC sin cirrosis (F0-F1, grupo VHC, n = 17) y controles sanos (grupo CS, n = 13). A los pacientes se les repitió el estudio 3 meses después de alcanzar la RVS con AAD. También se analizaron los estados de activación/diferenciación de T CD8+ en pacientes con cirrosis alcohólica (n = 15).

**Resultados:** Basalmente y comparados con los controles sanos, los linfocitos T CD8+ de los pacientes VHC presentaban una reducción ( $p < 0,05$ ) del% de las subpoblaciones N ( $30,1 \pm 4,8$  vs  $45,1 \pm 3,5\%$ ), MC ( $2,4 \pm 0,7$  vs  $8,5 \pm 2,4\%$ ) y ME ( $9,3 \pm 1,6$  vs  $22,7 \pm 2,8\%$ ); mientras que el% de TE estaba elevado ( $58,3 \pm 4,9$  vs  $23,6 \pm 1,9\%$ ,  $p < 0,05$ ). La distribución de subpoblaciones T CD8+ era similar en pacientes con cirrosis por VHC y por alcohol. En los pacientes VHC sin cirrosis, la curación de la infección normaliza los T CD8+ MC ( $8,1 \pm 1,8\%$ ) y TE ( $35,7 \pm 4,8\%$ ), pero causa una mayor disminución de T CD8+ N ( $17,9 \pm 3,7\%$ ) y aumento de T CD8+ ME ( $38,3 \pm 4,0\%$ ), siendo estas variaciones significativas respecto a sus valores basales ( $p < 0,05$ ) y a los controles sanos ( $p < 0,05$ ). Por el contrario, en pacientes con cirrosis por VHC la curación de la infección no modifica la distribución basal de las subpoblaciones T CD8+, manteniéndose diferencias significativas respecto a los controles ( $p < 0,05$ ). El repertorio de Vβ del TCR muestra una variación significativa de un grupo de Vβ (Vβ2, Vβ5,1 y Vβ13,6) en infectados por VHC con y sin cirrosis respecto a controles sanos. Sin embargo, el tratamiento antiviral afecta de forma diferente la reconstitución del repertorio en ambos grupos, pues normaliza Vβ2, Vβ5,1 y Vβ13,6 en aquellos sin cirrosis y el Vβ5,1 en aquellos con cirrosis.

**Conclusiones:** La reconstitución del compartimento T CD8+ tras la curación de la infección por VHC con AAD depende de la gravedad del daño hepático. En pacientes sin cirrosis, el tratamiento antiviral normaliza parcialmente el compartimento T CD8+. Por el contrario, en la cirrosis existe un daño importante en dicho compartimento, que parece independiente de la etiología de la cirrosis, y en consecuencia apenas se modifica tras la curación de la infección viral.

## 130. PRIMEROS RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL CON GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

F. Menéndez Blázquez<sup>1</sup>, S. Blanco Sampascual<sup>1</sup>, P. Ruiz Eguíluz<sup>1</sup>, A. Baranda Martín<sup>1</sup>, A.B. Díaz Roca<sup>1</sup>, J. Prieto Elordui<sup>1</sup>, I. Erdozain Larrañaga<sup>1</sup>, P. Gutiérrez Mendizábal<sup>1</sup>, C. Álvarez Fraga<sup>1</sup>, S. de la Maza Ortiz<sup>1</sup>, N. Ispizua Madariaga<sup>1</sup>, I. Gorostiza Hormaetxe<sup>2</sup> y A.J. Calderón García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Basurto, Bilbao.

**Introducción:** Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) han supuesto un cambio de escenario en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) aumentando rotundamente la curación del paciente infectado unido a una marcada mejoría en la seguridad y tolerabilidad. La coformulación glecaprevir/pibrentasvir (G/P) es un potente inhibidor pangenotípico de NS3/4A (G) Y NS5A (P), respectivamente. Dicha combinación ha demostrado en los ensayos clínicos una elevada tasa de curación y un excelente perfil de seguridad.

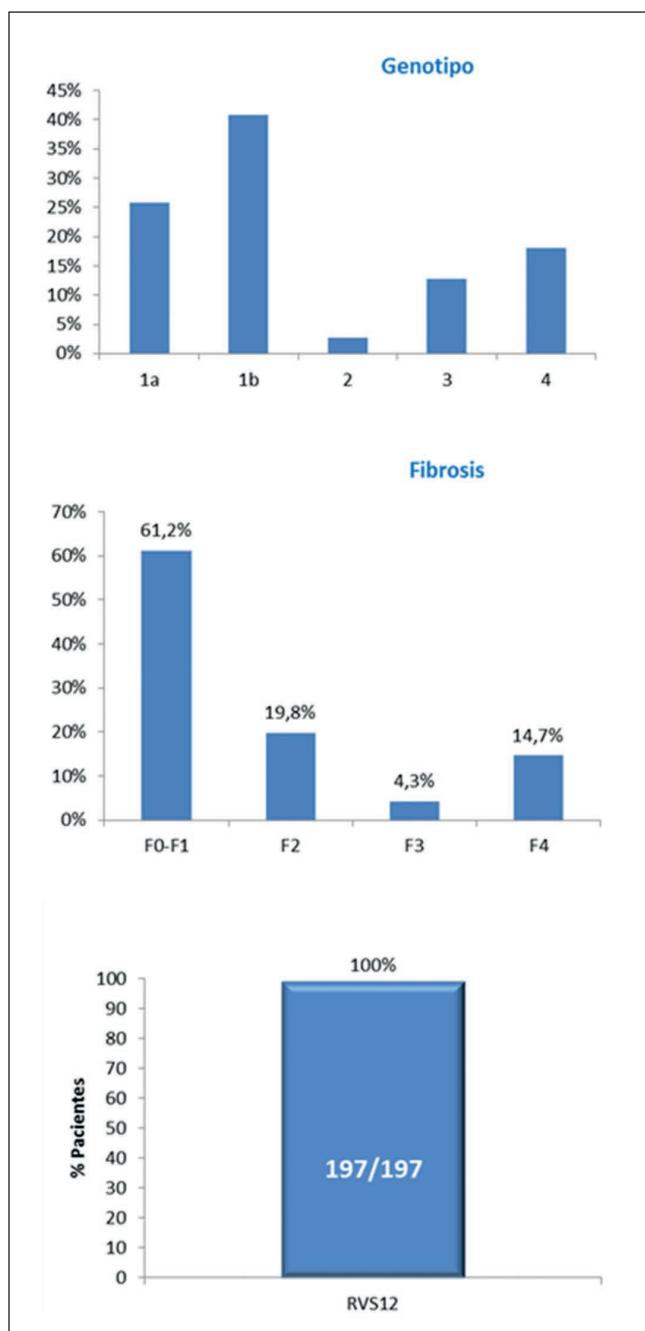
**Objetivos:** Describir las características basales de la población tratada en nuestro hospital así como evaluar la eficacia y seguridad en práctica de vida real de G/P en pacientes infectados VHC.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de pacientes VHC naïve y pretratados con PegINF-RBV (PR) que reciben tratamiento con G/P 8 o 12 semanas según ficha técnica. Analizamos la respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS) y la seguridad del fármaco.

**Resultados:** Se incluyen 336 pacientes. La mayoría de ellos hombres (64%) con una mediana de edad de 56 años. La distribución según genotipo fue: 1b (41%), 1a (26%), 4 (18%), 3 (13%) y 2 (2%) y según el grado de fibrosis, la mayoría F0/F1 (63%), F2 (18%), F3 (6%) y F4 (13%). El 17% de los pacientes habían sido tratados previamente con PR. En el momento del análisis disponemos de datos de 257 pacientes a fin de tratamiento (FT), todos ellos con RNA inde-

etectable y de 197 pacientes en semana 12 postratamiento, sin viremia detectable (RVS). No hubo ninguna suspensión prematura del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron la cefalea y la astenia.

**Conclusiones:** Todos los pacientes (241) que han completado el tratamiento con G/P presentan RNA indetectable El 100% (197/197) de los que han llegado a semana 12 postratamiento presentan RVS, independientemente del grado de fibrosis, del genotipo y del tratamiento previo. La seguridad y tolerabilidad del fármaco son excelentes.



### 131. EFICIENCIA DE UN PROGRAMA DE TELEMEDICINA EN EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN POBLACIÓN RECLUSA

S. Llerena<sup>1,2</sup>, M. Mateo<sup>3</sup>, C. Cobo<sup>4</sup>, J. Cabezas<sup>1,2</sup>, A. Cuadrado<sup>1,2</sup>, A.J. Blasco<sup>5</sup>, P. Lázaro<sup>5</sup> y J. Crespo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Valdecilla IDIVAL, Santander. <sup>3</sup>Centro de Inserción Social José Hierro, Santander. <sup>4</sup>Servicio Médico, Centro Penitenciario del Dueso, Santoña. <sup>5</sup>Investigador independiente en Servicios de Salud, Madrid.

**Introducción:** La cárcel puede representar una oportunidad de salud para los reclusos. El uso de la telemedicina, mejora el acceso a la medicina especializada de poblaciones aisladas como la reclusa.

**Objetivos:** Evaluar los resultados de un programa de telemedicina (PTM) en el manejo de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) en población reclusa desde un punto de vista de la satisfacción y mediante un estudio de coste-eficacia.

**Métodos:** Por una parte se realizó un modelo de evaluación económica, mediante construcción de árboles de decisión, aplicado a una cohorte de reclusos con viremia positiva en 2016. El ámbito es el Centro Penitenciario El Dueso (Cantabria), y el horizonte temporal, un año. Una rama del árbol de decisión reproduce la aplicación real del PTM, y la otra rama reproduce lo que habría ocurrido en la práctica asistencial habitual (PAH). Se asume que los resultados clínicos son los mismos con ambas estrategias (análisis de minimización de costes). Se ha utilizado la perspectiva del sistema de salud (sólo considera costes directos), y la perspectiva social (además incluye los costes indirectos). Se han considerado como costes directos médicos las consultas (presencial o telemedicina) y las pruebas diagnósticas, y como costes directos no médicos los traslados al hospital. Los costes indirectos son los derivados de las horas laborales perdidas por los reclusos que tienen trabajo remunerado. Además, se evaluó la satisfacción de la población reclusa mediante cuestionarios de satisfacción que se realizaban tras cada consulta de telemedicina, sobre una escala de 5 puntos Likert scale.

**Resultados:** Se realizó cribado de hepatitis C a 821 reclusos, de los que 86 (10,2%) tuvieron viremia positiva. Con el PTM el coste medio por paciente fue 1.195 euros (1.135€ fueron costes directos, y 60€ costes indirectos). Con la PAH, estos costes fueron 1.774€ (1.609€, y 165€, respectivamente). El PTM produce un ahorro medio por paciente de 579€, que supone un ahorro en la cohorte de 3.5931€. El coste por paciente de las consultas al especialista fue 9.433€ en el PTM, y 857€ en la PAH, este coste es mayor en el PTM porque participa el especialista del hospital y el médico de la prisión. El coste por paciente de los traslados al hospital fue 193€ en el PTM, y 752€ en la PAH. En cuanto a la satisfacción, todas las respuestas al cuestionario fueron contestadas con puntuaciones por encima de 4, lo que indican un alto nivel de satisfacción.

**Conclusiones:** El uso de la telemedicina, es una estrategia útil para la monitorización de los pacientes con VHC en el ámbito peni-

tencario. El PTM es la estrategia más eficiente debido al ahorro que produce en los costes derivados de los trasladados al hospital y en los costes indirectos, a pesar de que el coste de las consultas al especialista es mayor. A pesar de ser una población de alta complejidad, el uso de PTM es satisfactorio para la población reclusa y para el personal sanitario.

### 132. INDUCCIÓN GENOTIPO-DEPENDIENTE DE CAMBIOS EPIGENÉTICOS CELULARES MEDIADOS POR EL HBsAg DEL VHB EN LÍNEAS CELULARES DE HEPATOMA

A.I. Gil García<sup>1,2</sup>, I.F. Recuero<sup>1,2</sup>, E. Villafranca López de Haro<sup>1</sup>, A. Madejón Seiz<sup>1,2</sup>, M. Romero Portales<sup>1,2</sup>, A. García Sánchez<sup>1,2</sup>, P. Castillo Grau<sup>1,2</sup>, J.C. Erdozaín<sup>1,2</sup>, A. Olveira<sup>1,2</sup>, R. Mena<sup>3</sup>, A. Sánchez Pacheco<sup>4</sup> y J. García-Samaniego Rey<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER). <sup>3</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>4</sup>Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

**Introducción:** Las delecciones en el HBsAg del VHB se asocian con un aumento del riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (HCC). Sin embargo, se desconoce el papel del HBsAg sobre la inducción de cambios epigenéticos celulares, mucho de los cuales están implicados en el desarrollo tumores en humanos, incluyendo el HCC.

**Objetivos:** Analizar el efecto de la expresión del HBsAg de diferentes genotipos del VHB sobre los niveles de fosforilación del residuo de serina 10 en el histona H3 (H3Ser10ph) y los niveles de expresión de la Aurora quinasa B (AKB), cuya actividad está directamente implicada en el control de la H3Ser10ph.

**Métodos:** Se clonaron en el vector de expresión eucariota pCMV-HA-N las regiones codificantes completas del HBsAg de los genotipos A, C, D y E (HBsAg-A, C, D y E) y una variante del genotipo A que contenía una delección de 12 nucleótidos en la región preS2 (HBsAg-A/del) y se transfecaron en las líneas celulares de hepatoma HuH7,5 y HepG2. Los niveles de expresión de H3Ser10ph y AKB, medidos por Western-Blot, se normalizaron respecto a la señal de  $\alpha$ -tubulina y se expresaron como el valor medio de veces de inducción (VI) respecto al control, transfecido con el plásmido pCMV-HA-N vacío.

**Resultados:** El análisis de H3Ser10ph mostró un patrón diferencial según el genotipo del VHB: mientras que el HBsAg-A indujo la fosforilación de la proteína [VI (media  $\pm$  DE):  $1,13 \pm 0,151$ ], el HBsAg-D no produjo ningún cambio y los HBsAg-C y E produjeron una disminución moderada (VI:  $0,95 \pm 0,199$  y  $0,81 \pm 0,023$ , respectivamente). Se encontró el mismo patrón analizando los niveles de AKB: un aumento de AKB inducido por la expresión del HBsAg-A (VI:  $1,26 \pm 0,213$ ), una disminución moderada producida por los HBsAg-C y E (VI:  $0,85 \pm 0,437$  y  $0,89 \pm 0,133$ , respectivamente) y ningún cambio asociado a la transfección del HBsAg-D. Respecto a la variante HBsAg-A/del, se observó un decrecimiento en los niveles de expresión de H3Ser10ph y AKB comparados con los del HBsAg-A (VI:  $0,62 \pm 0,271$  y  $0,94 \pm 0,040$ , respectivamente), tanto en células HuH7,5 como en HepG2.

**Conclusiones:** Los resultados confirman que el HBsAg puede inducir modificaciones postraduccionales de histonas a nivel de H3Ser10ph en un mecanismo genotipo dependiente, a través de la regulación de la expresión de la actividad enzimática de la AKB. El HBsAg del genotipo C y las variantes de delección de preS2, dos factores clínicamente relacionados con el desarrollo de HCC, presentaron un patrón similar de regulación epigenética, lo que sugiere el potencial papel de la AKB en los mecanismos moleculares de desarrollo de HCC en pacientes con hepatitis B crónica.

### 133. EL TRATAMIENTO CON SOFOSBUVIR MEJORA LA RESISTENCIA A LA INSULINA INDUCIDA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

E. Rey<sup>1</sup>, J. Ampuero<sup>2,3</sup>, F. Molina-Jiménez<sup>4</sup>, D. Tello<sup>1</sup>, C. García-Monzón<sup>1,3</sup>, M. Romero-Gómez<sup>2,3</sup>, P. Majano<sup>4</sup> y Á. González-Rodríguez<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>4</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid.

El descubrimiento de nuevos agentes antivirales de acción directa (ADD) se ha convertido en un gran avance en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). Entre ellos, el sofosbuvir, en combinación con ribavirina u otros ADD, ha mejorado considerablemente la tasa de curación de la infección por VHC. Esta patología hepática está asociada con la aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, junto con alteraciones en el metabolismo lipídico del hígado y muerte celular. El objetivo de este estudio fue determinar los efectos del sofosbuvir sobre las complicaciones metabólicas asociadas a la infección por VHC. Para ello, se incluyeron en el estudio 41 pacientes (edad media:  $53,48 \pm 9,78$  años) resistentes a la insulina pre-tratamiento (índice de resistencia a la insulina, HOMA-IR  $> 2,5$ ) que alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS) tras el tratamiento. Los pacientes fueron tratados durante 12-24 semanas con diferentes regímenes antivirales basados en sofosbuvir (SOF): SOF/daclatasvir (DAC)/ribavirina (RVB) (n = 7), SOF/ledipasvir (LED)/RBV (n = 12); SOF/DAC (n = 5); SOF/LED (n = 16); SOF/simeprevir (SIM) (n = 2). Se determinaron diferentes parámetros del metabolismo glucídico y lipídico al empezar y finalizar el tratamiento correspondiente, y un año después de finalizar el mismo. Asimismo, se utilizó una línea de hepatocitos humanos que expresan un replicón del VHC de manera estable para determinar los mecanismos moleculares involucrados en la señalización de la insulina regulados por sofosbuvir. Como era de esperar, se observó una reducción significativa de los marcadores de daño hepático (ALT, AST, GGT y bilirrubina total) en los pacientes ya al final del tratamiento que se mantuvo un año después. Asimismo, se observó una bajada significativa del HOMA-IR a lo largo del tiempo de estudio. Curiosamente, se encontró un aumento significativo en el contenido de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mantenido en el tiempo tras el tratamiento, mientras que no se observaron diferencias en los niveles de triglicéridos y de lipoproteínas de alta densidad (HDL). A nivel molecular, se observó que en los hepatocitos que expresan un replicón del VHC de manera estable tratados con sofosbuvir se consiguió una eliminación del virus a la semana del tratamiento. Estas células mejoraron la respuesta a la insulina comparada con las células sin tratar y monitorizada mediante el análisis de la fosforilación del receptor de la insulina (IR) y de la proteína quinasa B (PKB, AKT) tras la estimulación con la hormona. Además, se observó que los niveles de proteína del sustrato del IR, IRS1, aumentaron tras el tratamiento con sofosbuvir debido a una disminución en la fosforilación de residuos serina de dicho sustrato. En conclusión, estos resultados sugieren que el sofosbuvir mejora la respuesta deficiente a la insulina producida por la infección del VHC.

### 134. ¿PUEDE EL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA MODIFICAR LA COMPLEJIDAD DE LA CUASIESPECIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B? CARACTERIZACIÓN DE LA CUASIESPECIE DEL GEN X DEL VHB EN PACIENTES CON HEPATITIS D CRÓNICA

C. Godoy<sup>1,2</sup>, S. Sopena<sup>1,3</sup>, J. Gregori<sup>2,3</sup>, D. Tabernero<sup>1,3</sup>, M.F. Cortese<sup>1,2</sup>, R. Casillas<sup>1,2</sup>, M. Yll<sup>1,2</sup>, C. González<sup>1</sup>, A. Rando<sup>1</sup>,

R.M. López<sup>1</sup>, J. Quer<sup>2,3</sup>, R. Esteban<sup>3,4</sup>, M. Riveiro Barciela<sup>3,4</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>1,3</sup> y M. Buti<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Patología Hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>2</sup>Laboratorio de Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

**Introducción:** En presencia del virus de la hepatitis D (VHD), el virus de la hepatitis B (VHB) es menos replicativo, pero su mecanismo de interacción sigue siendo poco conocido. El estudio de la cuasiespecie (QS) del VHB en el gen que codifica su proteína X (HBX), una proteína trans-activadora multifuncional, en pacientes con infección crónica VHB/VHD (HCD), puede proporcionar información valiosa sobre la interacción entre ambos virus. El objetivo de este estudio fue comparar la complejidad de la QS VHB en HBX entre pacientes con HCD y pacientes en diferentes fases de la monoinfección crónica por VHB.

**Métodos:** Se incluyeron 24 pacientes no tratados y sin co-infecciones por VHC ni VIH, 7 (29,2%) con infección crónica (IC) HBeAg-negativa, 8 (33,3%) hepatitis crónica B (HCB) HBeAg-negativa y 9 (37,5%) HCD. De estos se seleccionó 1 muestra de suero con niveles de ADN-VHB  $\geq 2,5$  logUI/mL, determinados por PCR a tiempo real (COBAS 6800, Roche Diagnostics). La QS de la región 5' del HBX (nucleótidos 1255-1611) fue analizada mediante secuenciación masiva (MiSeq, Illumina). De las secuencias obtenidas se estudió el genotipo del VHB por filogenésis y la complejidad mediante índices basados en la incidencia [número de haplotipos (nHpl) y número de mutaciones (nMuts)], abundancia (números de Hill de orden  $q = 1$  y  $q = 2$ ) y funcionales [frecuencia de mutación (Mf) y diversidad nucleotídica (Pi)].

**Resultados:** Los pacientes HCB mostraron niveles de ADN-VHB más altos (mediana [IQR] = 5,4 [3,9-6,2] logUI/mL) que los IC (3,2 [2,8-3,4] logUI/mL,  $p < 0,01$ ) y que los HCD (3,4 [3,2-4] logUI/mL,  $p = ns$ ). 15/24 pacientes (62,5%) presentaron una mezcla compleja de genotipos del VHB, en su mayoría A/D/C. La complejidad de la QS VHB fue mayor en pacientes IC que en HCB para nHpl (IC 1,97 veces más [x] que HCB,  $p < 0,05$ ), nMuts (2,69x,  $p < 0,01$ ) y números de Hill de orden  $q = 1$  y  $q = 2$  (3,21x y 3,51x respectivamente, ambos  $p < 0,05$ ). Los pacientes con HCD mostraron la misma tendencia respecto a los HCB, pero las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en los números de Hill de orden  $q = 2$  (3,16x,  $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los índices funcionales (Mf y Pi).

**Conclusiones:** Por primera vez la complejidad de la QS VHB ha sido analizada mediante secuenciación masiva en pacientes con HCD. La tendencia a una mayor complejidad, en términos de incidencia y abundancia de las poblaciones que forman la QS, en los pacientes donde el VHB se replica menos (HCD e IC), sugiere una mayor prevalencia de variantes con baja aptitud replicativa en estos pacientes. Se requieren estudios adicionales, con cohortes de pacientes más grandes y ensayos fenotípicos, para confirmar los resultados obtenidos y comprender los mecanismos de interacción entre el VHD y la QS VHB en el HBX.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (FIS PI17/02233) co-financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

### 135. PROGRESOS EN LA ELIMINACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN NAVARRA

R. Juanbeltz<sup>1,2</sup>, A. Pérez-García<sup>2,3</sup>, A. Aguinaga<sup>3</sup>, I. Martínez-Baz<sup>1,2</sup>, I. Casado<sup>1,2</sup>, C. Burgui<sup>1,2</sup>, S. Goñi-Esarte<sup>4</sup>, J. Repáraz<sup>5</sup>, J.M. Zozaya<sup>4</sup>, R. San Miguel<sup>6</sup>, C. Ezpeleta<sup>3</sup> y J. Castilla<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Salud Pública de Navarra-IdiSNA, Pamplona. <sup>2</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología; <sup>4</sup>Servicio de Digestivo; <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

**Objetivos:** Monitorizar la prevalencia de infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC) en Navarra a enero de 2015 y diciembre de 2017, así como la tasa de nuevos diagnósticos de ARN-VHC y la tasa de aclaramiento viral post-tratamiento durante ese período.

**Métodos:** Estudio prospectivo de la cohorte de población residente en Navarra cubierta por el Servicio Navarro de Salud (aproximadamente 615.000 habitantes). Mediante las bases de datos de Microbiología, se definió la infección activa prevalente como el resultado de ARN-VHC positivo en la última determinación anterior al 1 de enero de 2015. Si el resultado de ARN-VHC era positivo por primera vez entre 2015 y 2017 se consideró nuevo diagnóstico de infección por VHC. La información sobre tratamientos para el VHC se obtuvo de los registros de farmacia hospitalaria. Se llevaron a cabo modelos multivariantes de regresión logística y de Poisson para identificar diferencias en la prevalencia, y en la tasa de nuevos diagnósticos y de aclaramiento viral post-tratamiento respectivamente, en función del sexo, década de nacimiento, país de origen, lugar de residencia, nivel de ingresos (bajo: sin ingresos o dependencia; medio:  $< 18.000$  €/año; alto:  $> 18.000$  €/año) e infección por VIH.

**Resultados:** A comienzo de 2015, 1.503 pacientes tenían ARN-VHC positivo (2,4/1.000 habitantes), prevalencia que se redujo en un 47% a final del 2017 (1,3/1.000 habitantes). Durante el período de estudio se detectaron 333 (18/100.000 personas-año) nuevos casos de ARN-VHC, aunque 257 de ellos ya tenían serología previa conocida y solamente 76 personas (23%; 4,2/100.000 personas-año) fueron nuevos diagnósticos de anticuerpos anti-VHC y ARN-VHC positivos. La prevalencia y los nuevos diagnósticos de infección activa por VHC fueron más frecuentes en hombres, población nacida entre 1950-1979, pacientes VIH y en aquellos con niveles de ingresos medios o bajos. La negativización de la viremia con terapia antiviral ocurrió en 984 pacientes (22,7/100 personas-año), aunque fue menos frecuente en nacidos antes de 1940 (RR = 0,3; IC95% 0,1-1,0), inmigrantes (RR = 0,7; IC95% 0,6-0,9) y personas con niveles de ingresos medios (RR = 0,8; IC95% 0,7-0,9) o bajos (RR = 0,7; IC95% 0,5-0,8).

**Conclusiones:** La prevalencia de infección activa por el VHC en Navarra ha disminuido aproximadamente a la mitad en tres años, debido al elevado número de pacientes con aclaramiento viral post-tratamiento. A pesar de este descenso, existen diferencias socio-económicas que justifican la necesidad de intervenciones dirigidas a los grupos más desfavorecidos.

Financiación: Proyecto E IPT-VHC, Plan estratégico de la hepatitis C, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social e Instituto de Salud Carlos III.

### 136. ESTUDIO ABIERTO DE FASE III PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON GRAZOPREVIR + ELBASVIR PARA LA HEPATITIS C CRÓNICA RECENTE EN EL PACIENTE COINFECTADO VIH/VHC

B. Álvarez Álvarez<sup>1</sup>, M. Laguno<sup>2</sup>, M. Martínez-Rebollar<sup>2</sup>, L. Prieto Pérez<sup>1</sup>, E. de Lazzari<sup>3</sup>, A. González-Cordón<sup>2</sup>, B. Torres<sup>2</sup>, J. Rojas<sup>2</sup>, A. Inciarte<sup>2</sup>, J.L. Blanco<sup>2</sup>, E. Martínez<sup>2</sup>, A. Cabello<sup>1</sup>, M. Górgolas Hernández-Mora<sup>1</sup>, M. Fernández Guerrero<sup>1</sup> y J. Mallolas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona.

<sup>3</sup>Hospital Clínic/IDIBAPS, Barcelona.

**Introducción:** Las infecciones agudas por el virus de la hepatitis C (HAC) entre varones VIH positivos que tienen sexo con hombres

(HSH) han aumentado en los últimos años. La eliminación espontánea del VHC en estos pacientes es baja; por lo tanto, la mayoría deberán recibir tratamiento. La terapia recomendada en las guías hasta hace escasamente un año era el interferón pegilado asociado a ribavirina (P/R) durante 24 semanas con una respuesta virológica sostenida (RVS) alrededor del 60%. Esta baja eficacia junto a los alentadores datos de RVS con los nuevos AAD (antivirales de acción directa) que se iban comunicando motivaron que muchos pacientes con HAC en los últimos años rechazaran el tratamiento clásico con P/R, a la espera de poder tratarse con ADD. Una vez en el mercado, inicialmente los AAD estuvieron reservados a pacientes con hepatopatía crónica avanzada. Este estudio se centra en pacientes que quedaron excluidos de las indicaciones iniciales de las terapias con AAD.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con grazoprevir + elbasvir en la hepatitis C crónica reciente en pacientes coinfecados por el (virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

**Métodos:** Estudio abierto, fase III, prospectivo y multicéntrico (Hospital Clínic de Barcelona y Fundación Jiménez-Díaz de Madrid.) Se incluyeron pacientes con infección crónica por el VIH y una infección crónica reciente por el VHC (genotipo 1 o 4), definida como un episodio conocido de hepatitis aguda C en los últimos 4 años. Todos los pacientes recibieron el fármaco de estudio; durante 8 semanas (en genotipo 1b) o 12 semanas (en genotipo 1a o 4). Se definió la RVS como un ARN del VHC en plasma indetectable en la semana 12 posttratamiento.

**Resultados:** Entre mayo'17 y marzo'18 se incluyeron 48 pacientes. HSH 100%: edad media 41 años. Todos recibían TARV (79% DöI y 21% Ral) con buen control viral. Por genotipos del VHC: 2 GT 1b, 24 pac GT 1a y 22 pac GT 4. Fibroscan medio 4,8Kpa. RNA > 800.000 el 63%. La tasa de RV al finalizar el tratamiento conseguida es del 98% (1 sólo fracaso) y la RVS de los que han completado el seguimiento (n = 40) es del 100%. El 62% de los pacientes presentaron efectos adversos, la mayoría (88%) leves y sólo el 24% relacionados con el tratamiento. 42 (87%) pacientes presentaron de forma concomitante al diagnóstico de HAC otra ETS.

**Conclusiones:** El tratamiento con grazoprevir + elbasvir en la hepatitis C crónica reciente en pacientes coinfecados por el VIH es altamente eficaz y segura.

### 137. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA DESCONOCIDA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C EN NAVARRA

C. Burgui<sup>1,2</sup>, R. Juanbeltz<sup>1,2</sup>, A. Aguinaga<sup>3</sup>, I. Martínez-Baz<sup>1,2</sup>, J.M. Zozaya<sup>4</sup>, J. Reparaz<sup>5</sup>, R. San Miguel<sup>6</sup>, C. Ezpeleta<sup>3</sup> y J. Castilla<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Salud Pública de Navarra-IdiSNa, Pamplona. <sup>2</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). <sup>3</sup>Servicio de Microbiología; <sup>4</sup>Servicio de Digestivo; <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra-IdiSNa, Pamplona.

**Objetivos:** En el pasado, un número importante de pacientes presentaron serologías positivas del virus de la hepatitis C (VHC) sin completarse el estudio de infección activa. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de una intervención activa para la reevaluación de estos pacientes con el fin de detectar y tratar las posibles infecciones activas no diagnosticadas.

**Métodos:** La población de estudio fue la cubierta por el Servicio Navarro de Salud a junio de 2018. Se establecieron tres pasos: 1) mediante el cruce de bases de datos de laboratorio actuales e históricas, se realizó el cribado automático de pacientes con resultado serológico sugestivo de positividad para el VHC y que no habían concluido su estudio; 2) se revisaron las historias clínicas buscando si constaban determinaciones posteriores de anticuerpos o cargas

virales o referencias a la continuación del estudio en otros centros sanitarios; y 3) en aquéllos casos en los que persistía la sospecha de una infección no confirmada, se comunicó a su médico de Atención Primaria, indicando la conveniencia de informar al paciente y solicitar nueva analítica con serología y carga viral (CV) del VHC.

**Resultados:** En el cribado automático se identificaron 704 pacientes residentes en Navarra que presentaban resultados sugestivos de posible infección por el VHC. La revisión de la historia clínica permitió descartar 347 (49%) por los siguientes motivos: 231 eran falsos positivos (resultado posterior de anticuerpos negativos), en 78 ya se había descartado la infección activa (CV negativa), 31 ya tenían un diagnóstico de infección por VHC (17 en seguimiento en el Servicio Navarro de Salud y 14 en centros privados u otras CCAA) y 7 habían fallecido durante el periodo de revisión de historias. De los 357 (51%) pacientes que se derivaron para estudiar, 4 tenían infección por VIH, y en estos casos se informó a sus médicos del Servicio de Infecciosas. Hasta el momento, se disponen resultados preliminares de la nueva analítica de 50 pacientes (14%). De ellos, en 17 (34%) se ha confirmado la infección activa por presentar CV positiva y en 33 (66%) se ha descartado. De los 17 pacientes con viremia positiva, 13 (77%) han sido derivados al Servicio de Digestivo, 2 de ellos han comenzado tratamiento con un antiviral de acción directa y el resto están pendiente de iniciarla en un corto periodo de tiempo.

**Conclusiones:** Esta actividad está sirviendo para identificar pacientes que habían quedado con un resultado serológico positivo para el VHC, sin haberse completado el estudio. Se han detectado y derivado a tratamiento un número apreciable de infecciones activas por el VHC que permanecían ocultas. Esta actuación se demuestra efectiva para alcanzar el objetivo establecido por la OMS de eliminar el VHC para el año 2030.

**Financiación:** proyecto EIPT-VHC, Plan estratégico de la hepatitis C, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social e Instituto de Salud Carlos III.

### 138. IDENTIFICACIÓN DE SUBPOBLACIONES DE PACIENTES SUBSAHARIANOS CON ALTA PREVALENCIA DE MUTANTES DE DELECIÓN DE HBSAG. IMPLICACIONES CLÍNICAS

A.I. Gil García<sup>1,2,3</sup>, A. Madejón Seiz<sup>1,2,3</sup>, I.F. Recuero<sup>1,2,3</sup>, E. Villafranca López de Haro<sup>1</sup>, M. Romero Sánchez<sup>1,2,3</sup>, A. García Sánchez<sup>1</sup>, A. Olveira<sup>1,2</sup>, J.C. Erdozaín<sup>1</sup>, P. Castillo<sup>1</sup>, R. Mena<sup>4</sup> y J. García-Samaniego Rey<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades

Hepáticas y Digestivas (CIBER). <sup>3</sup>Instituto de Investigación del

Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid. <sup>4</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Madrid.

**Introducción:** Las mutaciones de delección en la región codificante del HBsAg del VHB, especialmente en las regiones de PreS, se asocian a un incremento del riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. La identificación de estas variantes es de gran importancia a la hora de la toma de decisiones terapéuticas.

**Objetivos:** Estudiar la prevalencia y persistencia de mutaciones en la región codificante del HBsAg en una subpoblación de pacientes subsaharianos (pacientes procedentes de Guinea Ecuatorial) sin tratamiento antiviral, residentes en España, frente a una población caucásica nativa.

**Métodos:** Se incluyeron muestras de plasma de 28 pacientes (8 subsaharianos y 23 caucásicos) HBeAg- negativo en zona gris de tratamiento [ADN-VHB: 2.000-20.000 UI/ml y estadio de fibrosis: F0-F2]. Se analizó por PCR/secuenciación poblacional la región codificante completa del HBsAg y se realizó un análisis filogenético utilizando el paquete informático MEGA5.

**Resultados:** El espectro de mutantes en la región codificante del HBsAg incluía 2 pacientes con delección en PreS1, 5 en PreS2, 1 en S y 3 con mutaciones a en el codón de inicio de PreS2. La prevalencia de dichas mutaciones mostró un patrón geográfico, y fue significativamente mayor en los pacientes subsaharianos que en los caucásicos tanto a nivel global [7/8 (85%) vs 2/23 (15%), respectivamente], como en los pacientes infectados por el genotipo A [2/2 vs 0/6, respectivamente]. Especialmente significativa fue la identificación de un paciente infectado por un genotipo recombinante A/G que presentaba una delección en el gen S. Estructuralmente, esta variante presenta en la región precore/core un fragmento de 91 bases (nucleótidos 1814-1905) con homología con genotipos no-A (D o E), una inserción de 36 nucleótidos característica del genotipo G y el resto de la región codificante de genotipo A. De las 14 secuencias recombinantes A/G descritas en la literatura, únicamente 3 de ellas presentan puntos de recombinación en la región codificante del core, y la máxima homología (94%) se encontró con un paciente nigeriano (número de acceso: AM110794) diagnosticado como triple recombinante E/G/A. Además de la alta tasa de homología, la estructura de la zona de recombinación fue idéntica entre la secuencia aquí descrita y el aislado nigeriano. El paciente presentó DNA-VHB detectable durante 11 años [viremia (media  $\pm$  DE):  $2.594 \pm 2.920$  UI/ml; rango: 52-9.554 UI/ml]. La presencia de la secuencia recombinante se mantuvo como especie viral mayoritaria en tres muestras separadas por un periodo de tiempo máximo de 4 años.

**Conclusiones:** Los resultados sugieren la existencia de subpoblaciones de pacientes con variantes virales de alto riesgo de desarrollo de HCC, así como de cepas recombinantes estables en la región de Guinea Ecuatorial. La identificación de estas variantes es importante a la hora de tomar decisiones terapéuticas en pacientes inmigrantes subsaharianos en zona gris de tratamiento.

### 139. IMPACTO CLÍNICO DEL DIAGNÓSTICO EN UN ÚNICO PASO EN LA DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

L. López Couceiro<sup>1</sup>, B. Labrador Vázquez<sup>1</sup>, A. Pérez Rivilla<sup>2</sup>, O. Hernández Castro<sup>1</sup>, M.L. Manzano Alonso<sup>1</sup>, R. Muñoz Gómez<sup>1</sup>, G. Castellano Tortajada<sup>1</sup> e I. Fernández Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Medicina de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Desde la introducción de los nuevos antivirales orales para la hepatitis C, el número de pacientes tratados en España va en aumento y cada vez es menor el porcentaje de casos con serología positiva anti-hepatitis C que tienen infección. El diagnóstico en único paso consiste en la determinación en una sola muestra de los Ac contra VHC y de datos de infección (PCR o Ag del core), en los pacientes de nuevo diagnóstico serológico. Esto pretende acelerar el acceso al tratamiento de pacientes con infección no conocida y descartar aquellos que han resuelto la infección de forma espontánea. El objetivo de este estudio fue valorar el impacto clínico del diagnóstico en un solo paso de la infección por VHC en un hospital terciario.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de pacientes con serología positiva para VHC realizadas por el Servicio de Microbiología de nuestro hospital durante un año, desde la introducción del diagnóstico en un único paso de la infección por VHC (septiembre de 2017 a septiembre de 2018). En los casos en los que se demostró infección (por PCR) se añadía en el resultado una nota recomendando al médico solicitante la derivación a Digestivo. Se estudió cada resultado de carga viral positiva para determinar en cuál de ellos el diagnóstico fue en un único paso (nuevos diagnósticos). Se

investigó la procedencia de la solicitud y se comprobó la derivación y el tiempo a consulta en el Servicio de Digestivo.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, 1.894 pacientes tuvieron serología positiva anti-hepatitis C, demostrándose infección en 449 (23,7%). De los pacientes con infección por VHC, 371 (82,6%) eran pacientes con diagnóstico previo, ya derivados a Digestivo para tratamiento antiviral. Los 78 restantes (17,4%) fueron diagnosticados mediante un único paso: 34 pruebas solicitadas por Atención Primaria y 44 por Atención Especializada. La media de tiempo de derivación a Digestivo fue 3,1 meses. 23 pacientes (29,4%) de nuevo diagnóstico todavía no habían sido derivados en el momento del estudio, con un tiempo medio desde el diagnóstico de 6,4 meses (3-13 meses). De ellos, 16 (70%) fueron estudios solicitados desde Atención Primaria.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, el diagnóstico de VHC en único paso detectó un porcentaje significativo de nuevas infecciones. Sin embargo, son necesarias nuevas estrategias que favorezcan una derivación directa al especialista de digestivo, que disminuya el tiempo hasta el tratamiento y que impida la pérdida de pacientes en el circuito sanitario.

### 140. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B AGHBE NEGATIVO

J. Sanz Sánchez, R.M. Saiz Chumillas, R. Pereda García, J. Gómez Camarero, C. Fernández Marcos, A. Puebla Maestu y E. Badía Aranda

Hospital Universitario de Burgos.

**Introducción:** Los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B AgHBe negativo (ICBAEN), se definen por la presencia de Ac antiHBe, ALT normal y DNA-VHB bajo, generalmente  $< 2.000$  UI/ml. Durante el seguimiento la mayoría permanecen estables, algunos necesitan tratamiento antiviral (hepatitis crónica AgHBe negativo) y otros experimentan seroconversión espontánea.

**Objetivos:** Estudiar la evolución de los pacientes con ICBAEN (seroconversión HBsAg, necesidad de tratamiento y progresión de la fibrosis). Valorar si las características basales predicen la posibilidad de seroconversión, tratamiento o progresión de la fibrosis.

**Métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo que incluye los pacientes ICBAEN seguidos en nuestro servicio desde 2013 hasta la actualidad. Definición ICBAEN: HBeAg -, Ac antiHBe +, ALT normal, DNA-VHB  $< 20.000$  UI/mL y fibrosis no significativa (Fibroscan  $< 8,3$  KPa). Se recogieron basalmente datos epidemiológicos, analíticos (ALT/AST, albúmina, plaquetas, DNA-VHB) y el estadio de fibrosis medido por Elastografía de Transición (ET). Se recogió la evolución de los mismos hasta la seroconversión, inicio de tratamiento antiviral o fin del estudio.

**Resultados:** Se incluyeron 151 pacientes (60% varones, edad media 53 años). Características basales (medianas): DNA-VHB 179,5 UI/ml (26-844), plaquetas  $205 \times 10^9/L$  (78-252), AST 22 UI/L (17-27), ALT 22 UI/L (17-31), albúmina 4,3 g/dL (3,8-4,5), Fibroscan 4,8 kPa (3,9-6,1). Al final del seguimiento: DNA-VHB 225,5 UI/mL (20-914), plaquetas  $212 \times 10^9/L$  (74-251), AST 21 UI/L (18-25), ALT 22 UI/L (17-31), albúmina 4,2 g/dL (3,8-4,5), Fibroscan 4,8 kPa (4-5,9). Existió seroconversión HBsAg en 9 pacientes (6%). Tres pacientes requirieron tratamiento (2%). Las variables basales relacionadas con la seroconversión fueron ALT (16 vs 23), plaquetas (178 vs 207) y DNA-VHB (10 vs 260), todas ellas menores en los pacientes que seroconvirtieron ( $p < 0,05$ ). La necesidad de tratamiento se asoció con mayor DNA-VHB inicial (3661 vs 169;  $p < 0,05$ ). El estadio de fibrosis se mantuvo estable (F0-F1) excepto en 3 (2%) pacientes: 2 progresaron a F2 y otro a F3-F4, pero el valor de la ET aumentó más del 30% sobre el valor basal en 15 (10%) de los pacientes. No

hubo diferencias significativas en edad, ALT/AST o DNA basal entre los pacientes con aumento > 30% de la ET frente al resto, pero sí en la ET basal, que fue menor (4,2 vs 5,2 kPa;  $p = 0,024$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes ICBAEN se mantienen generalmente estables durante el seguimiento. Presentan tasas de seroconversión AgHBs bajas y aún más bajas de necesidad de tratamiento y progresión de la fibrosis. Valores menores de ALT y plaquetas basales se relacionan con mayor tasa de seroconversión, aunque en todos los pacientes estas variables se mantienen dentro de límites normales. El DNA-VHB inicial puede considerarse un factor pronóstico ya que cifras iniciales bajas se relacionan con seroconversión y cifras mayores se relacionan con necesidad de tratamiento.

#### 141. DIFERENCIAS EN LA DURACIÓN DE LOS TEST DIAGNÓSTICOS DE LA HEPATITIS E AGUDA: ¿ES LA IgM EL MEJOR MARCADOR DIAGNÓSTICO?

M. Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, A. Rando<sup>3</sup>, S. Piriz<sup>3</sup>, A. Barreira<sup>1</sup>, M.I. Costafreda<sup>4</sup>, D. Tabernero<sup>3</sup>, J. Quer<sup>2,3</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>2,3</sup>, R. Esteban<sup>1,2</sup> y M. Buti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

<sup>3</sup>Laboratorio de Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>4</sup>Laboratorio de Seguridad Transfusional, Banc de Sang i Teixits, Servei Català de la Salut, Barcelona.

**Introducción:** El diagnóstico de hepatitis aguda E suele basarse en la presencia de IgM positiva dada la escasa duración en plasma del ARN VHE. Recientemente, el antígeno (Ag) del VHE se ha descrito como un nuevo test diagnóstico. El objetivo de este estudio fue analizar la duración de los diferentes test diagnósticos en sujetos con hepatitis aguda E.

**Métodos:** Estudio prospectivo que incluyó todos los casos de hepatitis aguda E en sujetos mayores de 16 años atendidos en un hospital terciario entre 2014 y 2017. El diagnóstico de hepatitis aguda E se basó en elevación de ALT (> 5xLN) + IgM VHE positiva. En 2018 se realizó un seguimiento clínico y analítico que incluyó ALT, ARN VHE, Ig M (Mikrogen y Wantai) y Ag VHE.

**Resultados:** De 242 casos de hepatitis agudas, 63 (26%) fueron hepatitis agudas E: 51% varones, edad 53 años (IQR 39-69), 23% tratamiento inmunosupresor incluyendo 11% trasplantados de órgano sólido, 11% cirróticos. Factores de riesgo: 19% ingesta de carne cruda o de caza, 21% zonas rurales, 6% manipulación de carne, 6% transfusión reciente, 5% viajes a países endémicos. Al diagnóstico, 67% presentaba síntomas, 32% ictericia, ALT 422 UI/mL (IQR 194-856). Se realizó ARN VHE en 36 casos, siendo positivo en 12 (33%). Pronóstico de la hepatitis aguda E: 58 (92%) curación (56 casos autolimitados, 2 tras ribavirina), 3 (5%) hepatitis crónica E y 2 (3%) cirróticos fallecieron por la hepatitis aguda E. Incidencia de hepatitis crónica E en trasplantados: 43% (3/7). Los 3 recibieron tratamiento con ribavirina, pero sólo 1 alcanzó respuesta virológica sostenida. Seguimiento en 2018: en 40 sujetos se realizó control, 16 fueron pérdidas de seguimiento y 7 fallecieron. Dos de los sujetos control, ambos con hepatitis crónica E, persistían con IgG, IgM y ARN VHE positivos, por lo que fueron excluidos del análisis. En los 38 sujetos con hepatitis aguda E resuelta (ARN VHE al control negativo), el seguimiento se realizó tras una mediana de 32 meses (rango 8-54), persistiendo la IgM (Mikrogen) positiva en 20 (53%). Porcentaje de IgM positiva según los meses hasta el control: 8-12: 100%; 12-24: 88%; 24-36: 31%; > 36: 47%. Factores que impactaron en la duración de la IgM: edad > 65 años al diagnóstico ( $p = 0,05$ ) y meses hasta el control ( $p = 0,04$ ). Las mismas muestras se testaron con la IgM de Wantai, siendo positivas el 17%. Todos los sujetos

positivos para IgM Wantai también lo fueron para Mikrogen. Media de meses hasta el seguimiento en los casos positivos para Wantai: 40 (rango 23-47). Todas las muestras fueron negativas para el Ag VHE.

**Conclusiones:** La IgM VHE tiene una larga duración, con el 17-53% de sujetos todavía positivos tras más de 2 años y medio de la hepatitis aguda E. La duración de la Ig M VHE varía en función del test diagnóstico. Estos resultados sugieren que el antígeno del VHE podría ser una prueba más útil que la serología para diagnóstico de hepatitis aguda E.

#### 142. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA TRATADOS CON AAD

R. Honrubia<sup>1</sup>, A. Madejón<sup>1,2</sup>, M. Romero<sup>1,2</sup>, A. García-Sánchez<sup>1</sup>, A. Olveira<sup>1,2</sup>, P. Castillo<sup>1</sup>, J.C. Erdozain<sup>1</sup> y J. García-Samaniego<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER).

**Introducción:** La hepatitis crónica C es un factor limitante en la calidad de vida de los pacientes, no solo por la sintomatología asociada, sino por la repercusión en los parámetros generales de calidad de vida incluso en estadios asintomáticos. Por este motivo es importante evaluar la evolución de la percepción de estos parámetros tras el tratamiento y la curación de la infección viral.

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio es conocer la mejora en la calidad de vida percibida por los pacientes asintomáticos con hepatitis C tratados con AAD.

**Métodos:** El trabajo se diseñó como un estudio observacional, prospectivo y longitudinal en el que se compararon dos grupos de pacientes con estadio de fibrosis F2 o superior: A) 84 pacientes tratados con AAD; y B) 12 pacientes control no tratados. Se realizaron los cuestionarios EQ-5D-5L y el SF-36 a diferentes tiempos: i) previo al tratamiento; ii) tras finalizar el tratamiento (grupo A,  $n = 50$ ) o en su siguiente revisión clínica (grupo B,  $n = 6$ ); y iii) 12 semanas después de haberlo finalizado (grupo A,  $n = 24$ ). El efecto sobre el cambio en la calidad de vida se estudió mediante un modelo de análisis de la covarianza (ANOVA).

**Resultados:** A nivel basal únicamente se encontraron diferencias significativas en los valores de percepción de vitalidad, energía o fatiga, entre el grupo de pacientes tratados y controles [media (X): 0,13 vs -0,49, respectivamente;  $p = 0,026$ ]. Durante el seguimiento de 6 meses realizado en el grupo control, no se observaron cambios en ninguno de los parámetros analizados. Por el contrario, en los pacientes tratados se observaron mejorías significativas entre la visita basal y la de final de tratamiento a nivel de dolor (X: 1,79 vs 2,06;  $p = 0,049$ ), ansiedad (X: 2,05 vs 1,98;  $p = 0,048$ ), estado de salud (X: 1,65 vs 1,96;  $p = 0,08$ ) y vitalidad (X: 1,65 vs 2,06;  $p = 0,021$ ). Asimismo, se verificaron mejorías significativas más tardías, entre la visita basal y la de final de seguimiento, en el estado de salud (X: 1,65 vs 2,40;  $p = 0,05$ ), funcionamiento físico (X: 1,70 vs 2,26;  $p = 0,005$ ), dolor corporal (X: 1,79 vs 2,15;  $p = 0,04$ ), y percepción de limitaciones por problemas físicos (X: 1,67 vs 2,15;  $p = 0,006$ ) o emocionales (X: 1,58 vs 2,33;  $p = 0,002$ ). En conjunto, la percepción general de calidad de vida mejoró significativamente en los pacientes tratados tras finalizar el tratamiento (X: 1,58 vs 2,17;  $p = 0,006$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con AAD produce una mejoría en la percepción de calidad de vida de los pacientes tratados. Dicha mejoría se produce tempranamente, al finalizar el tratamiento, en los parámetros de percepción de salud y vitalidad, y se extiende a una mejoría en la percepción de limitaciones físicas y emocionales tras el seguimiento de los pacientes.

### 143. HEPATITIS DELTA: CARACTERIZACIÓN EN 2018 EN NUESTRO MEDIO

H. Hernández-Èvole<sup>1</sup> y M. Berenguer Haym<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitat de València. <sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, CIBEREHD, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

**Introducción:** Existen escasos datos clínicos y epidemiológicos actualizados en nuestro medio sobre el virus de la hepatitis D (VHD). Nuestro objetivo es establecer el perfil y evolución del paciente infectado por VHD en nuestra área.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes infectados por VHD seguidos en una Unidad de referencia de Hepatología. Se analizaron datos demográficos y clínicos, parámetros serológicos, virológicos y eventos evolutivos (progresión a cirrosis, descompensación hepática, trasplante y muerte).

**Resultados:** Se incluyeron 70 pacientes VHD-VHB, 62,9% hombres con mediana de edad de 52 años. Sólo una minoría era HBeAg positivo en el momento del diagnóstico, siendo frecuente la coinfección con VIH o VHC, la ingesta excesiva de alcohol y el sobrepeso-obesidad. Casi el 40% de casos corresponden a pacientes provenientes de otros países (tabla). Solo 31,4% han recibido terapia con interferón. Respecto al VHB, 54,3% han recibido terapia con antivirales orales, siendo el más usado el tenofovir (36,8%). Se han objetivado diferencias significativas en la duración desde el diagnóstico de la infección hasta la cirrosis entre los pacientes diagnosticados antes y después del año 2000. En estos últimos, la presencia de cirrosis se estableció tan solo tras una mediana de 2 años (IC95 0,0-4,69) frente a aquellos diagnosticados anteriormente a dicho año, en los que pasaron 17 años ( $p < 0,000$ ), sugiriendo un diagnóstico tardío en los pacientes diagnosticados en años más recientes. La mayoría de pacientes desarrollaron una cirrosis en el seguimiento (77,1%), con descompensación posterior (72,2%), necesidad de trasplante (45,7%) y/o exitus (5,7%).

**Conclusiones:** Los pacientes diagnosticados en años más recientes se diagnostican tardíamente. Se confirma la elevada tasa de

complicaciones evolutivas hepáticas, posiblemente relacionadas con el VHD, si bien no puede descartarse el papel de otros agentes etiológicos como el alcohol, el síndrome metabólico, o la coinfección con otros virus hepatotropos.

### 144. EL RIESGO DE PROGRESIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN USUARIOS DE CENTROS DE ATENCIÓN A LAS DROGODEPENDENCIAS (CAD) SOLO DEPENDE DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

A. Hernández Bustabad<sup>1</sup>, D.E. Morales Arráez<sup>1</sup>, C. Reygosa<sup>1</sup>, F. Gutiérrez Nicolás<sup>2</sup>, J. Nazco<sup>2</sup>, A. Jiménez<sup>3</sup>, E. Quintero<sup>1</sup> y M. Hernández-Guerra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Farmacia; <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

**Introducción:** La infección por el VHC es muy prevalente en los CAD, de ahí el riesgo aumentado de padecer fibrosis significativa y cirrosis. Existen otros factores, como el alcohol, que pueden influir en el riesgo de progresión de fibrosis y cuestionar el tratamiento del VHC. Nuestro objetivo fue analizar el riesgo y factores de progresión de la fibrosis hepática en sujetos atendidos en los CAD.

**Métodos:** Se identificaron sujetos en los CAD que participan en un programa de cribado de VHC desde enero/2017 y se incluyeron aquellos con solicitud previa de serología para VHC. Se seleccionaron los pacientes según tuvieran serología negativa, positiva y RNA. Se utilizaron variables demográficas, clínicas y de laboratorio para calcular la fibrosis con los scores APRI, FIB\_4 y Forns en el momento de la primera serología y en el momento de inclusión en el cribado. Para el análisis estadístico se utilizó chi-cuadrado, t de Student, McNemar y curvas Kaplan Meier.

**Resultados:** De 712 sujetos, cumplieron criterios 595 (45,4 ± 10,2 años, 86,1% hombres). Tuvieron serología negativa 347 (58,3%) y positiva 248 (41,7%), de los cuales, 156 (62,9%) tenían RNA detectable. Finalmente, se evaluaron pacientes con ( $n = 139$ )

Tabla P-143

Parámetros demográficos	Total	Diagnóstico pre	Diagnóstico post
		% (N)	2000
País de origen por regiones		57,1% (N = 40)	42,5% (N = 30)
España	67,1% (47)	92,5% (37)	33,3% (10)
Europa del Este	24,3% (17)	7,5% (3)	46,7% (14)
Otros	8,6% (6)	0	20% (6)
Diabetes mellitus	91,4% (64)	97,5% (39)	83,3% (25)
No diabéticos	8,6% (6)	2,5% (1)	16,7% (5)
Consumo de alcohol	64,3% (45)	70% (28)	58,6% (17)
No consumo de alcohol	34,3% (24)	30% (12)	41,4% (12)
Peso			
Infrapeso	2,9% (2)	2,7% (1)	3,8% (1)
Alcohólicos	37,1% (26)	32,4% (12)	53,8% (14)
Normopeso	32,9% (23)	37,8% (14)	34,6% (9)
Sobrepeso	17,1% (12)	27% (10)	7,7% (2)
Obesidad			
Parámetros serológicos			
Antígeno HBe	HBeAg+	11,4% (8)	20,5% (8)
VIH	VIH+	10% (7)	17,5% (7)
VHC	VHC+	11,4% (8)	11,4% (8)
Eventos evolutivos			
Progresión a cirrosis		77,1% (54)	82,5% (33)
Descompensación hepática		72,2% (39)	77,4% (24)
Trasplante		45,7% (32)	55,0% (22)
Muerte		5,7% (4)	5% (2)
			6,7% (2)

y sin ( $n = 129$ ) infección activa que tenían datos para cálculo de scores de fibrosis. El grupo con infección activa comparado con el grupo sin infección presentaba en el momento del cribado mayor porcentaje de GOT (67,6 vs 13,2%) y GPT alteradas, (70,5 vs 18,6%,  $p < 0,001$ ), menor porcentaje de obesidad (5,8 vs 13,6%,  $p = 0,036$ ) y mayor porcentaje de pacientes coinfecctados VIH (9,1 vs 1,3%,  $p = 0,031$ ). No hubo diferencias en otras variables que pudieran influir en la fibrosis, incluido el consumo de alcohol (55,8 vs 53,5%,  $p = 0,714$ ). Estos pacientes presentaban mayor fibrosis en el momento del cribado (APRI  $0,95 \pm 1,85$  vs  $0,34 \pm 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), mayor porcentaje de pacientes con al menos F2 ( $\geq F2$ ) (49,6 vs 10,9%,  $p < 0,001$ ) y con cirrosis (F4) (6,5 vs 0,8%,  $p = 0,020$ ). Se obtuvieron resultados similares con FIB\_4 y Forns. Tras una mediana de seguimiento de 91 meses (2-205), los pacientes con infección activa presentaban mayor riesgo de evolución hacia  $\geq F2$  (log rank 23,17;  $p < 0,001$ ) y F4 (log rank 4,64;  $p = 0,031$ ). No obstante, no se objetivó mayor riesgo según el consumo de alcohol en el grupo con infección activa ( $\geq F2$  log rank 0,38,  $p = 0,538$ ; F4 log rank 0,52,  $p = 0,469$ ). En el análisis de regresión para el desarrollo de  $\geq F2$  se aprecia como único factor predictor el RNA positivo, HR 11,4 (IC95% 4,15-31,33;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los sujetos de los CAD con infección activa por el VHC no tratada tienen riesgo aumentado de progresión de fibrosis. Además, nuestros datos sugieren que en este colectivo la ingesta de alcohol no influye significativamente en este riesgo y, que por lo tanto, no debe ser motivo de demora de inicio de tratamiento ya que la evolución de la fibrosis se debe fundamentalmente a la infección por VHC no tratada.

#### 145. ANÁLISIS DE RESISTENCIAS DE FALLOS A SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR EN LA VIDA REAL

A. de Salazar<sup>1</sup>, D. Merino<sup>2</sup>, M. Lara<sup>3</sup>, M. Rodríguez Pardo<sup>4</sup>, J.I. Arenas<sup>5</sup>, B. Figueiruela<sup>6</sup> y F. García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Ibs, Granada. <sup>2</sup>Hospital Infanta Elena, Huelva. <sup>3</sup>Hospital Nuestra Sra. de Candelaria, Tenerife. <sup>4</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián.

<sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

**Introducción:** Desde la comercialización de Vosevi® (sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir), las guías de tratamiento de VHC lo recomiendan como combinación de elección para el rescate de pacientes que han fallado a tratamiento con AADs. Aunque las tasas de SVR son elevadas, es interesante conocer como es el fracaso a esta pauta de rescate. Presentamos las características clínicas y virológicas de nuestra serie de pacientes que en vida real no se han conseguido rescatar empleando Vosevi®.

**Métodos:** Estudio observacional en el que se recogen los pacientes que se han remitido al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio, para estudio de resistencias tras haber fallado a un régimen basado en Vosevi®. Se recogieron los datos demográficos (sexo, edad), clínicos (cirrosis, tratamientos previos, coinfeción por VIH), y virológicos (carga viral, genotipo y resistencias en NS5A, NS3 y NS5B) y de tratamiento previos de estos pacientes.

**Resultados:** Presentamos los resultados de 5 pacientes con fracaso virológico a Vosevi®, mediana de edad de 54 años y mediana de carga viral de  $5,1 \log_{10}$  copias/ml. Tres pacientes estaban infectados por genotipo 3a, uno por genotipo 1a y otro por genotipo 1b. En el fallo a Vosevi, todos los pacientes presentaron RAS en NS5A, tres de ellos con dobles mutantes (31M+58P, 62L+Y93H y A30K+Y93H), y 3/5 presentaban RASs en NS3 (V551I+Q80K+S122G; Q168K y Q168R). Todos habían fallado a regímenes basados en NS5A antes del rescate con Vosevi®.

**Conclusiones:** Los pacientes que han fallado a Vosevi® muestran virus con un gran compromiso para los fármacos disponibles, lo que hace que las opciones de rescate de estos pacientes sean muy difíciles. Para conseguir la micro-eliminación se deben favorecer medidas encaminadas a evitar este tipo de fracasos.

#### 146. PREVALENCIA, ESTRATEGIA DE ENLACE Y TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN USUARIOS DE DROGAS INYECTABLES (UDI) EN TERAPIA SUSTITUTIVA DE OPIOIDES EN GUIPÚZCOA

Y. Pérez Castaño<sup>1</sup>, J. Arenas Ruiz-Tapiador<sup>1</sup>, A. Gómez García<sup>1</sup>, J.M. Chouza Pérez<sup>2</sup>, V. Sanz Largo<sup>2</sup>, S. Arranz Díaz<sup>1</sup>, I. Urtasun Lugea<sup>1</sup>, F. Esandi González<sup>1</sup>, A. Castiella Eguskiza<sup>1</sup>, E. Almandoz Cortajarena<sup>1</sup> y M.J. Sánchez Iturri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. <sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría, Red de Salud Mental de Guipúzcoa.

**Introducción y objetivos:** Los usuarios a drogas inyectables (UDI) son un grupo con alta prevalencia de VHC, con escaso acceso a recursos sanitarios y responsables de la mayoría de trasmisiones actuales. El tratamiento en esta población es una prioridad para la eliminación de VHC. Los programas con terapia sustitutiva con opiáceos concentran a un gran volumen de estos usuarios y el seguimiento es regular. El objetivo es caracterizar a esta población, estimar la prevalencia y tratar de manera efectiva la infección. Para ello se ha simplificado el circuito de atención, acercando los recursos al centro de dispensación de metadona (Bitarte), de la red de salud mental de Gipuzkoa.

**Métodos:** Se han analizado todos los UDI consumidores de Metadona de Guipúzcoa que tienen anticuerpos frente al VHC en monoinfección. Desde Bitarte se realiza una analítica y posteriormente el hepatólogo se desplaza al centro, realizando allí la valoración clínica y fibroscan. Una vez indicado el tratamiento, éste se dispensa junto con la metadona, previo envío desde la farmacia hospitalaria. Se recogen de manera prospectiva los siguientes outcomes: prevalencia, características de la enfermedad (genotipo, tasa de curación espontánea, fibrosis y función hepática), de la población (acceso previo a consultas especializadas, consumo de tóxicos y comorbilidades), comorbilidad psiquiátrica (test psiquiátricos pre y postratamiento) y efectividad del proyecto (aceptación, eficacia, adherencia y recidivas).

**Resultados:** De los 660 usuarios de metadona que concentra el centro Bitarte, 470 (71,2%) tienen anticuerpos positivos para el VHC. Excluidos los coinfecctados VIH y las pérdidas por cambio de residencia o ausencia de contacto con el programa de metadona el último año (38), el número total de pacientes es 319. En un análisis retrospectivo de la población, el 38,2% nunca había sido valorado en consulta y el 61,8% había contactado con hepatología en alguna ocasión. De estos, en el 68,1% se perdió el seguimiento. A fecha actual, 50 presentan carga viral (CV) negativa, 147 carga viral positiva y 122 están en proceso de valoración. De los 147 virémicos, 146 han sido tratados o están en tratamiento en el momento actual y 1 no desea tratamiento. Se ha diagnosticado 1 HCC. De los tratados los genotipos más frecuentes son el 1a (42%), seguido del 3 (29%). Respecto al grado de fibrosis, el 42% presentan un fibroscan F3 o F4. Conocemos la CV a fin de tratamiento de 89 pacientes, todas negativas. En la semana 12 post tratamiento disponemos de 16, con 1 recidiva. Se presentarán datos actualizados de eficacia, adherencia y recidivas en el congreso AEEH.

**Conclusiones:** La tasa de AcVHC en esta población es del 71%. Con los datos actuales se estima una tasa de infección activa de alrededor del 50%. Existe una fibrosis avanzada (F3-4) en más del 40%. Es una población mal controlada, y con necesidad de estrategias efectivas adecuadas a sus características.

**147. ACEPTACIÓN DE UN CRIBADO OPORTUNISTA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) MEDIANTE TEST DE GOTAS DE SANGRE SECA (TGSS) EN POBLACIÓN GENERAL (PG) Y EN RIESGO DE EXCLUSIÓN SOCIAL (REX)**

C. Reygosa<sup>1</sup>, L. Gómez<sup>2</sup>, C. Amaral<sup>1</sup>, A. Hernández<sup>1</sup>, J. Ramos<sup>3</sup>, D.E. Morales<sup>1</sup>, C. González<sup>1</sup>, R. Ramos<sup>3</sup>, E. Quintero<sup>1</sup>, F. Díaz<sup>2</sup> y M. Hernández-Guerra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna. <sup>2</sup>Laboratorio Central; <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

**Introducción:** Actualmente se dispone de tratamientos para el VHC altamente eficaces y sin efectos adversos, por lo que facilitar el diagnóstico oculto de la infección es fundamental para su control. Una forma de diagnóstico accesible y fiable es el diagnóstico mediante TGSS. Así, es relevante conocer el grado de aceptación que esta técnica tendría de realizarse como cribado oportunitista en dos grupos característicamente distintos.

**Métodos:** Se invitó a participar a sujetos asistentes a mercado público (grupo PG), y sujetos que acuden en día laborable a co-medidores sociales del área (grupo REx). Primero, se ofreció realización de encuesta que recogía datos demográficos, grado de conocimiento general de VHC, conocimiento de otros afectados y test previo para VHC. Además, se propuso realización del TGSS *in situ*. Se aplicó chi-cuadrado para variables cualitativas y análisis de regresión para evaluación de factores independientes de aceptación.

**Resultados:** Se ofreció participar en el estudio a 341 sujetos. La tasa de participación fue superior en PG comparada con REx (86,5% vs 58,6%,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias entre los que se realizaron el TGSS (77,4% vs 78,1%,  $p = 0,902$ ). La tabla anexa muestra distribución de grupos y características. Las principales razones para no realizarse el test *in situ* fueron no tener tiempo o no estar interesado en resultado (35,5%), test previo reciente (19,4%), miedo a la punción (16,1%), prefieren que el test lo solicite Médico de Atención Primaria (12,9%) y no reconocer factor de riesgo (16,1%). En el análisis de regresión, no haberse realizado un test previo fue el único factor predictor independiente de realización del TGSS identificado en nuestra cohorte (HR = 3,3; IC95% 1,54-7,06).

**Conclusiones:** La aceptación del diagnóstico mediante TGSS es elevada en PG y en REx, y depende de la no realización previa del test. Sin embargo, hacen falta incentivos y estrategias que aumenten la participación, especialmente en población en REx.

**148. EVALUACIÓN DE LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA PARA DISTINTOS NIVELES DE VIREMIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN EQUIPO COBAS 6800 A PARTIR DE MUESTRA DE GOTAS DE SANGRE SECA (GSS) EN PAPEL**

L. Gómez<sup>1</sup>, F. Díaz-Flores<sup>1</sup>, D.E. Morales<sup>2</sup>, A. Pérez<sup>1</sup>, E. Quintero<sup>2</sup> y M. Hernández-Guerra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna.

**Introducción:** El control de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) dentro del Sistema Nacional de Salud, pasa necesariamente por diagnosticar y tratar colectivos tradicionalmente difíciles de atender. El diagnóstico descentralizado con gestión hospitalaria mediante recogida de muestra de gota de sangre seca (GSS) sobre papel de filtro, ha demostrado ser útil como método de cribado oportunitista en iniciativas puntuales. Sin embargo, para el cribado sistemático de estos colectivos se precisa de la implementación de este procedimiento en el Sistema Nacional de Salud como una herramienta equivalente a la determinación de viremia desde plasma (PL) por venopunción. A falta de un protocolo por el fabricante, la Organización Mundial de la Salud recomienda validar y estandarizar localmente este procedimiento, objetivo de nuestro estudio.

**Métodos:** Para evaluar la muestra de GSS sobre papel (Whatman 903) como alternativa a muestra de PL, se incluyeron muestras de 20 pacientes con mono-infección activa por VHC, estableciendo correlación con resultado ( $\log_{10}$  UI/ml) en plasma en equipo Cobas 6800 (Roche Diagnostics). Se comparó el rendimiento y variabilidad intra-ensayo en 100 tarjetas cargadas con muestras de 1 a 5 discos (80  $\mu$ l,  $n = 300$ ) que promediaron, expresando el resultado cuantitativamente ( $\log_{10}$  UI/ml) y cualitativamente como positivo si viremia detectable. Las muestras desde el papel se extrajeron manualmente recortando los discos y se diluyeron con reactivo en caliente hasta su procesamiento. Se evaluaron según fueran de viremia baja ( $10^2$ - $10^4$   $\log_{10}$  UI/ml), media ( $10^5$   $\log_{10}$  UI/ml) y alta ( $> 10^6$   $\log_{10}$  UI/ml).

**Resultados:** Se incluyeron 3 pacientes con carga viral baja ( $3,3 \pm 1,3 \log_{10}$  UI/ml), 7 con carga media ( $5,5 \pm 0,3 \log_{10}$  UI/ml), y 10 con carga alta ( $6,4 \pm 0,06 \log_{10}$  UI/ml). La correlación entre viremia en PL y en GSS fue elevada para cualquier promedio de discos por tarjeta (máximo con 2 discos,  $r^2 = 0,906$ ;  $p < 0,001$ ). Se detectó viremia en el 100% de los casos en un solo disco, salvo con vire-

Tabla P-147

	Población general (n = 199)	Población en riesgo de exclusión (n = 64)	p
Edad ( $\geq 55$ años), %	48,7%	43,1%	0,427
Sexo (hombre), %	56,3%	67,3%	0,151
Nivel estudios (primarios), %	35,2%	56,8%	0,008
Pensionistas/subsidio (sí), %	44,7%	52,7%	0,292
Residencia (urbana), %	78,9%	84,1%	0,437
Sobreestiman prevalencia (sí), %	67,2%	89,2%	0,007
Conocen vías de transmisión (sí), %	18,6%	15,5%	0,591
Conocen consecuencias (sí), %	43,7%	25,9%	0,014
Tratamiento eficaz (sí), %	70,9%	60,3%	0,130
Conocen algún afectado (sí), %	25,6%	39,2%	0,055
Test previo (no), %	78,9%	63%	0,016
Solicitarían test a MAP (sí), %	63,8%	75,6%	0,133
Realizan TGSS (sí), %	77,4%	78,1%	0,902

mía baja (un caso con  $1,52 \log_{10}$  UI/ml y  $1,23 \log_{10}$  UI/ml) que precisaron de al menos 2 discos. Hubo una diferencia media de  $1,87 \log_{10}$  UI/ml entre viremia de PL y TGSS. Se objetivo un coeficiente de variación del 0,57% (para viremia baja), 0,05% (viremia media) y 0,04% (viremia alta).

**Conclusiones:** La determinación de carga viral desde GSS, procesando al menos 1 disco es un método de expresión cualitativa fiable en la detección de pacientes con viremia media y alta. Sin embargo, para casos de viremias bajas (< 1% de los casos) se precisa de mas estudios que confirmen que 2 discos es fiable. La estandarización del método es factible y nuestros resultados podrían permitir incorporar esta herramienta al Sistema Nacional de Salud.

#### 149. RELACIÓN ENTRE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA MEDIDA POR CAP Y LOS PARÁMETROS DE COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA (BIE) EN PACIENTES CON HEPATITIS C

L. Alcoba Vega<sup>1</sup>, R. Quiñones Castro<sup>1</sup>, C. Villar Lucas<sup>1</sup>, R. Pérez Fernández<sup>1</sup>, V. I. Cano López<sup>1</sup>, R. González Núñez<sup>1</sup>, E. Fernández Morán<sup>2</sup>, E. Gutiérrez Gutiérrez<sup>3</sup>, L. Vaquero Ayala<sup>1</sup>, B. Álvarez Cuenllas<sup>1</sup>, P. Linares Torres<sup>1</sup> y F. Jorquera Plaza<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos; <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León. <sup>4</sup>CIBERHED.

**Introducción:** El virus de la hepatitis C se ha relacionado con la esteatosis hepática (EH). El CAP permite la valoración no invasiva de la EH y el análisis por bioimpedancia eléctrica (BIE) informa de la composición corporal. Se desconoce la relación entre la EH por CAP y la fracción grasa del organismo.

**Objetivos:** Analizar la relación entre la EH (CAP) y la composición grasa (BIE) en pacientes con hepatitis C, antes y tras el tratamiento antiviral.

**Métodos:** Estudio prospectivo de pacientes con hepatitis C con recogida de variables antropométricas, analíticas, elastoméricas y de BIE antes y tras la curación viral (RVS-12).

**Resultados:** 74 pacientes, 72,6% varones, edad media  $54,48 \pm 15,2$  años. El 86,3% naïve, 24,7% con HTA, 12,3% con diabetes mellitus (DM-2) y 12% con dislipemia. El 22% tenían cirrosis compensada. El 40% tenían sobrepeso u obesidad. Los genotipos más frecuentes fueron 1 y 3 (64,7% y 21,6%). La rigidez hepática media (RHM) y el CAP medio basales fueron  $10,5 \pm 15,29$  KPa y  $242,51 \pm 55,4$  dB/m respectivamente. El 34,7% tenían un CAP basal > 250 dB/m. Parámetros antropométricos (basal/RVS-12): IMC 26,29 vs 24,29 Kg/m<sup>2</sup>; circunferencia cintura (CC) 92,57 vs 89,35 cm; todos p < 0,05. Distribución de rigidez hepática media (RHM) (basal/RVS-12): 10,5 vs 6,24 KPa; F0-1 52,8% vs 80%, F2 22,2% vs 5%, F3 2,8% vs 15% y F4 22,2% vs 5%; p < 0,05. Índices de fibrosis hepática (basal/RVS-12): APRI 1,07 vs 0,36; FIB4 2,46 vs 1,6. Hepatomet Fibrosis Score (HFS) 0,13 vs 0,037; todos p < 0,05. Esteatosis (basal/RVS-12): CAP 242,5 vs 223,75 KB/d; FLI 45,69 vs 25,29; HSI 37,47 vs 32,67; todos p < 0,05. Perfil lipídico (basal/RVS-12): colesterol 163,46 vs 175,32 mg/dL; HDL 51,46 vs 56,86; LDL 92,14 vs 101,82; índice aterogénico 3,41 vs 3,08; riesgo coronario 1,97 vs 1,79; todos p < 0,05. Resistencia insulina (RI) (basal/RVS-12): insulina 18,6 vs 11,6. HOMA 5,33 vs 2,17; todos p < 0,05. Inicialmente el 57,4% tenían RI y disminuyó tras RVS-12 al 23,1% (p < 0,05). (BIE) (basal/RVS-12): índice de masa grasa (IMG) 8,56 vs 7,52; grasa visceral (GV) 2,76 vs 2,66. IMG elevado mujeres 66,7% vs 60%; GV elevada mujeres 66,7% vs 60%, IMG elevado varones: 64% vs 57%; GV elevado varones: 60% vs 57%; todos p < 0,05. Correlaciones: (basal/RVS-12): CAP y HSI 0,46/0,56; CAP e IMC 0,6/0,5; CAP y FLI 0,63/0,57; CAP y CC 0,59/0,66; CAP e IMG 0,66/0,68; CAP y GV 0,51/0,66; HFS/fibroscan 0,80/0,82; todos p < 0,05. El HFS

diagnosticó correctamente el 92,3% de las fibrosis leves y el 89% de las fibrosis avanzadas.

**Conclusiones:** La mitad de los pacientes con hepatitis C tenían sobrepeso/obesidad y un incremento de la fracción grasa en la BIE. La presencia de EH moderada-grave por CAP (1/3 pacientes) se correlacionó significativamente con el incremento patológico de la fracción de grasa total y visceral y con IMC, CC, los índices FLI y HSI y la RI. La disminución de la fibrosis y EH tras la RVS-12 se relacionó con la pérdida de peso, la disminución de la fracción grasa del organismo y de la RI.

#### 150. IMPACTO DE LA CURACIÓN DEL VHC CON AAD EN LA TOMA DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE Y EL PERFIL LIPÍDICO. DATOS DE SEGUIMIENTO AL AÑO DE LA RVS12

E. González-Colominas<sup>1</sup>, M. Batlle<sup>2</sup>, I. Monge<sup>1</sup>, X. Duran<sup>3</sup>, A. Viu<sup>2</sup>, M. de Antonio<sup>1</sup>, S. Grau<sup>1</sup>, X. Bessa<sup>2</sup> y J.A. Carrión<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Digestiu, Hospital del Mar, IMIM, UAB, Barcelona. <sup>3</sup>Assessoria Metodològica i Bioestadística IMIM, Barcelona.

**Introducción:** Los pacientes con hepatitis C crónica (HCC) presentan comorbilidades y medicación concomitante (MC). Los antivirales de acción directa (AAD) permiten alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS12) en el 95% de los pacientes. Se ha descrito aumento de las cifras de colesterol (Hernández-Conde et al. JHV2018) y de las resistencias vasculares periféricas (Lens et al. Gastroenterology 2017) tras la RVS12.

**Objetivos:** Evaluar el impacto de la RVS12 con AADs en la medicación concomitante y el perfil lipídico.

**Métodos:** Estudio prospectivo de pacientes con HCC tratados con AADs (enero 2015- septiembre 2016) con RVS12. Se analizaron variables demográficas, clínicas y la MC basal y tras un año de la RVS12. La MC se clasificó según su ATC. Las diferencias durante el seguimiento de MC se analizaron mediante el test de Stuart-Maxwell y del perfil lipídico mediante ANOVA. Se categorizó a los pacientes según el aumento/disminución en el número de fármacos de cada ATC y se analizaron las diferencias mediante chi-cuadrado.

**Resultados:** Se incluyeron 226 pacientes con RVS12 y edad mediana de 59 (25-86) años: varones (55,8%), índice Charlson 4 (54,4%), cirrosis (48,7%) y HOMA 3 (45,7%). El 73,5% recibían MC (31% IECAs/ARAII, 30,5% antiácidos, 27,4% diuréticos, 19,9% betabloqueantes, 16,4% antidiabéticos, 11,5% calcio-antagonistas y 7,1% hipolipemiantes). El 49,6% recibía al menos un fármaco con acción antihipertensiva. Durante el seguimiento el colesterol total aumentó de 161 a 179 mg/dL (p < 0,001). Se registró un aumento significativo del uso de hipolipemiantes en la cohorte global (p = 0,009) y en pacientes < 65 años (p = 0,005) y un aumento, con tendencia significativa, al uso de antihipertensivos en 65 años (p = 0,06). Los pacientes con aumento del uso de hipolipemiantes (n = 12) presentaron en mayor proporción un IMC > 30 (50% vs 23,8%; p = 0,042). Los pacientes con aumento del uso de antihipertensivos (n = 27) presentaron en mayor proporción una edad 65 años (70,4% vs 37,9%; p = 0,001), un índice Charlson 4 (92,6% vs 49,2%; p < 0,001) y presencia de cirrosis (81,5% vs 44,2%; p < 0,001). Los pacientes con aumento del uso de antihipertensivos presentaron de forma independiente un índice de Charlson 4 (OR = 6,01; IC95%: 1,1-32,6).

**Conclusiones:** La curación de la HCC se asocia un aumento significativo del colesterol y a un incremento del uso de hipolipemiantes, incluso en pacientes jóvenes, así como a un aumento del uso de antihipertensivos en pacientes con comorbilidades. Sería reco-

mendable evaluar dicho efecto en cohortes más extensas y durante un periodo más amplio de seguimiento antes de realizar una recomendación de seguimiento tras la RVS12.

### 151. VALORACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR RENAL (FGR) 2 AÑOS DESPUÉS DE LA CURACIÓN DE LA HEPATITIS C

P. Linares Torres<sup>1</sup>, R. Quiñones Castro<sup>1</sup>, C. Villar Lucas<sup>1</sup>, R. Pérez Fernández<sup>1</sup>, L. Alcoba Vega<sup>1</sup>, V.I. Cano López<sup>1</sup>, R. González Núñez<sup>1</sup>, E. Fernández Morán<sup>2</sup>, E. Gutiérrez Gutiérrez<sup>3</sup>, L. Vaquero Ayala<sup>1</sup>, B. Álvarez Cuenllas<sup>1</sup> y F. Jorquera Plaza<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos; <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León. <sup>4</sup>CIBEREHD.

**Introducción:** La hepatitis C deteriora la función renal. Se desconoce qué sucede a largo plazo con el FGR tras la respuesta viral sostenida (RVS).

**Objetivos:** Analizar la evolución del FGR 2 años tras RVS de pacientes tratados con AAD midiendo prospectivamente el FGR (CKD-EPI) en diferentes momentos.

**Resultados:** 336 pacientes (60,7% hombres), edad media 58 años, 26% HTA, 13% diabetes (DM), 11% dislipemia (DL), 29% cirrosis. La rigidez hepática (RHM) basal fue 12,3 KPa. El 59,82% con FGR basal > 90ml/h. Los valores de creatinina, urea, albúmina y FGR en las semanas 12, 24, 1 y 2 años se describen en la tabla. El FGR basal fue en < 50 años 104,52, en 60-65 años 94,01 y en > 75 67,54 ml/min. Tras 2 años el FGR cayó 3,19, 7,03 y 6,79 ml/min en < 50, 50-65 y 65-75 años respectivamente y subió 0,72 en > 75 años. HTA: FGR basal 96,43 vs 77,72 ml/min ( $p < 0,05$ ) y bajó a los 2 años: 91,33 vs 69,86 ml/min. DM: el FGR basal era 13,12 ml/min más bajo (80,05 vs 93,17 ml/min) y cayó a los 2 años 9,97 vs 5,19 ml/min. DL: diferencias del FGR basal 11,57 ml/min (81,22 vs 92,79 ml/min) y a los 2 años el FGR disminuyó un 51% más (9,26 vs 6,11). La creatinina basal aumentó 0,06 mg/dL en pacientes sin comorbilidad vs 0,22 mg/dL ( $p < 0,05$ ). Cirrosis: el FGR basal era 93,31 vs 87,06 ml/min y disminuyó a los 2 años en ambos grupos. Al inicio, 60,7% tenían FGR > 90 ml/min, disminuyendo en las semanas 12 (59,3%), 24 (52,1%), 15 (54,4%) y 2 años (50,3%) tras RVS. Globalmente el FGR bajó en 2 años 6,57 ml/min en pacientes con FGR > 90ml/min vs 3,67 en pacientes con FGR < 90 ml/min; este descenso fue inferior en todos los grupos de edad, HTA (14,8 vs 5,8), DM (13,73 vs 9,06), cirrosis (8,76 vs 5,92) y fibrosis leve (6,16 vs 1,99).

	Basal	Seman- na 12	Seman- a 24	1 año	2 años	p valor
	postrata- postrata- miento	postrata- miento				
Creatinina (mg/dL)	0,84	0,85	0,87	0,89	0,89	< 0,05
Urea (mg/dL)	37,73	39,01	39,05	40,04	41,04	< 0,05
Albúmina (mg/dL)	4,41	4,56	4,58	4,61	4,71	< 0,05
FGR (ml/min)	91,39	89,67	88,29	86,88	85,18	< 0,05

**Conclusiones:** El 40% de la cohorte tenía un FGR < 90 ml/min. El FGR basal se afecta por la edad, HTA, diabetes, dislipemia y cirrosis. Tras 2 años de RVS, el FGR cae 3 ml/min y año y este descenso es más marcado en presencia de edad avanzada, comorbilidad vascular y cirrosis.

### Miscelánea

#### 152. PAPEL DEL DÉFICIT DE ANTITROMBINA EN LAS TROMBOSIS VENOSAS ESPLÁCNICAS

A. Baiges<sup>1</sup>, M.E. Morena-Barrio<sup>2</sup>, F. Turón<sup>1</sup>, J.A. Ferrusquía<sup>1</sup>, M. Magaz<sup>1</sup>, C. Berbel<sup>1</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1</sup>, J.C. Reverter<sup>3</sup> y J.C. García-Pagán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona. <sup>2</sup>Centro Regional de Hemodonación, Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia, CIBERER, Murcia. <sup>3</sup>Department of Haemotherapy and Haemostasis, Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** Las causas más frecuentes de trombosis esplácnica (TVE) son alteraciones trombofílicas y procesos inflamatorios locales, pero en un 30% de los casos no se objetiva la causa subyacente. No identificar una trombofilia podría condicionar que no se administre tratamiento anticoagulante con el consecuente riesgo de retrombosis. El déficit congénito de antitrombina (AT), la trombofilia más grave, es causado por mutaciones en el gen SERPINC1. Recientemente se ha sugerido la existencia de déficits transitorios de AT provocados por la combinación de una alteración molecular y un factor ambiental. También se han identificado alteraciones en la N-glicosilación como causa de déficit de AT. No obstante, actualmente únicamente se determina la actividad anti FXa para cribar de déficits de AT. Por otro lado, la incidencia de TVE entre los pacientes con déficit conocido de AT no está bien establecida.

**Objetivos:** Evaluar la incidencia de TVE en pacientes con déficit de AT y el papel del análisis molecular de AT en las TVE.

**Métodos:** Se analizó la incidencia de TVE en 715 pacientes con deficiencia de AT. Por otro lado, se estudiaron 89 pacientes con TVE en los que con métodos convencionales se había excluido el déficit de AT (62 trombosis idiopáticas o asociadas exclusivamente a factor local y 27 con trastorno trombofílico distinto de AT). Se analizaron parámetros funcionales y antigenéticos de la AT y se analizó el gen SERPINC1 mediante secuenciación y MLPA.

**Resultados:** 14 de los 715 pacientes con déficit de AT presentó TVE (2%). En 4 de los 89 pacientes con TVE se identificaron alteraciones de AT: una provocada por trastorno de glicosilación (TVE asociada a pancreatitis y consumo de OH que no se anticoaguló, presentando a los 2 años un TEP) y 3 por mutaciones heterocigotas en SERPINC1. De los pacientes con factor local mostró una variante no descrita previamente (p.Gly199Arg; c.595G > A) potencialmente patogénica. El paciente no se anticoaguló ni presentó recurrencia trombótica durante un seguimiento de 9 años. Los otros 2 pacientes desarrollaron TVE en contexto de neoplasias mieloproliferativa (NMP): en uno de ellos se identificó el cambio c.438C > T (p.Ala156Ala), descrito con muy baja frecuencia en población general (MAF < 0,01) y la trombosis progresó a pesar de anticoagulación; el último paciente tenía el cambio c.89T > A (p.Val30Glu) que facilita la pérdida transitoria de actividad anticoagulante de AT en condiciones de estrés. Se anticoaguló por su NMP y no presentó nuevos episodios de trombosis (seguimiento 7 años).

**Conclusiones:** La incidencia de TVE en pacientes con déficit de AT es destacada (2%). Además, el estudio molecular del gen SERPINC1 en pacientes con TVE podría identificar casos en los que la AT estaría implicada en el evento trombótico, de forma aislada o en sinergia con otro factor. Detectar estas alteraciones podría influenciar la estrategia terapéutica para evitar futuros eventos trombóticos.

### 153. FARMACOCINÉTICA DEL ERTAPENEM EN PLASMA Y ASCITIS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

A. Amador<sup>1</sup>, A. Padullés<sup>2</sup>, S. Cobo<sup>2</sup>, R.F. Rigo<sup>3</sup>, F. Tubau<sup>4</sup>, I.C. Grau<sup>5</sup>, A. García-Sumalla<sup>1</sup>, N. Padullés<sup>2</sup> y J. Castellote<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Farmacia; <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos; <sup>4</sup>Servicio de Microbiología; <sup>5</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

**Introducción:** La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) por gérmenes multiresistentes es un reto terapéutico y se asocia a un peor pronóstico a corto plazo. Se desconoce la exposición de los carbapenémicos en plasma y líquido ascítico en pacientes con cirrosis hepática.

**Objetivos:** Estudiar si las concentraciones de ertapenem en la ascitis (CLA) y plasma (Cp) se encuentran por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las principales bacterias involucradas.

**Métodos:** Estudio prospectivo unicéntrico de pacientes con cirrosis hepática y PBE nosocomial o relacionada con el sistema sanitario. Se han recogido datos demográficos, características basales y del episodio, y CLA y Cp de ertapenem. Se han obtenido CLA y Cp el día 1, 2 y 5 de tratamiento. Se define C50 como la concentración por encima de la CMI lograda durante > 50% del tiempo del intervalo de administración, considerando una CMI máxima de 1 mg/L (según EUCAST). Se ha realizado un análisis descriptivo de los resultados.

**Resultados:** Entre el abril 2017 y el octubre 2018 se han diagnosticado 74 episodios de PBE, de los cuales se han incluido 20 que recibieron ertapenem como tratamiento antibiótico. La mayoría de los pacientes presentan Child Pugh B, y la media de MELD es de 18 puntos. El 81% de los episodios están curados al quinto día de tratamiento, siendo la mortalidad intrahospitalaria del 10% (dos episodios). No se observaron fracasos terapéuticos. El 55% de los episodios presentan cultivo positivo, con una CMI media para ertapenem de 0,1mg/L [intervalo: 0,01-0,25]. De los 20 pacientes se obtuvieron un total de 70 determinaciones (45 Cp y 25 CLA). Únicamente el 48% de las CLA logran C50, a pesar de que el 86% de las Cp libres logran la C50. La ratio de difusión CLA/Cp mediana fue de 76,9% [21,1-161,5]. En el 63,6% de los pacientes y ocasiones (7/11) la CLA se encuentra por debajo de 1 mg/L durante las primeras 36h de tratamiento.

**Conclusiones:** La exposición de ertapenem en plasma es adecuada, aunque la ratio de difusión CLA/Cp es baja respecto a los estudios publicados en pacientes sin cirrosis. En más del 50% de las medidas, las CLA de ertapenem no logran valores por encima de la CMI máxima durante al menos el 50% del tiempo del intervalo de administración, y hasta en el 63,6% de los pacientes dentro de las primeras 36h de tratamiento, aunque en todos los casos por encima de las CMI de las bacterias aisladas. Los datos farmacocinéticos muestran que las concentraciones de ertapenem en ascitis podrían ser insuficientes para tratar los gérmenes sensibles a los carbapenémicos pero con CMI elevadas.

### 154. PAPEL DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) EN EL DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSAS ESPLÁCNICAS (TVE)

M. Magaz<sup>1</sup>, A. Álvarez-Larrán<sup>2</sup>, D. Colomer<sup>2</sup>, M. López-Guerra<sup>2</sup>, G. Mezzano<sup>1</sup>, L. Orts<sup>1</sup>, C. Berbel<sup>1</sup>, F. Cervantes<sup>2</sup>, J. Ferrusquía<sup>1</sup>, C. Berbel<sup>1</sup>, F. Cervantes<sup>2</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1</sup> y J.C. García-Pagán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit;

<sup>2</sup>Department of Haemotherapy and Haemostasis, Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son la causa más frecuente de TVE. El diagnóstico de NMP reside en las alteraciones del hemograma, histología de médula y la demostración de mutaciones en los genes JAK2, CALR o MPL. El hiperesplenismo y la hemodilución asociada a la hipertensión portal en estos pacientes disminuyen la rentabilidad de los hallazgos en sangre periférica (SP) siendo especialmente importante la detección de mutaciones para limitar la necesidad de la biopsia medula ósea (BMO). La mutación más frecuentemente asociada a TVE es JAK2V617F, se ha sugerido que en los pacientes sin esta mutación, la detección de la mutación JAK2 en el exón 12 (exon12) o en la pos.515 del gen MPL aumentaría el diagnóstico de NMP. Sin embargo un estudio europeo fue incapaz de detectar exón 12 ni MPL mediante secuenciación Sanger en pacientes con TVE y NMP. Ello podría justificarse por la baja sensibilidad de la técnica que requiere la presencia de al menos 20% de leucocitos mutados en SP. El empleo de las técnicas de next generation sequencing (NGS), ayudaría a identificar mutaciones en genes asociados a NMP cuando la carga mutacional es baja. Lo que permitiría el diagnóstico de NMP en pacientes considerados idiopáticos que a su vez tendría un impacto tanto en el tratamiento como en su pronóstico.

**Objetivos:** Análisis mutacional mediante NGS en 2 grupos de pacientes sin marcador molecular por técnicas convencionales (un grupo con TVE asociada a NMP y otro con TVE idiopática o solamente factor local).

**Métodos:** Se analizaron 44 pacientes (4 TVE-NMP triple negativa y 40 con TVE idiopática/local) de las que disponíamos muestras sanguíneas en nuestro Biobanco. Se empleó un panel de secuenciación masiva que incluye diferentes genes asociados a patología mieloide (MyeloidSolutionTMSOPHiA GENETICS). Y se ha evaluado específicamente la mutación en exon12 y en MPL. El análisis de las variantes detectadas se ha realizado mediante el software de SOPHiA DDM® considerándose aquellas variantes no sinónimas con frecuencia de alelo variante (VAF) > 2%.

**Resultados:** En dos de los 4 pacientes (50%) con TVE-NMP triple negativa se identificó la mutación en la región "hotspot" del exón 12 de JAK2: [p.H538\_K539delinsL; VAF 6%] y [p.N542\_E543del; VAF 7%]. En 2/40 (5%) de los pacientes con TVE idiopática/local se objetivó en ambos exon12 en la posición [p.H538\_K539delinsL; VAF 6% y VAF del 2%] respectivamente. No se detectó ningún caso con mutación en MPL.

**Conclusiones:** El estudio de NGS ha detectado mutaciones de exon12 no detectadas previamente mediante secuenciación Sanger, ya que las frecuencias alélicas de estas mutaciones son inferiores a la sensibilidad de la técnica. La introducción de NGS de posibles mutaciones clonales asociadas a NMP, en pacientes con TVE, facilita el diagnóstico de NMP, permite realizar simultáneamente análisis de las mutaciones de JAK2, MPL y CALR y reduce la necesidad de estudios adicionales y el número de BMO.

### 155. VALOR DE LA DETECCIÓN DE MUTACIONES HEMOPOYÉTICAS NO HABITUALES EN EL ESTUDIO ETIOLÓGICO DE LAS TROMBOSIS VENOSAS PORTALES (TVE) IDIOPÁTICAS

M. Magaz<sup>1</sup>, A. Álvarez-Larrán<sup>2</sup>, D. Colomer<sup>2</sup>, M. López-Guerra<sup>2</sup>, G. Mezzano<sup>1</sup>, F. Turón<sup>1</sup>, A. Baiges<sup>1</sup>, J. Ferrusquía<sup>1</sup>, M. Blé<sup>1</sup>, L. Orts<sup>1</sup>, C. Berbel<sup>1</sup>, F. Cervantes<sup>2</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1</sup> y J.C. García-Pagán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit;

<sup>2</sup>Department of Haemotherapy and Haemostasis, Hospital Clínic de Barcelona.

**Introducción:** Conocer la etiología subyacente en TVE posee gran relevancia clínica en cuanto al tratamiento y pronóstico. Sin embargo, a pesar de realizar un estudio etiológico exhaustivo, en 30-40% de las TVE no se logra identificar un factor responsable o

exclusivamente se identifica un factor local transitorio (TVEidiop/locales). El empleo de next generation sequencing (NGS) permite el análisis simultáneo de múltiples genes, que han sido implicados en patología clonal mieloide y/o en generar un estado proinflamatorio.

**Objetivos:** Identificar mediante NGS nuevos factores etiológicos que pudieran estar implicados en el desarrollo de TVE.

**Métodos:** Se analizaron muestras de ADN de 40 pacientes con TVE idiopática/local, (por ello sin tratamiento anticoagulante), utilizando un panel de secuenciación masiva de genes asociados a patología mieloide incluyendo TET2, ASXL1, CSF3R, RUNX1, TP53 y NRAS entre otros (Myeloid SolutionTMSOPHiA GENETICS®). El análisis de las variantes detectadas se realizó mediante el software SOPHiADDM® considerándose aquellas variantes no sinónimas con frecuencia de alelo variante (VAF) > 2%.

**Resultados:** En 13/40 pacientes (32,5%) se identificaron mutaciones significativas: 4 ASXL1 (2 asociadas a mutación TET2), 4 CSF3R (1 asociada a TET2) y en 5 TET2 aislada. En los 27 restantes no se identificaron mutaciones significativas. Cuatro pacientes presentaron retrombosis durante el seguimiento. La incidencia de retrombosis fue superior en aquellos con mutaciones significativas 3/13 (23%; 1 mutación ASXL1 y 2 CSF3R) vs 1/23 (4,3%) pacientes sin mutaciones significativas ( $p = 0,08$ ). El tiempo seguimiento en pacientes con y sin mutaciones fue 608 (414-933) vs 718 (424-1.022) meses respectivamente.

**Conclusiones:** El estudio por NGS identifica en un tercio de pacientes con TVEidiop/locales diferentes mutaciones clonales que se han relacionado con clonalidad mieloide y/o con un estado proinflamatorio. Nuestros datos preliminares sugieren que el riesgo de retrombosis podría verse aumentado en los pacientes que presentan este tipo de mutaciones. La confirmación de estos hallazgos, en series más amplias, recomendaría el estudio por NGS de aquellos pacientes con TVEidiop/local y en aquellos casos positivos sugeriría iniciar anticoagulación a largo plazo para prevenir la retrombosis.

## 156. CARACTÉRISTICAS DE LAS HEPATITIS AUTOINMUNES CON FORMA DE PRESENTACIÓN AGUDA

A. Gómez-Outomuro, A. Castaño, M. Torner, M. Fraile, V. Jiménez-Beltrán, P. Flórez, N. Rodríguez-Ferreiro, L. González-Diéz, V. Cadahía, M. Varela, C. Álvarez-Navascués y M. Rodríguez

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

**Introducción:** El espectro clínico de la hepatitis autoinmune (HAI) es muy amplio y puede variar con el origen étnico.

**Objetivos:** Conocer las características de los pacientes con HAI y presentación aguda en nuestro medio. **Pacientes:** Se analizaron 179 pacientes con HAI diagnosticados entre 1995 y 2018, de los que 113, recogidos prospectivamente, tenían presentación aguda (PA) y 66, recogidos retrospectivamente, otras formas de presentación (no-PA). El diagnóstico de HAI se basó en los Criterios Internacionales Simplificados o en el juicio clínico. Se realizó biopsia hepática en 143 de los 179 pacientes (79,8%; 81,4% de las PA y 77,2% de las NPA). Se definió PA con valores de ALT > 10xLSN. El diagnóstico de hepatitis aguda grave (HAG) se estableció cuando la TP era < 50% y de insuficiencia hepática aguda (IHA) cuando a lo anterior se añadía encefalopatía hepática.

**Resultados:** De los 113 pacientes con PA, 10 (9%) fueron diagnosticados en el periodo 1995-2002, 43 (38%) en el periodo 2003-2010 y 60 (53%) en el periodo 2011-2018. De ellos, 25 (22,1%) cursaron como HAG y 10 (8,8%) como IHA, sin diferencias en la proporción de HAG e IHA entre los tres períodos de tiempo (20%, 25,5% y 36,6%;  $p = 0,35$ ). Comparando PA y no-PA no hubo diferencias en sexo (mujer-

res: 71,6% vs 80,3%;  $p = 0,20$ ) ni edad [55,0 (45-65) vs 53,5 (36,7-64,5);  $p = 0,28$ ]. La presencia de enfermedades autoinmunes asociadas fue más frecuente en las no-PA que en PA (37,8% vs 25,6%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,086$ ). Las PA fueron con mayor frecuencia seronegativas (18,6% vs 7,2%;  $p = 0,007$ ), mientras que los niveles de IgG fueron similares en PA y no-PA (19 vs 18 g/L;  $p = 0,44$ ). La tasa de pacientes con biopsia hepática e histología atípica fue superior en las PA que en las no-PA (31,5% vs 7,8%;  $p = 0,001$ ). La proporción de pacientes con  $\geq 6$  puntos en los Criterios Simplificados fue del 60% en las PA y del 69% en las no-PA ( $p = 0,31$ ). Aunque no hubo diferencias entre ambos grupos en la proporción de pacientes que presentaron  $\geq 1$  brote de reactivación durante el seguimiento (39,8% en PA vs 28,7% en no-PA;  $p = 0,13$ ), los pacientes con PA precisaron con más frecuencia una segunda línea de tratamiento inmunosupresor (15,9% vs 4,5%;  $p = 0,022$ ). Durante una mediana de seguimiento de 77 meses (26-131), 15 pacientes fueron trasplantados y 30 fallecieron. La supervivencia libre de trasplante a los 5, 10, 15 y 20 años fue del 78,4%, 75,4%, 69,1% y 49,1% en pacientes con PA y del 90,8%, 84,8%, 74,2% y 66,8% en aquellos con no-PA ( $p = 0,090$ ).

**Conclusiones:** En nuestro medio, la forma de presentación aguda de las HAI se está incrementando. Casi un tercio de las HAI con PA desarrollan una forma grave o fulminante. La ausencia de autoanticuerpos y de histología compatible en una proporción no deseable de pacientes con PA dificulta su diagnóstico. La respuesta al tratamiento inmunosupresor estándar y la supervivencia libre de trasplante es inferior en las formas con presentación aguda que en el resto.

## 157. DIABETES EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA: PREVALENCIA, FACTORES ASOCIADOS E INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA

M. Torner Simó, A. Gómez Outomuro, M. Fraile, N. Rodríguez-Ferreiro, P. Flórez, V. Jiménez-Beltrán, C. Álvarez-Navascués, V. Cadahía, M. Varela, L. González-Diéz, C. Rodríguez-Escaya y M. Rodríguez

Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción:** La presencia de diabetes (DM) en pacientes con cirrosis es frecuente y la relación entre ambas es compleja.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de DM y los factores asociados con su presencia en una serie de pacientes con cirrosis y analizar su influencia sobre la supervivencia. **Pacientes y métodos:** Se analizaron 1.456 pacientes con cirrosis incluidos en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC y seguidos prospectivamente. Los pacientes con cirrosis por NASH y aquellos con ascitis en la evaluación inicial no fueron incluidos. La mayoría eran varones (76%), con una mediana de edad de 54 años, Child-A (84%), 67% tenían varices esofágicas y 42% habían tenido un episodio previo de descompensación. En función de la etiología fueron clasificados como: alcohol (49%), VHC (41%), VHB (7%) y autoinmune/colestasis (3%). El diagnóstico de DM en la inclusión se estableció en base a la presencia de dos valores de glucemia  $\geq 126$  mg/dL o de tratamiento antidiabético. Se analizaron 16 variables recogidas en el momento de la inclusión.

**Resultados:** La prevalencia de DM fue de 21,4%. En el análisis univariado, la presencia de DM se asoció con edad avanzada ( $p < 0,001$ ), etiología alcohólica ( $p < 0,001$ ), IMC  $\geq 30$  ( $p = 0,004$ ), GGT  $>$  LSN ( $p = 0,031$ ), presencia de varices ( $p = 0,027$ ) y descompensación previa ( $p = 0,003$ ). En el multivariado, las únicas variables asociadas con DM fueron edad  $> 60$  años (HR; IC95%: 2,27; 1,57-3,29); IMC  $\geq 30$  (HR; IC95%: 1,58; 1,09-2,30) y GGT  $>$  LSN (HR; IC95%: 1,43; 1,02-2,00). Durante una mediana de seguimiento de 48 meses (24-96) fallecieron 546 pacientes (406 sin DM y 140 con DM).

La supervivencia a 5, 10 y 20 años fue del 78,9%, 43,9% y 31,7% en pacientes sin DM y del 74,5%, 36,8% y 20,5% en aquellos con DM ( $p = 0,11$ ). En el análisis multivariado, las variables que se asociaron con una peor supervivencia fueron: edad > 60 años (HR; IC95%: 1,83; 1,40-2,38), IMC < 25 (HR; IC95%: 1,48; 1,14-1,92), AST > LSN (HR; IC95%: 1,54; 1,20-1,98), albúmina < 35 g/L (HR; IC95%: 1,46; 1,12-1,91), plaquetas < 125 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> (HR; IC95%: 1,55; 1,24-1,94) y la descompensación previa (HR; IC95%: 1,76; 1,35- 2,30). Por el contrario, la cirrosis por VHB se asoció con menor mortalidad (HR; IC95%: 0,53; 0,33-0,86). Tras el ajuste con otras variables, la presencia de DM no se asoció con mayor mortalidad (HR; IC95%: 1,11; 0,88-1,39).

**Conclusiones:** Un 20% de los pacientes con cirrosis hepática tienen DM en la evaluación inicial y su presencia no está relacionada con la etiología de la misma. Aunque en el análisis univariado la presencia de DM se asoció con enfermedad hepática más avanzada, la asociación desapareció tras el ajuste con otras variables. Las únicas variables asociadas independientemente con la presencia de DM fueron la edad, el IMC y la GGT elevada. Es posible que la asociación con GGT elevada sea consecuencia de la coexistencia de un componente de NASH en la etiología de la cirrosis. Finalmente, la presencia de DM no condiciona una peor supervivencia en pacientes con cirrosis.

## 158. ESTUDIO INTERNACIONAL MULTICÉNTRICO Y RETROSPETIVO EN PACIENTES CON HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE HEPÁTICO

M. Sanduzzi Zamparelli<sup>1</sup>, J. Rimola<sup>2</sup>, C. Montironi<sup>3</sup>, V. Nunes<sup>4</sup>, V.A. Ferreira Alves<sup>5</sup>, V. Sapena<sup>1</sup>, A. Forner<sup>1</sup>, C.F. José<sup>6</sup>, A. Díaz<sup>7</sup>, C. Fuster<sup>7</sup>, J. Ferrer<sup>8</sup>, J. Fuster<sup>8</sup>, C. Ayuso<sup>2</sup>, M. Solé<sup>7</sup>, M. Reig<sup>1</sup> y J. Bruix<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona. <sup>2</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>4</sup>Universidade Federal da Bahia, Salvador da Bahia, Brasil. <sup>5</sup>Anatomic Pathology Division, Hospital das Clínicas, São Paulo University, São Paulo, Brasil.

<sup>6</sup>Department of Gastroenterology, Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Hospital das Clínicas-University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brasil. <sup>7</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. <sup>8</sup>Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) Group, Sección de Cirugía Hepática y Trasplante, Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic Barcelona, Universitat de Barcelona.

**Introducción:** El hemangioendotelioma epitelioide hepático (HEH) es un tumor vascular hepático cuya etiología es desconocida, se desarrolla principalmente en el hígado no cirrótico y predomina en el género femenino. Se considera un tumor muy raro (0,1-1/100.000/personas) y no existen estudios prospectivos que caractericen esta población. El objetivo del estudio es describir el perfil de estos pacientes, así como el tratamiento de estos pacientes huérfanos de tratamiento específico.

**Métodos:** Estudio internacional (São Paulo, Salvador de Bahía y Barcelona-Clínic), retrospectivo y multicéntrico, reportando las características basales clínicas, bioquímicas, radiológicas y anatomo-patológicas. Las muestras anatomo-patológicas fueron revisadas por 3 patólogos (MS, VA y CM) con más de 10 años de experiencia en tumores hepáticos, y las imágenes radiológicas fueron evaluadas de forma centralizada.

**Resultados:** Entre 1994-2016 fueron identificados 27 pacientes con diagnóstico de HEH. Sin embargo, sólo se disponía de características basales clínicas/análíticas en 25 pacientes. Un paciente diagnosticado de HEH posteriormente se diagnosticó de angiosarcoma hepático en el trasplante hepático (TH) y fue excluido del análisis. El 66,7% de la cohorte fueron mujeres y el 79,1% no presentaban enfermedad hepática. La mediana de edad fue de 38,7 años y todos los pacientes que se diagnosticaron antes de los 30 años fueron mujeres. El 68% de los pacientes ( $n = 17$ ) eran asintomáticos al momento del diagnóstico. De los 24 pacientes incluidos, el 66,7% presentaba enfermedad multinodular y el 50% afectación extrahepática. El 71% de los pacientes recibió al menos un tratamiento específico [resección quirúrgica ( $n = 7$ ), diferentes esquemas de quimioterapia ( $n = 6$ ) y TH ( $n = 4$ )], mientras que 7 pacientes recibieron solo seguimiento. La revisión anatomo-patológica fue posible en 20 pacientes, mientras que la revisión centralizada de las imágenes radiológicas en 13 pacientes. El patrón radiológico más frecuente en la lesión diana fue la progresiva captación de contraste centrípeta ( $n = 6$ ), captación periférica estable sin cambios ( $n = 4$ ) y mínima y persistente captación a lo largo de las fases ( $n = 3$ ). El diagnóstico fue confirmado con inmunohistoquímica y fueron positivos para CD31 20/20, CD34 16/17 y factor VIII-antígeno-relacionado 6/6. La mediana de seguimiento fue 80,2 meses [IQR; 51,7-154,3], 11 pacientes progresaron y 7 fallecieron. La tasa de supervivencia a los 5 y 10 años fue del 91,5% y 51,9% respectivamente.

**Conclusiones:** Este estudio multicéntrico describe las características clínicas, radiológicas y anatomo-patológicas de una enfermedad huérfana de tratamiento específico que predomina en el género femenino, con un patrón de aparición y evolución muy heterogéneo. Por lo tanto, dada la rareza del tumor y la imposibilidad de llevar a cabo ensayos clínicos, grupos de investigación internacionales deberían definir las vías moleculares involucradas y establecer el tratamiento óptimo.

## 159. EVOLUCIÓN DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC TRATADOS CON REGÍMENES LIBRES DE INTERFERÓN

E. Gómez Domínguez, R. Muñoz Gómez, M. Algara San Nicolás, M.L. Manzano Alonso, O. Hernández Castro, G. Castellano Tortajada e I. Fernández Vázquez

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** La asociación entre hepatitis autoinmune (HAI) y hepatitis crónica por VHC (HCC), ha supuesto un reto diagnóstico y terapéutico. El desarrollo de regímenes libres de interferón (INF) supone una nueva oportunidad de tratamiento. Se desconoce si la restauración de la respuesta inmunológica en estos pacientes determina la evolución de la enfermedad hepática autoinmune.

**Objetivos:** Evaluar el impacto de la erradicación del VHC con terapias sin INF en pacientes con HCC y HAI (síndrome overlap), o desencadenada por INF.

**Métodos:** Estudio observacional, longitudinal ambispectivo, en un centro de referencia en el tratamiento de la HCC y HAI. Recogida de datos desde el diagnóstico de HAI en pacientes con HCC. Se analizaron variables demográficas, clínicas, analíticas e histológicas del proceso autoinmune, y de la infección y tratamiento del VHC.

**Resultados:** Se incluyeron siete pacientes con HAI y HCC, edad media de 51 ± 4,9 años, 71% mujeres. Seis pacientes habían sido tratados con IFN. La HAI se desencadenó como media a los 12,7 meses (3-36 meses) del inicio de IFN. Ningún paciente sufrió insuficiencia hepática al diagnóstico de HAI. En todos los casos la HAI precisó tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. Con los

Tabla P-159

Características clínicas y evolutivas de pacientes con HAI y hepatitis crónica C

Características		Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Virus hepatitis C	Demográficas	Edad (años)	51	55	61	50	49	56
		Sexo (M/F)	M	M	F	F	F	F
		Genotipo	2	1b	1a	1b	1b	1b
		Carga viral(UI/ml)	2.398.888	868.730	2.916.908	1.302.298	2.714.286	194.949
		Tratamiento previo con interferón (S/N)	S	S	S	S	S	N
		Tipo de AAD	SOF+DCV	OOV/PTV/r+RBV	SOF+LDV	SOF+LDV+RBV	OBV/PTV/r	EBR/GZR
		RVS	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		AST/ALT (inicio tratamiento)	23/21	42/29	82/55	68/44	20/23	49/56
Hepatitis autoinmune		AST/ALT (final tratamiento)	26/12	30/16	27/16	25/26	13/9	20/17
		Título antiLKM	Negativo	Negativo	1/320	Negativo	Negativo	1/1.260
		Tratamiento HAI	AZA	AZA	AZA	AZA	BDS+AZA	AZA
		Fibrosis en BHP* (previa a retirada)	F2-F3	F3	F2	F1	Pendiente	Pendiente

AAD: antivirales de acción directa; RVS: respuesta viral sostenida; SOF: sofosbuvir; DCV: daclatasvir; RBV: ribavirina; LDV: ledipasvir; OB/PTV/r: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; EBR: elbasvir; GZR: grazoprevir; HAI: hepatitis autoinmune; AZA: azatioprina; BDS: budesonida. \*En ningún caso se detectó actividad inflamatoria.

regímenes libres de INF, todos los pacientes alcanzaron una respuesta viral sostenida (RVS), sin acontecimientos adversos. Respecto a la HAI, se realizaron biopsias hepáticas al año post tratamiento en 4 de los 7 pacientes. No se detectó actividad inflamatoria en las biopsias por lo que se procedió a suspender el tratamiento inmunosupresor, sin recidiva de la enfermedad autoinmune (seguimiento 6-18 meses) (tabla).

**Conclusiones:** En nuestra serie, el tratamiento del VHC en pacientes con HAI fue eficaz y seguro. La eliminación viral se siguió de la suspensión del tratamiento inmunosupresor sin recidiva de la HAI, al año de finalizado el tratamiento antiviral. Son necesarias series más amplias para confirmar estos resultados.

## 160. REVISIÓN DE LOS FACTORES QUE INFUEN EN EL ÉXITO DE LA CIRUGÍA DE KASAI EN LOS PACIENTES CON ATRESIA DE VÍAS BILIARES

M.D. Lledín Barbancho<sup>1</sup>, Á. de la Vega Bueno<sup>1</sup>, C. Camarena Grande<sup>1</sup>, L. Fernández Tomé<sup>1</sup>, M. Alós Díez<sup>1</sup>, M. López Santamaría<sup>2</sup>, P. Jara Vega<sup>1</sup> y M.C. Díaz Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología y Trasplante Infantil Hepático; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica y Trasplante, Hospital Infantil La Paz, Madrid.

**Introducción:** La atresia de vías biliares (AB) es una enfermedad de etiología desconocida. Su diagnóstico precoz permite la realización de una portoenterostomía de Kasai (PK) con el fin de restablecer el flujo biliar. Entre los factores favorables descritos está la realización de PK a una edad temprana (< 60 días) por cirujanos expertos.

**Objetivos:** Realizar un estudio descriptivo de las características de los pacientes con AB atendidos en nuestro centro hasta la realización de PK. Estudiar cómo influye la edad al diagnóstico de la colestasis en el momento de la realización de PK.

**Métodos:** Se estudiaron 32 pacientes entre 2012-2017. Se registró la edad del diagnóstico de colestasis (T1), la edad a la que lo recibimos en nuestro centro (T2) y la edad de realización de PK

(T3). Según T1 se subdividieron en cuatro grupos: Grupo 1: < 30 ddv (días de vida), grupo 2: 30-45 ddv, grupo 3: 46-60 ddv y grupo 4: > 60 ddv. Se revisaron los test diagnósticos realizados. Se consideró restablecimiento del flujo biliar como bilirrubina total < 2 mg/dl a los 6 meses de vida.

**Resultados:** 32 pacientes, 13 varones (40%), 19 mujeres (59%). 37% nacidos en invierno, 43% en primavera, 1% en verano y 18% en otoño. La AB se presentó como aislada (69%), asociada a malformaciones (1%) o con formas quísticas (29%). Dos pacientes fueron estudiados por sospecha intraútero de quiste de colédoco. La edad se correlacionó positivamente con la bilirrubina directa ( $r = 0,611$ ,  $p < 0,001$ ), GOT ( $r = 0,379$ ,  $p = 0,057$ ) y GPT ( $r = 0,371$ ,  $p = 0,052$ ), y negativamente con la GGT ( $r = -0,451$ ,  $p = 0,014$ ). Se realizó HIDA a 14 pacientes en su hospital de origen. En la ecografía abdominal en todos los casos menos en uno (en el que se realizó biopsia para indicar laparotomía), se encontraron alteraciones en la vesícula biliar (anómala, hipoplásica o ausente). En 3 se vieron quistes en hilio y en otros 3 otras anomalías asociadas. Según los grupos de edad al diagnóstico: -Grupo 1: 8 (25%) T1:  $10,9 \pm 9,2$ , T2:  $34,1 \pm 38,8$ , T3:  $39,3 \pm 4,9$  -Grupo 2: 9 (28%) T1:  $34,6 \pm 6,8$ , T2:  $39,8 \pm 7,7$ , T3:  $49,0 \pm 9,4$  -Grupo 3: 13 (40%) T1:  $55,0 \pm 5,5$ , T2:  $61,3 \pm 6,8$ , T3:  $66,9 \pm 7,1$  -Grupo 4: 2 (7%) T1:  $97,5 \pm 10,6$  T2:  $125,5 \pm 20,5$  El grupo 1 tardó más en operarse desde el diagnóstico de la colestasis que los grupos 2 y 3 ( $31 \pm 7,1$ ,  $14,4 \pm 7,0$ ,  $11,8 \pm 6,8$  respectivamente,  $p < 0,001$ ). Se operaron en total 29 pacientes (90%), restableciéndose el flujo biliar en el 60%. Los pacientes operados antes de los 45 ddv (8) restablecen el flujo un 75%, antes de los 60 ddv (17) un 70%, y después de los 60 ddv (15) un 53% ( $p = 0,314$ ). Ninguno de los pacientes con infección por CMV restableció el flujo ( $p = 0,043$ ). Ni la existencia de colangitis ( $p = 0,432$ ) ni el grado de fibrosis en la biopsia ( $p = 0,449$ ) influyeron.

**Conclusiones:** En nuestra serie los niños intervenidos antes de los 60 ddv presentaron mayor porcentaje de restablecimiento del flujo biliar, aunque no se alcanzó la significación estadística posiblemente debido al bajo tamaño muestral.

## 161. APLASIA MEDULAR ASOCIADA A HEPATITIS EN NIÑOS. DATOS AL COMIENZO EN COMPARACIÓN CON HEPATITIS AGUDA IDIOPÁTICA GRAVE SIN APLASIA

G. Muñoz Bartolo<sup>1</sup>, L. Hierro Llanillo<sup>1</sup>, E. Frauca Remacha<sup>1</sup>, L. Fernández Tomé<sup>1</sup>, S. San Román<sup>2</sup>, M.D. Lledín Barbancho<sup>1</sup>, P. Jara Vega<sup>1</sup> y M.C. Díaz Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil; <sup>2</sup>Servicio de Hemato-Oncología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** En niños se han descrito pocos casos de hepatitis aguda grave idiopática seguida de aplasia medular. La causa podría ser una respuesta inmunológica anormal frente a antígenos comunes hepático y medular, desencadenada por agentes desconocidos (virus u otros). El trasplante hepático (TH) puede ser necesario. La aplasia complica la evolución, requiere tratamiento específico y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Una serie conjunta de niños de Francia e Italia describió que existía linfopenia al comienzo de la enfermedad hepática en aquellos que posteriormente desarrollaban aplasia, por lo que podría ser predictivo del problema hematológico.

**Objetivos:** Analizar los datos analíticos iniciales de la serie de niños con hepatitis idiopática asociada a aplasia (HI-A) y compararlos con los afectos de hepatitis idiopática que no desarrollaron aplasia (HI).

**Métodos:** Desde 2000 a 2017 hubo 7 casos de HI-A (5 varones) de edad 7 a 16 años. Se compararon con 17 niños (9 varones) de 1 a 13 años atendidos en el mismo periodo con una bioquímica sugerente de hepatitis severa idiopática. En el grupo HI-A se excluyó anemia aplásica congénita y síndromes mielodisplásicos. Se analizaron los datos de inicio. La mayoría de los niños recibieron tratamiento empírico con esteroide para la hepatitis.

**Resultados:** Todos los niños eran previamente sanos. Ninguno presentó datos iniciales o evolutivos de otra enfermedad (reumatólogica, metabólica...). Datos iniciales de todos los pacientes (mediana, rango): AST 3.240 (332-17.405), ALT 2.584 (141-8.912), GGT 92 (21-328), bilirrubina total 16 (2,3-36,9), INR 2,3 (1-5,9), IgG 1.155 (707-2.340). Comparando HI-A vs HI se encontraron las siguientes diferencias estadísticamente significativas: En el grupo HI-A, mayor edad (9,8 vs 4,9 años), hemoglobina más alta (13 vs 11,8), leucocitos (4.574 vs 9.278) y linfocitos (1.570 vs 3.953) más bajos, menores cifras de IgG (843 vs 1312) e IgM (43 vs 141). No hubo valores de corte específicos para HI-A. Los parámetros de daño hepático no difirieron. Evolución de la hepatitis: Se indicó TH en 2 HI-A (ambos fallecieron por complicaciones de aplasia) y en 6 HI (todos sobrevivieron). En los demás niños la hepatitis se resolvió a normalidad. Evolución de la aplasia: En niños con HI-A, la aplasia comenzó simultánea a la hepatitis en 1, y en un rango de 0,3-7,5 meses en los demás. Recuperación de aplasia en 4 y fallecimiento en 3 (1 con TPH alógenico y 2 con TH). Un niño, no precisó tratamiento. TPH en 3 (1 alógenico tras fracaso de tratamiento inmunosupresor y 2 HLA idéntico); solo inmunosupresión en 3 (esteroide, ciclosporina, ATG).

**Conclusiones:** Observamos aplasia medular en 7 de 24 (29%) niños con hepatitis grave idiopática. No hubo datos diferenciadores iniciales de HI-A, aunque presentaron mayor edad, cifras más bajas de leucocitos, linfocitos e inmunoglobulinas que HI sin aplasia. La supervivencia en HI-A fue del 57% y la mortalidad se relacionó con la aplasia.

## 162. LA INTEGRACIÓN DE DATOS TRANSCRIPTÓMICOS Y METABOLÓMICOS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA IDENTIFICA NUEVAS VÍAS FISIOPATOLÓGICAS ALTERADAS

C. Berbel<sup>1</sup>, J. Lozano<sup>2</sup>, S. Seijo<sup>1</sup>, A. Díaz<sup>3</sup>, M. Ruart<sup>1</sup>, J. Ferrusquía<sup>1</sup>, R. Gallego-Durán<sup>4</sup>, M. Romero-Gómez<sup>4</sup>, J.C. García-Pagán<sup>1</sup> y V. Hernández-Gea<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona. <sup>3</sup>Ciberhèd. <sup>4</sup>Clinical Management Unit of Digestive Diseases, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción:** La hipertensión portal idiopática no cirrótica (HPI) es una enfermedad rara caracterizada por un aumento de la presión portal de causa desconocida. Se conoce poco sobre la evolución natural de la HPI y su fisiopatología por lo que no disponemos de tratamientos específicos capaces de detener la progresión o revertir la enfermedad, y el tratamiento se limita al manejo de las descompensaciones de la hipertensión portal (HTP). La integración del análisis transcriptómico de muestras hepáticas con el análisis del metaboloma sérico de pacientes con HPI mediante biología de sistemas podría identificar vías moleculares funcionalmente desreguladas, y mecanismos moleculares implicados en su fisiopatología. Ello permitiría la identificación de dianas terapéuticas.

**Objetivos:** Identificación de vías reguladoras diferencialmente expresadas en pacientes con HPI respecto a pacientes con cirrosis y sujetos sanos.

**Métodos:** Para el análisis transcriptómico se incluyeron 18 pacientes con HPI seguidos en nuestro hospital con diagnóstico de HPI en base a 1) signos inequívocos de HTP, 2) ausencia de cirrosis, 3) ausencia de trombosis esplánica y biopsia hepática compatible con IPH. Se analizó RNA extraído de tejido hepático parafinado sobrante de 18 pacientes con HPI. Como grupo control se identificaron de forma retrospectiva muestras de biopsia hepática de 22 pacientes con cirrosis con HTP y 14 pacientes con hígado sano y ausencia de tratamientos hepatotóxicos previos. Para el análisis metabolómico se utilizó suero de 30 pacientes con IPH, 34 con cirrosis y 33 individuos sanos. Los datos se analizaron mediante Weighted Gene Correlation Network Analysis (WGCNA), functional enrichment analysis y Network enriched analysis.

**Resultados:** El análisis WGCNA identificó que los pacientes con HPI presentan módulos de genes regulados conjuntamente en un patrón diferencial respecto a los pacientes cirróticos y sanos. El estudio metabolómico, identificó un conjunto de 29 metabolitos diferencialmente expresados en pacientes con HPI, mayoritariamente glicerolípidos. La integración de los datos transcriptómicos y metabolómicos identificó las vías de la cascada de la coagulación, inflamación del endotelio y homeostasis lipídica como principales reguladoras de la fisiopatología de la HPI. Las alteraciones encontradas son muy similares a las previamente descritas en la fisiopatología de la arteriosclerosis.

**Conclusiones:** Los pacientes con HPI tienen un perfil transcriptómico y metabolómico propio y diferente de los pacientes con cirrosis y los sujetos sanos basado en la desregulación de la hemostasia y la inflamación endotelial. La fisiopatología de la HPI se asemeja a la de la aterosclerosis, sugiriendo la base racional para el estudio de fármacos anti- aterosclerosis en el manejo de la HPI.

## 163. ANÁLISIS COMPARATIVO DE FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS DETERMINANTES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE Y EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS (DILI)

L. Cuevas del Campo<sup>1</sup>, E. Gómez-Domínguez<sup>1</sup>, Y. Rodríguez Gil<sup>2</sup>, M. Manzano Alonso<sup>1</sup>, A. Martín Algíbez<sup>1</sup>, G. Castellano Tortajada<sup>1</sup> e I. Fernández Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción y objetivos:** El diagnóstico diferencial entre la hepatitis autoinmune (HAI) y el DILI supone un reto para el clínico debido a la ausencia de pruebas diagnósticas específicas. El objetivo de este estudio fue investigar la existencia de características

Tabla P-163

Estudio comparativo entre el grupo DILI y HAI e identificación de factores independientes para HAI.

Variables	DILI (n = 20)	HAI (n = 26)	p (< 0,05)	OR [IC95%]
Síndrome colestásico	19/20 (95%)	15/26 (57,69%)	0,0059	0,072 [0,008-0,62]
Fiebre	6/20 (30%)	1/26 (3,85%)	0,0326	0,093 [0,01-0,86]
Hipersensibilidad	7/20 (35%)	0/26 (0%)	0,0014	No calculable
Patrón bioquímico hepatocelular	12/20 (60%)	23 (88,46%)	0,0376	5 [1,14-22,89]
Fosfatasa alcalina (U/L)	283,20 ± 179,28	173,23 ± 149,60	0,0282	0,995 [0,991-0,999]
Bilirrubina total (mg/dl)	13,26 ± 8,62	7,78 ± 8,66	0,0051	0,929 [0,86-0,999]
Leucocitos (x 1.000/ml)	9,14 ± 3,71	6,49 ± 1,79	0,0050	0,620 [0,43-0,89]
Neutrófilos (x 1.000/ml)	5,94 ± 4,06	3,73 ± 1,31	0,0056	0,523 [0,28-0,96]
IgG sérica total (mg/dl)	1.334,31 ± 487	2.127,76 ± 1.116,34	0,0175	1,002 [1,001-1,003]
Autoanticuerpos	2/20 (10%)	16/26 (61,54%)	0,0006	14 [2,74-75,78]
Evolución clínica				
Cronicidad	1/20 (5%)	8/26 (30,77%)		Cronicidad vs remisión
Remisión	17/20 (85%)	13/26 (50%)	0,0406	10,46 [1,16-94,48]
Brotes	2/20 (10%)	5/26 (19,23%)		
Cirrosis en el seguimiento	2/20 (10%)	11 (42,31%)	0,0217	6,6 [1,2-34,53]
Hepatitis interfase	5/20 (25%)	22/26 (84,62%)	< 0,0001	16,49 [3,79-71,72]
Infiltrado portal linfoplasmocitario o plasmocitario	2/20 (10%)	12/26 (46,15%)	0,0210	6,86 [1,3-36,04]
Colestasis histológica	11/20 (55%)	5/26 (19,23%)	0,0153	0,195 [0,052-0,725]

diferenciales entre ambas entidades, que faciliten el diagnóstico clínico en la práctica habitual.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional de registros histológicos de HAI y DILI entre 2007-2017 en un hospital terciario, revisados por un patólogo experto. El diagnóstico de HAI o DILI se realizó con scores diagnósticos de HAI (clásico y simplificado) y CIOMS-RUCAM, y con datos clínicos y evolutivos. Para el análisis comparativo se empleó chi-cuadrado y test no paramétricos. Se calculó la Odds ratio (IC95%) por regresión logística de las variables estadísticamente significativas (p < 0,05).

**Resultados:** Se incluyeron 46 pacientes (20 DILI y 26 HAI), con una edad media de 53,8 ± 14,6 años, 50% mujeres. El patrón bioquímico hepatocelular, IgG elevada, y evolución a la cronicidad se asociaron con carácter independiente al diagnóstico de HAI (tabla). Aunque la presencia de autoanticuerpos se asoció a HAI, el 38% de estos pacientes tuvieron un estudio inmunológico negativo. El diagnóstico de DILI se asoció a clínica colestásica, fiebre y síndrome de hipersensibilidad, y a cifras superiores de fosfatasa alcalina, bilirrubina y leucocitos. En la histología, la hepatitis de interfase e infiltrado linfoplasmocitario fueron los mejores factores predictivos de HAI y la colestasis de DILI, sin diferencias en la presencia de infiltrados neutrófilos, rosetas hepáticas, necrosis o endotelitis.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, los hallazgos histológicos fueron los que mejor discriminaron el diagnóstico de HAI ya que en un porcentaje importante de estos pacientes los autoanticuerpos fueron negativos. La biopsia hepática continúa siendo una técnica fundamental en el diagnóstico diferencial de ambas entidades.

#### 164. EL DESARROLLO DE CIRROSIS HEPÁTICA NO ES INFRECUENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON DIAGNOSTICADOS Y TRATADOS EN ESPAÑA

Z. Mariño<sup>1,2</sup>, A. Pocurull<sup>1</sup>, M. Vergara<sup>3</sup>, H. Masnou<sup>4</sup>, S. Coll<sup>5</sup>, G. Silva Jr<sup>1</sup>, D. Angrisani<sup>1</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1,2</sup>, C. Bádenas<sup>6</sup> y X. Forns<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, IDIBAPS; <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>4</sup>Hepatología, Hospital Parc Taulí, Sabadell. <sup>5</sup>Hepatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>6</sup>Hepatología, Hospital del Mar, Barcelona.

**Introducción:** Dada la muy baja prevalencia poblacional de la enfermedad de Wilson (EW), existe poca información sobre el fenotipo/genotipo en el momento del diagnóstico y especialmente sobre el tratamiento y evolución de los pacientes en nuestro medio.

**Métodos:** Por dicho motivo, procedimos a evaluar dichos aspectos en una cohorte de pacientes con EW seguidos en 4 centros hospitalarios. Las variables se expresaron en medianas/IQR (25-75) o n (%) según procediese. El análisis se realizó desde el momento del diagnóstico hasta septiembre de 2018 o hasta el desarrollo de un evento (trasplante/muerte). El estudio molecular se realizó por secuenciación Sanger y MLPA.

**Resultados:** Se incluyen 89 pacientes con enfermedad de Wilson: 52,7% hombres, edad al diagnóstico de 19 (12- 31,5) años. La principal forma clínica de debut fue la enfermedad hepática crónica (Leipzig H2) (69,2%), con una puntuación compatible con el diagnóstico de EW ( $\geq 4$  puntos) en el 79% de los casos. El estudio se inició mayoritariamente por elevación de transaminasas (54,9%; ALT 87,5 UI/L [42-175]), mientras que el diagnóstico a raíz de síntomas neurológicos (15,4%) fue minoritario. En 6 pacientes (6,7%) la EW debutó como hepatitis fulminante requiriendo trasplante hepático. Un 9,9% de los casos se diagnosticaron en fase asintomática a raíz del cribaje familiar. El análisis genético detectó 1 (n = 30) o 2 (n = 29) mutaciones causantes de la enfermedad en el 95% de los pacientes estudiados (n = 62). Las mutaciones más prevalentes fueron p.Met645Arg (25,8%), p.His1069Gln (16,1%) y c.1708-1G > A (21%). El tratamiento inicial predominante fue la D-penicilamina (68,5%), aunque se modificó en 35 pacientes (57,4%), mayoritariamente por efectos adversos. Durante el seguimiento (70,3% adhesión a visitas), el tratamiento predominante fueron las sales de Zinc (n = 44, 49,4%). En el último control, el 60,4% de los pacientes

presentaban ALT normal [mediana 30 (21-51)]. A pesar del tratamiento, tras un seguimiento mediano de 14,7 años (9,6-25,5), 26 (28,6%) pacientes desarrollaron cirrosis, 13 (14,3%) presentaron varices esófago-gástricas y 2 (2,2%) hepatocarcinoma; 12 pacientes requirieron trasplante (13,2%) y 3 (3,3%) fallecieron por descompensación de su enfermedad hepática.

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes con EW, el fenotipo hepático fue el predominante al diagnóstico y la mutación p.Met645Arg la más prevalente. Sorprendentemente, el desarrollo de cirrosis fue significativo durante el seguimiento, sugiriendo que es fundamental una mejor monitorización de la adherencia al tratamiento.

#### 165. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES, FACTORES ETIOLÓGICOS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CAVERNOMA PORTAL NO CIRRÓTICO

M. García Campos<sup>1</sup>, V. Aguilera<sup>1,2,3</sup>, N. García Morales<sup>1</sup>, G. Cordón<sup>1</sup>, A. Garrido<sup>1</sup>, C. Vinaixa<sup>1,3</sup>, M. García Eliz<sup>1,3</sup>, M. Berenguer<sup>1,2,3</sup> y M. Prieto<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. <sup>2</sup>CIBERehd. <sup>3</sup>Unidad de Hepatología Experimental, Instituto de Investigación Sanitaria de La Fe, Servicio de Hepatología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

**Introducción:** La cavernomatosis portal (CV) sobre hígado no cirrótico es la evolución natural de la trombosis portal extrahepática no resuelta, es la segunda causa de hipertensión portal (HTP) tras la cirrosis y en la mayoría de casos se puede identificar un factor etiológico.

**Objetivos:** Describir las características de los pacientes con CV sobre hígado no cirrótico controlados en régimen ambulatorio e identificar factores de mala evolución.

**Métodos:** Se recogieron datos demográficos, forma de presentación, datos analíticos, etiología, complicaciones y tratamiento administrado de los pacientes con diagnóstico de CV sin cirrosis entre 2011 y 2018. Se consideró mala evolución el desarrollo cirrosis, la necesidad de trasplante hepático (TH) o el exitus.

**Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes (50% mujeres) con edad media al diagnóstico de 33 años (rango 0-77) y con una media de seguimiento de 13 años (0-42). El diagnóstico fue en fase de CV establecido, excepto un caso que fue diagnosticado en fase de trombosis portal aguda. El motivo de diagnóstico fue HDA en 17 casos (45%), hallazgo radiológico incidental en 11 (29%) y dolor abdominal en 10 (26%). Los parámetros analíticos al diagnóstico (GOT, GPT, creatinina, GGT, albúmina, bilirrubina, plaquetas e INR) estuvieron en rango de normalidad. El hallazgo radiológico más frecuente fue la esplenomegalia (n = 19, 50%), seguida de la ascitis (n = 6, 16%) y del hígado heterogéneo (n = 2, 5%). Pudo identificarse un factor local en el 39,5% de los pacientes, un factor sistémico en el 47% (factor hereditario n = 3, factor adquirido n = 9 y otros, n = 9) y en un 18% hubo dos o más factores. No se encontró factor etiológico en 12 pacientes (31,5%). En el seguimiento, 29 pacientes (76,3%) desarrollaron varices esofágicas, de los cuales 17 (44,7%) presentaron HDA por HTP, 8 (21%) desarrollaron ascitis, 7 (18%) desarrollaron varices gástricas y 10 (26%) progresaron a cirrosis por criterios ecográficos o elastográficos. Se administró tratamiento anticoagulante a 17 (44,7%) pacientes y en 10 (26%) se realizó cirugía de la HTP. Los valores de elastografía en el seguimiento fueron de 4,8 Kpa (mediana 4,8 (3,7-21,3)). Cinco (13%) pacientes fallecieron en el seguimiento y un paciente requirió TH. No se observó ninguna correlación entre las variables basales y una peor evolución. La incidencia de HDA fue significativamente superior en los pacientes con mala evolución (p = 0,006, Fisher test).

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes con CV sobre hígado no cirrótico son diagnosticados de forma casual por imagen o tras

HDA. En el 70% de los casos se identifica un factor etiológico. Ninguna de las características basales predijo una peor evolución. En el seguimiento, el desarrollo de HDA fue más frecuente en los pacientes de peor evolución. Un adecuado control de la HTP en los pacientes con CV no cirrótico es fundamental.

#### Trasplante hepático

#### 166. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL A LARGO PLAZO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

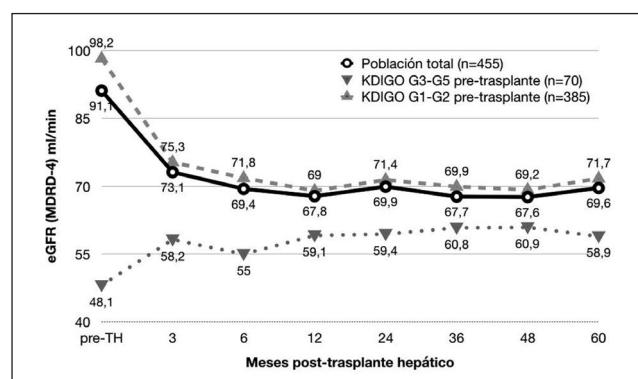
R. Alejandre<sup>1</sup>, I. Rodríguez<sup>1</sup>, J. Castro<sup>1</sup>, M. Guerrero<sup>1,2</sup>, L. de Luca<sup>2</sup>, B. Gros<sup>1</sup>, D. Thorburn<sup>2</sup>, D. Patch<sup>2</sup>, P. Aguilar<sup>1</sup>, J.L. Montero<sup>1</sup>, J. O'Beirne<sup>2</sup>, R. Ciria<sup>1</sup>, M. de la Mata<sup>1</sup>, E. Tsochatzis<sup>2</sup> y M. Rodríguez Perálvarez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba. <sup>2</sup>UCL Institute for Liver and Digestive Health and Sheila Sherlock Liver Unit, Royal Free Hospital and UCL, Londres, Reino Unido.

**Objetivos:** En un sistema de priorización MELD es frecuente que los pacientes accedan al trasplante hepático (TH) con disfunción renal. El objetivo fue determinar si tras el TH se produce una mejoría de la misma.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con TH en dos centros (2008-2013). Los pacientes con exitus precoz (< 90 días posttrasplante) fueron excluidos. La estimación del filtrado glomerular (eGFR) se realizó mediante la fórmula MDRD-4, con mediciones protocolizadas hasta los 60 meses posttrasplante. El grado de disfunción renal se definió según las guías KDIGO 2017.

**Resultados:** El análisis incluyó 455 pacientes (edad media 52,2 ± 10,4; 28,4% mujeres). Las etiologías mayoritarias de hepatopatía fueron alcohol (33,2%) y hepatitis C (33,2%). La puntuación MELD pre-TH fue de 17,9 ± 7,2. Se objetivó disfunción renal pre-TH en 207 pacientes (46,8%): leve-moderada (grado 2-3a) en 43,4% y moderada-grave (grado 3b-4) en 3,4%. Los pacientes con eGFR basal < 60 ml/min presentaron menor supervivencia post-TH (68,6% vs 82,5% a 5 años; Breslow p = 0,010). El eGFR descendió un promedio de 17,4 ml/min en los 3 primeros meses post-TH (p < 0,001), siendo esta caída más pronunciada en los pacientes sin disfunción renal inicial (descenso medio eGFR 35,1 ml/min; p < 0,001). La función renal empeoró 1 estadio en 146 pacientes (35,1%), y 2 o más estadios en 52 pacientes (12,5%). El eGFR continuó descendiendo, aunque más lentamente, entre los 3 y 6 meses post-TH (descenso medio eGFR 3,2 ml/min; p = 0,01). Desde los 6 meses en adelante el eGFR no mostró cambios estadísticamente significativos (6-12 meses p = 0,05; 12-24 meses p = 0,93; 24-36 meses p = 0,48; 36-48



meses  $p = 0,68$ ; 48-60 meses  $p = 0,76$ ). Se precisó soporte renal/trasplante en 39 pacientes (8,6%).

**Conclusiones:** Tras el trasplante hepático se produce un deterioro pronunciado de la función renal en los 3 primeros meses que no se recupera a largo plazo. Dicho deterioro es mayor en pacientes con función renal inicialmente preservada.

## 167. LA ENFERMEDAD GRASA NO ALCOHÓLICA POSTRASPLANTE HEPÁTICO: UNA ENFERMEDAD PREVALENTE PERO CON POCO IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

S. García<sup>1</sup>, C. Borao<sup>2</sup>, J. Gorospe<sup>2</sup>, S. Lorente<sup>1,3</sup>, L. Cortés<sup>1,3</sup>, A. Lue<sup>1,3</sup>, E. Martínez-Crespo<sup>1</sup> y M. Trinidad Serrano<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. <sup>3</sup>IIS Aragón.

**Introducción:** La enfermedad grasa no alcohólica (EGNA) tras el trasplante hepático (TH) no es infrecuente, pero su prevalencia, factores de riesgo y pronóstico, no están bien estudiados. La mayoría de los datos que tenemos son de países anglosajones y tanto la prevalencia como los factores asociados pueden ser diferentes en países mediterráneos.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia, factores de riesgo y pronóstico de la EGNA tras el TH en nuestro medio.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de los pacientes sometidos a TH entre 2008 y 2017 en un hospital terciario español. Se recogieron datos de donante, receptor y cirugía mediante la historia clínica electrónica y del Registro Español de Trasplante Hepático. Los pacientes con seguimiento menor a 6 meses y aquellos a los que nunca se les había hecho una prueba diagnóstica fueron excluidos. El análisis de los datos se realizó mediante chi cuadrado y t de Student. Para analizar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística y un análisis de supervivencia mediante curva de Kaplan Meier y test log-rank.

**Resultados:** De los 231 pacientes trasplantados, 167 fueron incluidos en el análisis. En nuestro hospital EGNA y cirrosis criptogenética fueron la causa de la enfermedad hepática en el 5,4% de los pacientes trasplantados. EGNA tras el TH fue diagnosticada en 61 pacientes (36,52%), todos ellos con ecografía y en el 57% había además una biopsia hepática. El 63,9% fueron varones y la edad media fue de  $54,84 \pm 7,7$  años. El sexo femenino ( $p = 0,027$ ; OR: 2,283; IC95% 1,125-4,635) y la diabetes mellitus tras el TH ( $p = 0,024$ ; OR: 2,216; IC95% 1,155-4,252) fueron factores independientes de EGNA tras el TH. Otros factores del receptor (IMC, HTA, dislipemia) o de donante (edad y esteatosis) no se relacionaron con la EGNA. La presencia de EGNA tras el TH se relacionó con eventos cardiovasculares (EC). Ser diagnosticado de EGNA tras el TH fue un factor de riesgo independiente de sufrir un EC posterior al TH ( $p = 0,002$ ; OR: 12,560; IC95% 2,43-64,308). A pesar de estos hallazgos, los pacientes con EGNA tras el TH no presentaron una menor supervivencia a corto y medio plazo.

## 168. NEOPLASIAS DE NOVO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Pascual Mato<sup>1</sup>, M. Gimbert Campos<sup>2</sup>, C. del Pozo Calzada<sup>1</sup>, R. Fernández Santiago<sup>3</sup>, F. Castillo Suescun<sup>3</sup>, J.C. Rodríguez San Juan<sup>3</sup>, J.I. Fortea Ormaechea<sup>1,4,5</sup>, A. Cuadrado Lavín<sup>1,4,5</sup>, F. Casafont Morencos<sup>1,4,5</sup>, J. Crespo García<sup>1,4,5</sup> y E. Fábrega García<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>3</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,

<sup>2</sup>Santander. <sup>4</sup>Estudiante de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. <sup>5</sup>Ciberehd ISCIII. GVC16/EHD/4.

**Introducción:** Las neoplasias de novo tras el trasplante hepático (TH) constituyen una de las principales causas de mortalidad a largo plazo en la población trasplantada. Por este motivo hemos querido analizar la incidencia, las características clínicas y supervivencia de los tumores aparecidos de novo en el programa de trasplante hepático del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Métodos:** Desde noviembre de 1990 hasta diciembre de 2016 se realizaron 571 trasplantes hepáticos en nuestro centro. Se excluyeron del estudio 68 pacientes. El resto, 503 pacientes trasplantados se incluyeron en el estudio y se evaluaron de forma retrospectiva las historias clínicas, seleccionando aquellos que desarrollaron una neoplasia de novo y, posteriormente seguidos hasta la muerte, o hasta la finalización del estudio en septiembre de 2017. Consideramos neoplasia de novo a toda neoplasia maligna aparecida después del trasplante, que no estuviera presente previo al mismo, ni transmitida por el injerto. No se consideró para el estudio la recidiva de hepatocarcinoma ni de otros tumores menos comunes en aquellos pacientes trasplantados por esta indicación. Tampoco se consideró en este estudio la aparición carcinoma de piel no melanocítico tras el TH.

**Resultados:** El seguimiento medio de todos pacientes fue de 9,6 años (rango, 3-300 meses). Se detectaron 63 neoplasias de novo en 59 de pacientes (incidencia de 12,5%, IC95%) con una razón de incidencia estandarizada (SIR) global de 2,6. Las neoplasias más frecuentes fueron las de pulmón y colon, seguidas de las de cabeza, cuello y esófago. Hasta el 50% de las neoplasias de novo observadas se diagnosticaron en pacientes con cirrosis alcohólica y antecedentes de tabaquismo previo o actual. Además, observamos que la aparición de neoplasia de novo tras el TH empeoró de forma significativa la supervivencia a largo plazo de este grupo de pacientes.

**Conclusiones:** El desarrollo de neoplasias de novo en nuestra serie es dos a tres veces superior a la observada en la población general de similar edad, y su presencia impacta negativamente en el pronóstico vital del paciente trasplantado. Teniendo en cuenta que la mayoría de estas neoplasias fueron observadas en pacientes con cirrosis alcohólica y antecedentes de consumo de tabaco es fundamental establecer programas de cribado de neoplasia y estrategias de salud que prevengan el consumo de tabaco y alcohol.

## 169. EVALUACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

L. Sastre, R. García, J. Gonzalo Gándara, M. Martínez-Picola, P. Ruiz, J. Colmenero, M. Navasa y G. Crespo

Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona.

**Introducción y objetivos:** Los receptores de trasplante hepático (TH) presentan un mayor riesgo cardiovascular (RCV) que la población general. La clasificación del RCV se basa en algoritmos clínicos cuya utilidad tras el TH no está clara. La aterosclerosis, antes de provocar eventos cardiovasculares mayores, produce lesión vascular asintomática que puede ser cuantificada mediante la estimación de la rigidez arterial o la medición del índice tobillo-brazo (ITB), entre otros métodos. Nuestro objetivo fue estudiar la rigidez arterial y el ITB y su relación con los FRCV clásicos tras el TH.

**Métodos:** Estudio unicéntrico transversal en el que se incluyó durante un año a todos los receptores de TH (órgano único) prima-

rio con un seguimiento de uno, cinco o diez años tras el TH. Se evaluó la presencia de FRCV (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, obesidad) y su grado de control, se calcularon los algoritmos clínicos REGICOR y SCORE, y se estimó la rigidez arterial mediante la medida de la velocidad de onda de pulso con el dispositivo Mobil-O-Graph® y el ITB mediante un oscilómetro digital (WatchBP OfficeABI®).

**Resultados:** Incluimos 122 pacientes trasplantados con uno (n = 39), 5 (n = 45) y 10 (n = 38) años de seguimiento, con una edad mediana de 58, 60 y 66 años, respectivamente (p = 0,02). La prevalencia de hipertensión arterial se incrementó significativamente con el tiempo de seguimiento post-TH (51%, 67% y 82% al año, 5 y 10 años, respectivamente, p = 0,01). En cambio, no se observaron cambios significativos en la prevalencia del resto de FRCV. Los algoritmos clínicos y el ITB tampoco variaron significativamente en función del tiempo de seguimiento. La velocidad de onda de pulso se incrementó significativamente con el tiempo de seguimiento tras el TH: 8,2 m/s al año, 8,9 m/s a los 5 años y 9,4 m/s a los 10 años (p = 0,014). La velocidad de onda de pulso se asoció de forma estadísticamente significativa con la edad (p < 0,001), el tiempo desde el trasplante (p = 0,007), el score REGICOR (p = 0,05) y el grado de control de la tensión arterial (p = 0,02).

**Conclusiones:** La estimación cuantitativa de la rigidez arterial mediante la medida de la velocidad de onda de pulso se asocia con variables relacionadas con el riesgo cardiovascular y su control tras el trasplante hepático. Por tanto, podría ser un buen marcador de dicho riesgo en esta población, requiriéndose estudios longitudinales para comprobar su capacidad predictiva de eventos.

## 170. IMPACTO DE LA DISFUNCIÓN RENAL PRECOZ EN EL DESARROLLO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

L. Sastre, R. García, J. Lombardo-Quezada, J. Gonzalo Gándara, J. Aguirre, P. Ruiz, J. Colmenero, M. Navasa y G. Crespo

*Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona.*

**Introducción y objetivos:** Los eventos cardiovasculares mayores (ECVM) son una causa importante de morbilidad tras el trasplante hepático (TH). Los factores de riesgo para el desarrollo de ECVM no están bien definidos. Nuestro objetivo fue evaluar la incidencia de ECVM a medio-largo plazo tras el TH y sus factores de riesgo, centrándonos particularmente en la relación entre los ECVM y la disfunción renal.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico en el que se incluyó a todos los receptores de un primer TH (órgano único) entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2017. Se determinó la incidencia de ECVM (arritmias, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica) tras el TH y se estudiaron sus factores de riesgo, tanto previos al trasplante (factores de riesgo cardiovascular [FRCV], función hepática y renal, edad y género), como al alta tras el episodio del trasplante y a los 12 meses del mismo (FRCV, función renal, inmunosupresión).

**Resultados:** Se incluyeron 627 pacientes, de los cuales 117 (19%) presentaron un ECVM durante el seguimiento a una mediana de 18 (IQR 1-46) meses tras el TH. La incidencia acumulada de ECV mayores fue del 8% y 20% al primer y al quinto año del TH, respectivamente. La mayor parte de ECV fueron arritmias (53%), enfermedad coronaria (27%) y enfermedad cerebro vascular (19%). Los factores de riesgo de un ECVM precoz (durante el primer mes tras el TH) en el análisis univariado fueron la edad al TH,

el género masculino y la creatinina sérica en el momento del TH, siendo la edad al trasplante (p < 0,001) y la creatinina sérica previa al trasplante (p = 0,014) factores independientes en el análisis multivariado. Igualmente, en el análisis univariado se asociaron con la incidencia de ECVM a partir del primer año post-TH el género masculino, la edad al trasplante, los antecedentes de diabetes, hipertensión arterial y ECVM antes del TH, la inmunosupresión con ciclosporina A al alta del episodio de TH, la hipertensión arterial al año del TH y la creatinina sérica tanto al alta del episodio de trasplante como a los 12 meses del mismo, siendo los factores de riesgo independientes en el análisis multivariado la edad al trasplante (p = 0,019), el género masculino (p = 0,025), los antecedentes de ECVM previos al TH (p = 0,03) y la creatinina sérica a los 12 meses del trasplante (p = 0,05).

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que la disfunción renal desarrollada en los primeros meses tras el trasplante hepático es un indicador precoz de riesgo cardiovascular en esta población. Se debería explorar si la utilización de regímenes inmunosupresores que protegen la función renal redundan también en un beneficio en el riesgo cardiovascular de los trasplantados hepáticos.

## 171. CARACTERÍSTICAS DEL HEPATOCARCINOMA INCIDENTAL EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS

R. Ríos León, E. Sánchez Rodríguez, A. Martínez Ortega, N. Marcos Carrasco, E. Rodríguez de Santiago, J.L. Lledó Navarro, F. Gea Rodríguez, J. Graus Morales, A. Albillas Martínez y M. García González

*Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

**Introducción:** A pesar de los avances en las técnicas de imagen, el diagnóstico del hepatocarcinoma a veces se produce en el análisis histológico de explante. Nuestros objetivos fueron: 1) Comparar las características entre los hepatocarcinomas incidentales (HCCi) y los diagnosticados pretrasplante (HCC) y 2) Estimar la supervivencia y la recidiva tumoral postrasplante.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los trasplantados hepáticos entre enero 1998-enero 2018 con diagnóstico anatomo-patológico de hepatocarcinoma en el explante. Se excluyeron los pacientes con colangiocarcinoma sobreñadido. El estudio inicial pre-trasplante incluyó en todos un TAC/RMN abdominal. En caso de no objetivar ninguna lesión tumoral sospechosa, se realizaron ecografías trimestrales hasta el trasplante. Se definió como HCCi a los tumores diagnosticados en el explante que no habían sido detectados en las pruebas de imagen previas. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binomial para evaluar los factores asociados al HCCi. Para estimar supervivencia y el tiempo libre de enfermedad se utilizó el método Kaplan Meier y se determinó asociación mediante log rank.

**Resultados:** Se seleccionaron inicialmente 282 pacientes. Ocho se excluyeron por ausencia excluyeron de informe histológico del explante y quince por información incompleta. Se incluyeron finalmente 269 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 57 meses (IQR 21,3-116,3). Se encontraron 27 HCCi (10,04%; IC95%: 7-14,2%), sin diferencias entre los TH previos a 2008 (n = 14) y posteriores a 2008 (n = 13). Las diferencias se exponen en la tabla.

**Conclusiones:** La proporción de HCCi fue del 10,04% y se presentó con más frecuencia en pacientes con más de una etiología responsable del daño hepático. No se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia global ni a la supervivencia libre de recurrencia a 5 años, aunque en el grupo de HCCi no se produjo ninguna recidiva tumoral.

Tabla P-171

Diferencias entre el hepatocarcinoma incidental y el hepatocarcinoma diagnosticado antes del trasplante hepático

	Hepatocarcinoma incidental (n = 27)	Hepatocarcinoma pretrasplante (n = 242)	Univariante/multivariante
Edad (años)*	60 ± 15	57 ± 11	
Sexo varón	21 (77,8%)	198 (81,8%)	0,61
Etiología cirrosis			
VHC	18 (66,7%)	159 (66%)	0,94
VHB	3 (11,1%)	24 (10%)	0,85
Alcohol	14 (51,9%)	75 (31,1%)	0,03
Otras	2 (7,41%)	20 (8,3%)	1
Más de 1 etiología	10 (37%)	36 (15%)	0,012/0,007
VIH	3 (11,1%)	16 (6,6%)	0,42
Alfafetoproteína pretrasplante (ng/ml)*	16,24 ± 54,11	8,37 ± 24,43	0,59
Nº nódulos injerto*	1 ± 3	1 ± 1	0,4
Tamaño mayor nódulo (mm)*	20 ± 15	27 ± 16	0,0006/0,011
Existencia de algún dato de riesgo	5 (18,5%)	52 (21,9%)	0,68
Satelítosis	2 (7,4%)	27 (11,2%)	0,75
Invasión microvascular	2 (7,4%)	25 (10,3%)	1
Poca diferenciación	0	15 (6,3%)	0,38
Dentro criterios Milan	20 (74,1%)	188 (78%)	0,64
Tiempo en lista de espera de trasplante (días)*	246 ± 256	212 ± 253	0,35
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años	100%	83,80%	0,07
Supervivencia global a 5 años	52,50%	55,40%	0,52

\*Las variables cuantitativas se muestran utilizando la mediana como medida de tendencia central y el rango como medida de dispersión.

## 172. LA INFECCIÓN POR VIH NO SE ASOCIA CON UN RIESGO CARDIOVASCULAR AUMENTADO EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS: ESTUDIO COMPARATIVO UNICÉNTRICO

C. Vinaixa<sup>1</sup>, V. Aguilera<sup>1,2</sup>, J. Herreras<sup>1</sup>, M. Berenguer<sup>1</sup>, T. Di Maira<sup>1</sup> y M. Prieto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>2</sup>CIBERehd.

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares (CV) son una de las causas principales de morbilidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De forma similar, los pacientes trasplantados hepáticos presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Nuestro objetivo fue describir la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y eventos cardiovasculares (ECV) en pacientes VIH trasplantados, en comparación con pacientes trasplantados no infectados por el VIH.

**Métodos:** Incluimos a pacientes trasplantados hepáticos desde 2004 a 2016 de un solo centro. Los pacientes infectados por VIH fueron emparejados con 2 pacientes no infectados por VIH, por edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática y fecha de trasplante hepático (TH), cuando fue posible. Se recogieron variables demográficas, del TH, relacionadas con la infección VIH, y factores de riesgo y eventos CV pre y post-TH.

**Resultados:** Datos demográficos: se incluyeron 117 pacientes trasplantados (42 infectados por VIH y 75 no infectados por VIH). La etiología principal de la cirrosis fue la hepatitis C (VHC), en 74% de los pacientes VIH y 84% de los no infectados por VIH, seguida de alcohol. Un 29% de los VIH y 40% de los no VIH tenían un hepatocarcinoma (CHC). La media de células CD4 a la inclusión en LE fue de 341 (58-1.100). La media de seguimiento fue de 6,1 años (0-13) en los pacientes VIH y de 6,6 años (0-14) en los no VIH. Características pre-TH: la mayoría de los pacientes (85%) en ambos grupos eran

hombres. La edad media fue inferior en el grupo de pacientes VIH (47 vs 52 años) (p 0,0004). El 56% de los pacientes VIH fumaba, frente a un 39% de los no VIH (p NS). La prevalencia de factores de riesgo CV fue similar en ambos grupos (VIH vs no VIH): hipertensión arterial (HTA) 17% vs 14% (p NS), diabetes (29% vs 21%, p NS), dislipemia (12% vs 7%, p NS) y enfermedad renal crónica (ERC) (10% vs 9%, p NS). El índice de masa corporal fue significativamente inferior en pacientes infectados por VIH (24,3 vs 28,3; p 0,0002). Resultados post-TH: la incidencia de eventos CV fue similar en ambos grupos (17% vs 15%, p NS). La incidencia de factores de riesgo CV estaba aumentada con respecto al periodo posttrasplante, y de forma similar en ambos grupos: HTA (55% vs 54%, p NS), diabetes (38% vs 40%, p NS), dislipemia (43% vs 35%, p NS), y ERC (21% vs 13%, p NS). La esteatosis del injerto fue infrecuente en ambos grupos (6% vs 15%, p NS). Se observó una tendencia hacia mayor consumo de tabaco en el grupo de pacientes VIH (32% vs 17%, p 0,088). Los únicos factores asociados a ECV fueron tabaquismo (pre y post-TH), e HTA en el donante en el grupo de pacientes no infectados por VIH. Nueve (21%) pacientes del grupo VIH y 15 (20%) del grupo no VIH murieron durante el seguimiento, todos de causas no relacionadas con ECV.

**Conclusiones:** En el período post-TH, los factores de riesgo y eventos CV no son más frecuentes en los pacientes infectados por VIH, en comparación con aquellos no VIH.

## 173. PERSISTENCIA DE INFLAMACIÓN EN EL INJERTO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) TRAS LA ERRADICACIÓN DE LA HEPATITIS C (VHC) CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD): ¿UN FENÓMENO ALOINMUNE?

L. Llovet<sup>1</sup>, E. Perpiñán<sup>1</sup>, J. Martorell<sup>2</sup>, G. Koutsoudakis<sup>1</sup>, G. Crespo<sup>1</sup>, R. Taubert<sup>3</sup>, A. Díaz<sup>4</sup>, X. Forns<sup>1</sup>, M. Navasa<sup>1</sup> y M.C. Londoño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, CIBERehd, IDIBAPS; <sup>2</sup>Servicio de Inmunología; <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología, Hannover Medical School, Alemania.

**Introducción:** El tratamiento con AAD se asocia con una restauración de diversas funciones del sistema inmune. Se desconoce si estos cambios pueden inducir rechazo en receptores de TH tratados con AAD. Los objetivos del estudio fueron: 1) caracterizar la inflamación residual observada en biopsias hepáticas realizadas entre los 6-12 meses de la erradicación del VHC y 2) determinar si el tratamiento antiviral se asocia a una restauración del fenotipo de las células NK en los receptores de TH.

**Métodos:** Se incluyeron 38 receptores de TH que alcanzaron una respuesta viral sostenida tras el tratamiento con AAD (mediana de 3,3 años tras el TH), sometidos a una biopsia hepática antes y después del tratamiento. Además de las tinciones habituales, las biopsias se analizaron con inmunohistoquímica para C4d e inmunofluorescencia para cuantificación de CD4+ (células T efectoras), CD8+ (células T citotóxicas) y CD4FoxP3+ (células T reguladoras). La presencia de anticuerpos donante específicos (DSA) clase I y clase II se determinaron mediante Luminex single antigen. Se consideró positivo una MFI > 1.000. El fenotipo de las NK se analizó con citometría de flujo (7 VHC+ y 2 VHC-).

**Resultados:** La mayoría de pacientes eran hombres (n = 25, 66%) con mediana de edad 61 años (52-66). En las biopsias postratamiento se observó una disminución de: 1) el tamaño del infiltrado portal (6,6 mm<sup>2</sup> vs 2,8 mm<sup>2</sup>; p = 0,00), 2) el número de CD4FoxP3+/mm<sup>2</sup> (114 vs 60; p = 0,03), y 3) la inflamación lobulillar (menor número de CD4+, CD8+ y FoxP3+/mm<sup>2</sup>; p < 0,05 en todos los casos). En 18 (47%) pacientes, la biopsia postratamiento presentaba un infiltrado inflamatorio portal significativo (> 2 focos por 10X). Estos pacientes presentaban con mayor frecuencia hepatitis de interfase (25% vs 56%; p = 0,05), endotelitis (0% vs 17%; p = 0,10) y mayor número de células CD4+/mm<sup>2</sup> (1.711 vs 1.226; p = 0,04) que aquellos con mínima o ninguna inflamación. Al inicio del tratamiento antiviral, 11 pacientes presentaban DSA clase II, sin diferencias entre aquellos con o sin inflamación significativa en la biopsia post-tratamiento, aunque los primeros tendían a una mayor positividad en la tinción C4d (39% vs 15%; p = 0,09). Los tres pacientes que tras el tratamiento desarrollaron DSA clase II de novo presentaban inflamación portal significativa y/o hepatitis de interfase. Antes de iniciar el tratamiento los receptores VHC+ presentaban un mayor número de CD56bright que los controles (VHC-) y una menor expresión de HLA-DR. No se identificaron cambios en el fenotipo de las NK ni en la expresión de receptores inhibidores o activadores durante o después del tratamiento con AAD.

**Conclusiones:** La persistencia de inflamación portal después del tratamiento con AAD no es infrecuente. La asociación entre la aparición de DSA de novo y un mayor número de células T efectoras en los pacientes con mayor inflamación sugieren que el tratamiento con AAD podría inducir un fenómeno aloinmune en los receptores de TH.

#### 174. MONOTERAPIA CON ANTIVIRALES DE 3.<sup>a</sup> GENERACIÓN TRAS LA RETIRADA DE LA INMUNOGLOBULINA ANTI-VHB COMO TRATAMIENTO PARA LA PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO EN NUESTRO HOSPITAL

K. Cárdenas-Jaén<sup>1</sup>, C. Miralles<sup>1</sup>, J.M. Palazón<sup>1,2</sup>, P. Bellot<sup>1,2</sup>, M. Rodríguez<sup>1</sup> y S. Pascual<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Hepática, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Salud e Investigación Biomédica (ISABIAL-FISABIO), Alicante. <sup>2</sup>CIBERehd.

**Introducción:** Desde la década de los noventa, el tratamiento estándar para evitar la recidiva de la infección VHB en pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico (THO), se basaba en la administración combinada de Inmunoglobulina (Ig) anti-VHB y un antiviral análogo de nucleós(t)ido, habitualmente lamivudina (LAM). Sin embargo, desde la aparición de los nuevos antivirales de 3<sup>a</sup> generación, entecavir (ETV) y tenofovir (TDF), con una alta barrera de resistencias, los nuevos regímenes profilácticos libres de Ig anti-VBH o con pautas cortas de la misma, seguidos de tratamiento en monoterapia con el antiviral, han demostrado ofrecer resultados similares a los obtenidos con la terapia combinada, logrando bajas tasas de recidiva de la infección.

**Objetivos:** Evaluar si la monoterapia con antivirales de 3<sup>a</sup> generación, tras la retirada de la Ig anti-VHB, es eficaz evitando la recurrencia de la infección VHB en pacientes THO.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, realizado sobre la cohorte de pacientes THO de nuestro hospital. Se incluyeron pacientes consecutivos sometidos a THO, con infección VHB pretrasplante, desde enero de 1995 hasta julio de 2018. Los criterios para la retirada de la inmunoglobulina fueron pacientes con bajo riesgo de recidiva (DNA negativo al trasplante, HBe Ag negativo, no coinfección por VHD ni VIH o hepatitis aguda fulminante por VHB) tras 6 meses de tratamiento combinado; o pacientes con riesgo intermedio (DNA positivo al trasplante) y ausencia de replicación activa o positividad del HBsAg tras 12 meses de tratamiento combinado. Se recogieron los datos clínicos y demográficos obtenidos de las historias clínicas. Se evaluó la incidencia de recidiva VHB tras la retirada de la Ig anti-VBH.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 29 pacientes. El 31% (9) tenían carga viral (CV) detectable pre-THO. En el 96,6% (28) la indicación fue cirrosis hepática ± hepatocarcinoma, mientras que en el 3,4% (1) la indicación fue insuficiencia hepática aguda grave. El 44,8% (13) de los pacientes recibieron tratamiento inicial combinado con LAM e Ig anti-VBH, mientras que el 49,3% (14) recibieron tratamiento combinado con ETV/TDF e Ig anti-VHB. La mediana de tiempo para la retirada de la Ig fue de 20 meses. Se retiró el tratamiento con Ig en el 69% (20) de los pacientes, mientras que el 31% (10) restante continuaron con regímenes combinados. El 90% (18) de los pacientes a los que se les retiró la Ig continuaron con tratamiento en monoterapia con ETV o TDF. La mediana de seguimiento tras la retirada de la Ig fue de 29 meses. La tasa de recidiva (HBsAg positivo) tras la retirada de la Ig fue del 5,3% (1), presentando el único caso de recidiva, una positivización transitoria con seroconversión posterior. La CV VHB permaneció negativa en el 100% de estos pacientes.

**Conclusiones:** La monoterapia con los nuevos antivirales de tercera generación es eficaz en la prevención de la recidiva VHB tras la retirada de la Ig anti-VHB.

#### 175. IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL SCORE MELD-SARCOPENIA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

P. Ibarrola Arévalo, M. Hernández-Conde, E. Llop, C. Fernández Carrillo, C. Perelló, M. López Gómez, J. Abad Guerra, J.L. Martínez-Porras, N. Fernández-Puga, C. Ferre, M. Trapero, E. Fraga, V. Sánchez-Turrión, V. Cuervas-Mons y J.L. Calleja

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

**Introducción:** La sarcopenia es una complicación frecuente y con implicaciones pronósticas en la cirrosis. MELD (método utilizado para priorizar pacientes en lista de espera de trasplante hepático (TH)) no incluye valoración funcional y nutricional. Montano-Loza et al. sugieren modificarlo teniendo en cuenta la presencia de sarcopenia (MELDSarcopenia- MELDSa) para mejorar la predicción

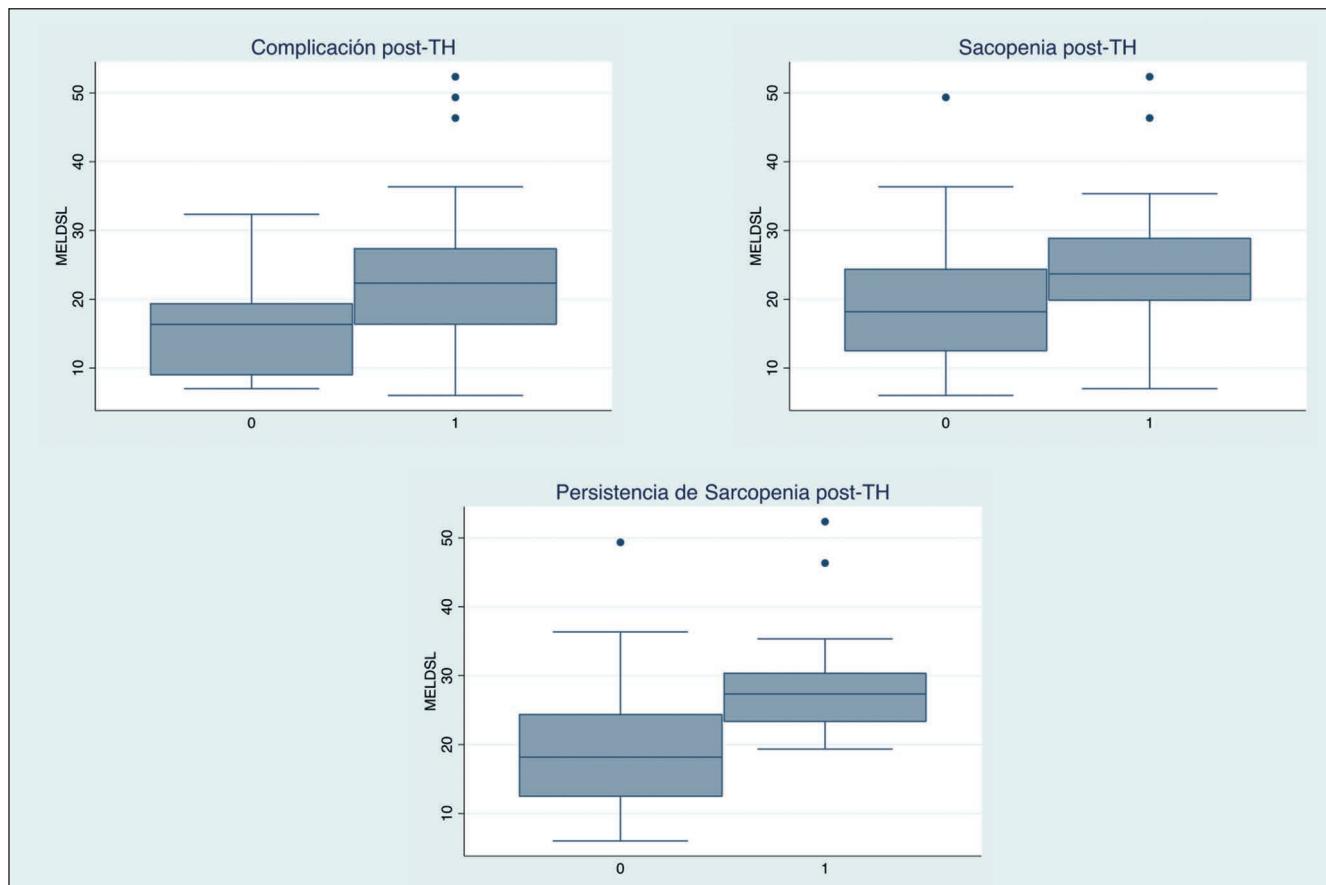


Figura P-175

mortalidad en pacientes con cirrosis y TH. Para ello, suman 10,35 pts al MELD si sarcopenia.

**Objetivos:** Estudiar el valor pronóstico del MELDSa en pacientes sometidos a TH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, incluye pacientes con TH por cirrosis y con TC abdominal pre y postTH. Se excluyeron los pacientes no cirróticos o con reTH. La masa muscular se determinó por imágenes en TC a nivel L3. Se diagnosticó sarcopenia utilizando los puntos de corte  $\leq 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  en mujeres y  $\leq 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  en hombres si  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , y  $\leq 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  si  $\text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , independientemente del sexo. Se calculó MELDSa preTH, utilizando la fórmula.

**Resultados:** Entre 2008-2018: 129 pacientes, 76% hombres, con 55 años (DE 21,3), MELD y MELDSa medio 14,2 (DE 6,9) y 20,8 (DE 8,9), respectivamente. 82 pacientes (63,6%) con sarcopenia preTH, 30 pacientes (36,6%) mantuvieron sarcopenia postTH. A mayor MELDSa presentaban con mayor frecuencia postTH: sarcopenia (24,3 vs 19;  $p < 0,05$ ), complicaciones (22 vs 16,6;  $p < 0,05$ ), infecciones (22,5 vs 19,4;  $p = 0,04$ ) y mayor mortalidad al mes y los 3 meses (24,1 vs 20,1;  $p = 0,05$  y 24,3 vs 20;  $p = 0,03$ ). Se evidenció que los pacientes con sarcopenia preTH y mayor MELDSa tenían más probabilidad de mantener la sarcopenia postTH (27,8 vs 23,4;  $p < 0,05$ ). En el análisis multivariado MELDSa se asocia de forma independiente con el riesgo de complicaciones (5,4, IC95% 1,8-9;  $p < 0,05$ ) y sarcopenia (5,1; IC95% 2,1-8,2;  $p < 0,01$ ) postTH. En pacientes con sarcopenia preTH, el MELDSa se asocia de forma independiente con mantener dicha sarcopenia postTH (4,4, IC95% 1,4-7,5;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** MELDSa se asocia de forma independiente con el riesgo de complicación y sarcopenia postTH, y de mantener sarcopenia postTH.

## 176. EL PACIENTE “KASAI ADULTO”: PERSPECTIVAS IMPORTANTES EN EL ABORDAJE CLÍNICO PARA EL HEPATÓLOGO DE PACIENTES ADULTOS

M. Trapero-Marugán<sup>1</sup>, A.A. Shanab<sup>2</sup>, F. Thompson<sup>2</sup>, J. Ferguson<sup>2</sup> y G.M. Hirschfield<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHISA, CIBERehd, UAM, Madrid. <sup>2</sup>Liver Transplant Unit, Queen Elizabeth Hospital Birmingham, Centre for Liver and Gastroenterology Research, University of Birmingham, Reino Unido.

**Introducción:** La cirugía de Kasai, una hepato-porto-enterostomía, ha mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes con atresia biliar. Aunque la mayoría requieren un TH, es importante conocer la evolución de aquellos pacientes adultos que permanecen sin TH a largo plazo.

**Objetivos:** Describir la evolución clínica y manejo por parte de hepatólogos de adultos de una cohorte de pacientes con atresia biliar que fueron sometidos a una cirugía de Kasai en la infancia y que fueron transferidos desde las consultas de hepatología pediátrica a la de adultos.

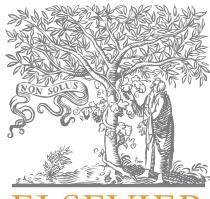
**Métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes adultos con atresia biliar sometidos a porto-enterostomía en la infancia, de un centro de tercer nivel (1999-2017). Se analizaron variables clínicas, diagnósticas así como necesidad de trasplante hepático.

**Resultados:** De un total de 95 pacientes (54 mujeres, edad media  $26,2 \pm 0,69$  años) que requirieron una operación de Kasai, un 67% ( $n = 64$ ) fueron sometidos a trasplante hepático (TH). En 9 pacientes, el TH se realizó estando en seguimiento en las consultas de

**Hepatología de adultos.** En estos, las principales indicaciones para el TH fueron: fallo hepático (n = 6), hipertensión portal (HTP)/sangrado variceal (n = 5), colangitis de repetición (n = 3) y/o prurito intratable (n = 2). Un total de 31 pacientes permanecían con su hígado nativo (“Kasai adulto”) -dos pacientes con pérdida de seguimiento- (18 mujeres, edad media de  $26 \pm 0,75$  años) con una mediana de seguimiento de 63,8 meses. El sangrado variceal y la ascitis fueron más frecuentes significativamente en los pacientes con TH post-transición que en los pacientes “Kasai adultos”. Los signos indirectos de HTP y el tamaño del bazo predijeron la necesidad de TH en el grupo de pacientes postransición ( $p = 0,039$  y  $p < 0,001$  respectivamente). La aparición de colangitis, el número de episodios y los ingresos fueron significativamente más elevados en el grupo de TH adulto que en el grupo de “Kasai adulto” ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,015$  y  $p = 0,011$ ). En el grupo de “Kasai adulto”, 21 pacientes

presentaban signos de HTP: 12 (41%) varices y esplenomegalia. El sangrado variceal ocurrió en 3 pacientes; 1 paciente desarrolló ascitis y otro hepatocarcinoma. El prurito, dolor abdominal y/o episodios de colangitis de repetición (1-10 episodios) afectaron a 10 pacientes (34,4%). 14 pacientes (48%) requirieron ingreso hospitalario al menos una vez. Un paciente presentó malabsorción, cuatro osteodistrofia hepática. A todos ellos se les realizó una ecografía abdominal. La resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó en 9 (31%), demostrando hallazgos compatibles con colangitis esclerosante y dilatación de la vía biliar. En cuanto al tratamiento, 14 permanecían con tratamiento a largo plazo con UDCA y 9 con rotación de antibióticos.

**Conclusiones:** Los hepatólogos deben estar vigilantes y atender a este grupo de pacientes adultos con unas manifestaciones clínicas heterogéneas que se desarrollan a largo plazo.



ELSEVIER

# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## ÍNDICE DE AUTORES

- Abad, D., 19, 55  
Abad, J., 2, 61  
Abad, L., 39  
Abad Guerra, J., 116  
Abadía, M., 2, 65, 67  
Aballay Soteras, G., 10, 43  
Abanades Tercero, M., 50  
Abelleira Cando, B., 89  
Abete, L., 49  
Abraldes, J.G., 6, 11, 13  
Afdhal, N.H., 72  
Agarwal, K., 1  
Aguilar, H., 93  
Aguilar, P., 112  
Aguilar-Bravo, B., 39  
Aguilera, V., 112, 115  
Aguinaga, A., 97, 98  
Aguion Suáñez, Ó., 89  
Aguirre, J., 114  
Agustín, S., 5  
Aicart-Ramos, M., 58  
Akers, N., 18  
Alados, J.C., 85, 86  
Albillos, A., 3, 4, 5, 6, 13, 26, 58, 94  
Albillos Martínez, A., 114  
Alcalá Lugo, I.C., 89  
Alcaraz-Quiles, J., 57, 61  
Alcoba Vega, L., 81, 104, 105  
Aldámiz-Echevarría, T., 91  
Alejandre, R., 112  
Alessandria, C., 59  
Algara San Nicolás, M., 108  
Aller de la Fuente, R., 68  
Aller, R., 5, 68, 77  
Almández Cortajarena, E., 102  
Almohalla Álvarez, C., 63  
Alonso, M.L., 78  
Alonso-Peña, M., 34  
Alors-Pérez, E., 11  
Alós Díez, M., 109  
Alvarado, E., 13, 18, 22  
Álvarez, L., 25  
Álvarez Álvarez, B., 97  
Álvarez-Amor, L., 19  
Álvarez Cancelo, A., 74  
Álvarez Cuenllas, B., 81, 104, 105  
Álvarez Fraga, C., 94  
Álvarez-Larrán, A., 106  
Álvarez-Mon, M., 94  
Álvarez-Navascués, C., 45, 46, 57, 63, 107  
Alves, R., 43  
Alves, V.A., 42  
Amaddeo, G., 10  
Amado, V., 41  
Amador, A., 56, 64, 106  
Amaral, C., 103  
Amigo, R., 72  
Amin, A., 59  
Amitrano, L., 6, 13  
Amorós Figueras, G., 13  
Ampuero Herrojo, J., 7, 75  
Ampuero, J., 5, 19, 27, 52, 77, 80, 96  
Andaluz, I., 2  
Anders, M., 10, 43  
Andersen, J.B., 44  
Andrade, F., 35  
Andrade, R., 4  
Andrade, R.J., 29  
Andreu-Oller, C., 42  
Angeli, P., 59, 82  
Angrisani, D., 6, 111  
Anstee, Q.M., 72  
Antolín Melero, B., 68  
Antolín, B., 68  
Antón Sempere, V., 48  
Antonio, M. de, 104  
Antuña, B., 45  
Aoufi, S., 86  
Aparicio, G., 28  
Apostolova, N., 13, 34  
Aragonés, J., 76  
Arana Basterrechea, J., 89  
Arbonés-Mainar, J.M., 90  
Ardèvol, A., 18  
Arenas Ruiz-Tapiador, J.I., 91, 102  
Arenas, J., 12, 43  
Arenas, J.I., 22, 40, 102  
Arencibia, A., 22  
Arencribia, A.C., 12  
Arias Loste, M., 77  
Arias Loste, M.T., 27, 73, 74, 79, 84, 91  
Ariño, S., 39  
Aristu, P., 39  
Ariza Astolfi, M.J., 3  
Armengol, C., 18, 49  
Armesto, S., 79  
Arnal, M., 18  
Arranz Díaz, S., 102  
Arribas, J.R., 70  
Arroyo, V., 57, 61  
Artaza Varasa, T., 50, 86  
Arzuaga, A., 91  
Asensio, M., 49  
Augustin, S., 11, 35, 72  
Ávalos de León, C.G., 33  
Ávila, C., 54  
Ávila, M.A., 25  
Ayesa Ariola, R., 74  
Ayllón, M.D., 41  
Ayuso, C., 6, 43, 47, 50, 108  
Azcueta Rodríguez, I., 89  
Aziz, F., 24, 65, 66  
Baccan, C., 48  
Bacchiddu, S., 69  
Bádenas, C., 111  
Badia, E., 12, 22  
Badia Aranda, E., 99  
Baiges, A., 6, 13, 22, 26, 32, 60, 62, 105, 106  
Bajčiová, V., 18  
Baldo, V., 82  
Baliellas, C., 56  
Ballester, M.P., 54  
Balzano, T., 30  
Banales, J.M., 1, 44  
Bañales, J., 27, 40  
Bañares, R., 3, 22, 23, 26, 36, 37, 39, 64, 78  
Baranda Martín, A., 92, 94  
Barberà, J.A., 22  
Barceló, R., 13  
Bárcena-Varela, M., 25  
Barrades, J.M., 56  
Barreira, A., 100  
Barreira-Díaz, A., 24  
Barreiro Romero, S., 89  
Barrera, P., 41  
Bartres, C., 47, 89, 90  
Bassaganyas, L., 41  
Batlle, M., 64, 104  
Bautista, J.D., 30  
Baveno VI SPSS Group, 26  
Becerril, B., 86  
Bedossa, P., 81  
Belendez, C., 18  
Belinchón, I., 76  
Belloch, V., 54  
Bellot, P., 76, 77, 116  
Belmonte, E., 6, 43, 47, 50  
Benedé-Ubieto, R., 39, 78  
Benlloch, S., 5, 72  
Bentow, C., 82  
Berasaín, C., 25  
Berastegui, C., 28  
Berbel, C., 32, 62, 105, 106, 110  
Berenguer Haym, M., 101  
Berenguer, M., 25, 112, 115  
Berg, T., 1  
Bernal, V., 22  
Bernal Monterde, V., 90  
Bernardino, I., 70  
Berrocal, P., 34  
Berzigotti, A., 11, 26  
Bessa, X., 79, 104  
Betriu Bars, À., 89  
Beuers, U.V., 59  
Bhoori, S., 10  
Bianchi, L., 43, 47  
Bilbao, I., 28, 51  
Bisbal, O., 27  
Blanco, I., 22  
Blanco, J., 18  
Blanco, J.L., 97  
Blanco Rodríguez, M.J., 10  
Blanco Sampascual, S., 89, 92, 94  
Blas-García, A., 13, 34  
Blasco, A.J., 95  
Blaya, D., 39, 59  
Blázquez, J., 58  
Blé, M., 106  
Boffetta, P., 42  
Boix, L., 46, 47, 51, 53  
Boix, P., 20, 60  
Bonacci, M., 29  
Bonet, L., 27  
Borao, C., 113  
Bosch, J., 6, 11, 13, 22, 39, 40, 75  
Botana, K., 24  
Boursier, J., 5  
Bowlus, C.L., 81  
Boyer-Díaz, Z., 39, 40, 75  
Briceño, J., 38  
Briz, O., 34  
Briz, Ó., 49  
Broquetas, T., 79  
Brown Jr, R.S., 93  
Bruix, J., 6, 10, 16, 43, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 108  
Brunetto, M.R., 1  
Buendia, M.A., 18

- Buenestado García, J., 89  
 Bujaldón, E., 33  
 Bujanda, L., 1, 44  
 Bureau, C., 6, 11, 13  
 Burgueño, B., 68  
 Burgueño Gómez, B., 68  
 Burgui, C., 97, 98  
 Busca, C., 70  
 Bustos Catalán, E., 89  
 Buti, M., 1, 8, 22, 24, 28, 88, 92, 93, 96, 100  
 Bzowej, N., 72  
 Caballería, J., 5, 39  
 Caballería, L., 76  
 Caballero, F.J., 1  
 Caballol, B., 46, 51  
 Cabello, A., 97  
 Cabellos, L., 41  
 Cabezas, J., 12, 91, 95  
 Cabezas, T., 86  
 Cabrera-Pastor, A., 54  
 Cachero, A., 22, 56  
 Cadahía, V., 45, 46, 67, 107  
 Cairo, S., 18, 49  
 Calabria, I., 72  
 Calatayud, D., 25  
 Calderón, M., 86  
 Calderón García, Á.J., 89, 92, 94  
 Calleja, J.L., 2, 3, 5, 12, 13, 16, 22, 26, 53, 61, 72, 84, 94, 116  
 Calvo, M., 31  
 Camarena Grande, C., 109  
 Camarena, F., 34  
 Campins, M., 28  
 Campion, D., 59  
 Campo, I., 65, 66  
 Campo, J.A. del, 27, 30  
 Campreciós, G., 32  
 Camps, J., 41  
 Canillas, L., 79  
 Cano López, V.I., 81, 104, 105  
 Cantudo, P., 86  
 Cañete, N., 6, 13, 64, 79, 91  
 Caño, C. del, 63  
 Caparrós, E., 20, 48, 60  
 Caparroz, C., 6  
 Caraceni, P., 59  
 Carbajo López, A., 63  
 Carballol, B., 47, 50  
 Cárdenas-Jaén, K., 116  
 Carey, I., 1  
 Carlota Londoño, M., 62  
 Carmina Montoliu30  
 Carmona, I., 12, 22  
 Carol, M., 29, 59  
 Carpio, A., 24, 65, 66  
 Carrera, C., 46  
 Carrilho, F.J., 42  
 Carrillo, J., 49  
 Carrillo-Reixach, J., 18  
 CarrIÓN, J.A., 4, 12, 22, 79, 104  
 Casado, I., 97  
 Casado, M., 85  
 Casado, M.Á., 85  
 Casafont Morencos, F., 8, 113  
 Casanova, G., 59  
 Casanovas, G., 6  
 Casas Deza, D., 90  
 Casas, M., 6, 13, 56  
 Casas, P., 86  
 Casillas, R., 88, 92, 96  
 Casillas-Ramírez, A., 33  
 Castaño, A., 4, 67, 107  
 Castaño, J.P., 11, 38  
 Castaño García, A., 46  
 Castellano Tortajada, G., 99, 108, 110  
 Castellot, A., 55  
 Castellote, J., 6, 56, 64, 106  
 Castells, L., 24, 28  
 Castilla Eguskiza, A., 102  
 Castilla, J., 97, 98  
 Castilla Catalán, J., 87  
 Castilla-Rodríguez, I., 87  
 Castillo, J., 55  
 Castillo, P., 2, 27, 65, 67, 70, 78, 98, 100  
 Castillo Grau, P., 83, 96  
 Castillo Suescun, F., 113  
 Castrillo Olabarria, A., 89  
 Castro, J., 112  
 Castro, M.Á., 91  
 Castro Limo, J.D., 50  
 Casulleras, M., 57, 61, 71  
 Catalina, M.V., 13, 64  
 Cavallone, D., 1  
 Caviglia, G.P., 1  
 Cazzagon, N., 82  
 Cervantes, F., 106  
 Cervantes, M., 91  
 Cervera, M., 29  
 Chacón, F., 91  
 Chahri, N., 4  
 Chang, C., 42  
 Chen, C., 39, 78  
 Chen, M., 29  
 Chiloeches, C., 78  
 Choo, S.P., 48  
 Chouza Pérez, J.M., 102  
 Chuang, W.L., 93  
 Ciria, R., 38, 41, 112  
 Cives-Losada, C., 49  
 Clària, J., 57, 61, 71  
 Clark, A., 31  
 Clavijo, E., 86  
 Clemente, A., 64  
 Clemente, G., 64  
 Clèries, M., 88  
 Cobo, C., 95  
 Cobo, S., 106  
 Cohen, E., 93  
 ColHai Registro Español de Enfermedades Colestásicas Autoinmunes Hepáticas, 4  
 Coll, M., 38, 39  
 Coll, S., 43, 79, 111  
 Colmenero, J., 113, 114  
 Colomer, D., 106  
 Conde, I., 4, 22, 72  
 Conejo, I., 13  
 Contreras, P., 40  
 Córdoba-Jover, B., 32  
 Cordón, G., 112  
 Cornberg, M., 1  
 Cornide Petronio, M.E., 33, 34  
 Corominas Argente del Castillo, J., 51  
 Cortés, L., 19, 55, 113  
 Cortese, M.F., 88, 92, 96  
 Cossío, F.P., 1  
 Costa, M., 57  
 Costa, M., 61  
 Costafreda, M.I., 100  
 Creix Comamala, A.J., 69  
 Crespo, G., 10, 113, 114, 115  
 Crespo, I., 5  
 Crespo, J., 5, 12, 27, 72, 73, 77, 79, 91, 95  
 Crespo Facorro, B., 74  
 Crespo García, J., 8, 74, 84, 113  
 Cruz, A., 55  
 Cruz, C. de la, 48  
 Cruz-Gómez, Á.J., 54  
 Cruz Pérez, G. de la, 50  
 Crysler, O., 48  
 Cuadrado, A., 91, 95  
 Cuadrado, E., 79  
 Cuadrado Lavín, A., 8, 113  
 Cubero, F.J., 23, 36, 37, 39, 78  
 Cubillo, A., 48  
 Cucarull, B., 53  
 Cuervas-Mons, V., 116  
 Cueto-Sánchez, A., 29  
 Cueva, F.J., 19  
 Cuevas del Campo, L., 110  
 Cuisido Baluja, E., 85  
 Cuyás, B., 18, 64  
 Cuyás Espí, B., 13  
 Czauderna, C., 10, 18  
 Da-Fonseca, L.G., 43  
 Dalmau, B., 56  
 Darnell, A., 6, 13, 26, 43, 47, 50  
 Davis, M.M., 59  
 Delgado, M., 22, 43  
 Dell'Era, A., 6, 13  
 Deriba, B., 18  
 Di Costanzo, F., 48  
 Di Costanzo, G.G., 43  
 Di Maira, T., 115  
 Diago, M., 4, 5, 12, 22  
 Díaz, A., 27, 31, 46, 51, 108, 110, 115  
 Díaz, F., 103  
 Díaz, M.A., 47  
 Díaz de la Torre, M., 78  
 Díaz Fernández, M.C., 3, 109, 110  
 Díaz-Flores, F., 85, 87, 103  
 Díaz Galán, P., 69  
 Díaz-González, A., 43, 46, 47, 50  
 Díaz Roca, A.B., 92, 94  
 Doménech, G., 59  
 Domingo, J.C., 39  
 Domingo-Sabat, M., 18  
 Domínguez, A., 86  
 Domínguez, L., 27  
 Domínguez-Hernández, R., 85  
 Donato, M.F., 10  
 Drenth, J.P.H., 81  
 Dufour, J.F., 42  
 Durá, M., 68  
 Durà Gil, M., 68  
 Durán, C., 73  
 Duran, X., 104  
 Duran-Güell, M., 57, 61, 71  
 Durand, F., 25, 59  
 Durbán, L., 54  
 El-Khoueiry, A.B., 48  
 El-Rayes, B., 48  
 Elizalde Apesteguía, I., 87  
 Elkhashab, M., 93  
 Elortza, F., 32  
 Elsharkawy, A.M., 25  
 Enríquez, F., 79  
 Erdozaín, J.C., 2, 70, 78, 96, 98, 100  
 Erdozain Larrañaga, I., 89, 94  
 Erdozain Sosa, J.C., 83  
 Esain Urricelqui, A., 89  
 Esandi González, F., 102  
 Escobar Martínez, A., 89  
 Escorsell, À., 24, 66  
 Escudero, D., 5  
 Escudero-García, D., 54  
 Espanza-Baquer, A., 44  
 Espina Cadena, S., 90  
 Espinet Coll, E., 69  
 Espinosa-Escudero, R.A., 34  
 Esplugues, J.V., 13, 34  
 Esteban, R., 8, 22, 24, 28, 88, 92, 96, 100  
 Esteban-Fabró, R., 41  
 Esteller, M., 1  
 Estévez, O., 37  
 Estévez, P., 4  
 Estévez Escobar, M., 57  
 Estévez Vázquez, O., 39, 78  
 Expósito, C., 76  
 Ezpeleta, C., 97, 98  
 Fabre, M., 18  
 Fábrega, E., 4, 84, 91  
 Fábrega García, E., 8, 113  
 Fabrellas, N., 29  
 Felipo, V., 30, 54  
 Felizarta, F., 93  
 Ferguson, J., 117  
 Ferlitsch, A., 6, 11, 13  
 Fernández, C., 27, 86  
 Fernández, I., 3, 12, 22, 27  
 Fernández, J., 24  
 Fernández, J., 57, 65, 66  
 Fernández, L., 2, 65, 67  
 Fernández, M., 22, 39  
 Fernández, R., 41, 65, 67  
 Fernández Angulo, N. 68  
 Fernández-Barrena, M.G., 25  
 Fernández Bonilla, E., 90  
 Fernández Carrillo, C., 94, 116  
 Fernández de Cañete Camacho, J.C., 86  
 Fernández-Esgueva, M., 90

- Fernández García, V., 46  
 Fernández Guerrero, M., 97  
 Fernández-Iglesias, A., 13, 39, 40  
 Fernández-Malavé, E., 36  
 Fernández Marcos, C., 99  
 Fernández Morán, E., 81, 104, 105  
 Fernández-Palanca, P., 42  
 Fernández Puga, N., 2, 53, 61, 116  
 Fernández-Real, J.M., 76  
 Fernández-Rodríguez, C., 22, 62, 68  
 Fernández Santiago, R., 113  
 Fernández Tomé, L., 3, 109, 110  
 Fernández Vázquez, I., 99, 108, 110  
 Fernández-Yunquera, A., 64  
 Ferre, C., 2, 61, 116  
 Ferreira Alves, V.A., 108  
 Ferrer, J., 43, 108  
 Ferrer, M.T., 52  
 Ferrero, J., 59  
 Ferrín, G., 11, 41  
 Ferrusquia, J., 6, 62, 106, 110  
 Ferrusquia, J.A., 60, 105  
 Figueroa, B., 22, 102  
 Floreani, A., 82  
 Flores-Costa, R., 57, 61, 71  
 Flórez, P., 45, 46, 57, 63, 107  
 Flórez Díez, P., 67  
 Fondevila, F., 42  
 Fontana, R.J., 93  
 Fontanilla, T., 61  
 Forman, L.M., 81  
 Forn, C., 54  
 Forné, M., 69  
 Forner, A., 6, 43, 50, 108  
 Forns, X., 22, 47, 85, 89, 90, 111, 115  
 Fortea, J.I., 22, 91  
 Fortea Ormaechea, J.I., 8, 113  
 Forteza, J., 30  
 Fraga, E., 116  
 Fraile, M., 45, 57, 107  
 Fraile López, M., 10  
 França, A., 43  
 Francés, R., 5, 20, 48, 60, 76  
 Francés Guarinos, R., 77  
 Franch-Expósito, S., 41  
 Franco, L., 57, 63, 67  
 Franco-Alvarez, F., 86  
 Francoz, C., 25  
 Frauca Remacha, E., 110  
 Freyre-Carrillo, C., 86  
 Froilán, C., 2, 65, 67  
 Fuente, C. de la, 68  
 Fuentes Olmo, J., 90  
 Fuentes Valenzuela, E., 63  
 Furlan, P., 82  
 Fuster, C., 46, 47, 108  
 Fuster, D., 38  
 Fuster, J., 108  
 Gahete, M.D., 11, 38  
 Galán, M.Á., 86  
 Gallardo Menayo, K., 89  
 Gallego, A., 4, 12, 43  
 Gallego, J., 39  
 Gallego, J.J., 54  
 Gallego-Durán, R., 5, 7, 19, 27, 52, 75, 77, 80, 110  
 Gallego Yerga, P., 30  
 Galvin, Z., 25  
 Gancedo Bringas, P., 86  
 García, A., 2, 65, 67, 70, 78, 91  
 García, F., 85, 86, 102  
 García, M., 56, 82, 85  
 García, M.C., 68  
 García, M.J., 68  
 García, R., 64, 113, 114  
 García, S., 19, 113  
 García-Amengual, I., 27  
 García-Blanco, A., 73, 79, 84  
 García-Buey, M.L., 27  
 García-Calderó, H., 31  
 García Campos, M., 112  
 García-Criado, Á., 6, 13, 43, 47  
 García de Andoin, N., 18  
 García Deltoro, M., 91  
 García Eliz, M., 62, 112  
 García-García, R., 54  
 García Gil, S., 85  
 García González, M., 58, 114  
 García-Guix, M., 18  
 García-Juárez, I., 43  
 García-López, M., 89  
 García Marín, J.J., 49  
 García-Martínez, R., 26  
 García-Mayor, M., 27  
 García-Monzón, C., 27, 35, 76, 96  
 García Morales, N., 112  
 García-Navarrete, A., 86  
 García-Pagán, J.C., 6, 13, 22, 31, 32, 60, 62, 105, 106, 110  
 García Pajares, F., 63  
 García-Palomo, A., 42  
 García-Pras, E., 39  
 García-Retortillo, M., 62, 79  
 García-Román, R., 20, 60  
 García Ruiz, N.B., 3  
 García-Samaniego, J., 2, 3, 22, 65, 67, 70, 72, 78, 83, 84, 100  
 García-Samaniego Rey, J., 96, 98  
 García-Sánchez, A., 3, 83, 96, 98, 100, 68  
 García Sánchez, M.C., 68  
 García-Suárez, A., 53  
 García-Sumalla, A., 106  
 García-Tuñón, I., 34  
 García-Villalba, R., 60  
 Garrido, A., 112  
 Garrido, M., 18  
 Garrido Gómez, E., 58  
 Garrido Martínez, M., 86  
 Gasca, J., 29  
 Gaspar Blázquez, M.J., 3  
 Gato, S., 19, 27, 52, 80  
 Gato Zambrano, S., 7  
 Gazzola, A., 47  
 Gea, F., 3, 12, 22, 27, 94  
 Gea Rodríguez, F., 114  
 Geier, A., 34  
 Gely Vila, C., 13  
 Genescà, J., 6, 11, 15, 26, 35  
 Giannini, E., 43  
 Gil, M., 35  
 Gil García, A.I., 96, 98  
 Gil Gómez, A., 7, 19, 27, 52, 80  
 Gimbert Campos, M., 113  
 Giner, J., 30  
 Ginès, P., 29, 38, 39, 59, 65, 66, 76  
 Giorgio, M. de, 10  
 Giraldez, Á., 6, 13  
 Gluud, L.L., 6, 13  
 Godoy, C., 88, 92, 96  
 Gomes, L., 51  
 Gomes da Fonseca, L., 16, 43, 46, 47, 50  
 Gómez, I., 41  
 Gómez, L., 103  
 Gómez-Camarero, J., 5, 62, 99  
 Gómez del Moral, M., 23, 36, 37  
 Gómez-Domínguez, E., 4, 108, 110  
 Gómez García, A., 102  
 Gómez-Hurtado, I., 20, 48, 60, 76, 77  
 Gómez-Lahoz, A.M., 94  
 Gómez-Luque, I., 38  
 Gómez Outomuro, A., 107  
 Gómez-Outomuro, A., 8, 45, 46, 57, 62, 107  
 Gómez Rodríguez, R.Á., 50  
 Gómez Suárez, M., 89  
 Gómez Valero, J.A., 69  
 González, C., 18, 69, 92, 96, 103  
 González, J., 70  
 González, J.M., 4  
 González, L., 27  
 González, M., 73, 90  
 González, P., 85, 89  
 González, R., 41  
 González, S., 41  
 González, V., 68  
 González-Colominas, E., 104  
 González-Cordón, A., 97  
 González Costero, R., 53  
 González de Frutos, C., 50  
 González-Diéguez, L., 8, 45, 46, 57, 63, 67, 107  
 González-Diéguez, M.L., 10  
 González-Fernández, B., 5  
 González-Gallego, J., 5, 42  
 González-García, J., 70  
 González-Jiménez, A., 29  
 González-López, M.A., 73  
 González-Navajas, J.M., 48, 60  
 González Núñez, R., 81, 104, 105  
 González-Praetorius, A., 84  
 González-Rodríguez, Á., 27, 35, 76, 96  
 González-Rubio, S., 11  
 González-Santiago, J.M., 22  
 Gonzalo, N., 65, 67  
 Gonzalo Gándara, J., 113, 114  
 Goñi Esarte, S., 87, 97  
 Goodman, Z., 72  
 Gorgen, A., 25  
 Górgolas Hernández-Mora, M., 97  
 Gorospe, J., 113  
 Gorostiza Hormaetxe, I., 92, 94  
 Gràcia-Sancho, J., 13, 20, 33, 33, 34, 39, 40, 75  
 Gradilone, S., 1  
 Granados, R., 91  
 Grande, L., 30  
 Granito, A., 43  
 Grau, I.C., 106  
 Grau, S., 104  
 Grau-López, L., 56  
 Graupera, I., 29, 38, 39, 66, 76  
 Graus Morales, J., 114  
 Gregori, J., 51, 92, 96  
 Gregorio, E. de, 77  
 Gronbaek, H., 6, 13  
 Gros, B., 112  
 Gruevska, A., 13, 34  
 Guardascione, M.A., 13  
 Guarner, C., 18, 31, 64  
 Guarner Aguilar, C., 13  
 Guedes Leal, C., 47  
 Guedes Leal, C.R., 50  
 Güemez Merino, R., 89  
 Guerra, L., 18  
 Guerra Pastrián, L., 3  
 Guerrero, A., 27  
 Guerrero, I., 86  
 Guerrero, M., 112  
 Guerrero García, A., 16, 58  
 Guillaume, M., 11  
 Guillén, G., 18  
 Guillot, V., 86  
 Guiral, S., 84  
 Guiral Foz, S., 8  
 Gulfo, J., 33  
 Gunnard, K., 69  
 Guo, F., 39, 78  
 Gutiérrez, F., 85, 87  
 Gutiérrez, M.L., 27  
 Gutiérrez Gutiérrez, E., 81, 105  
 Gutiérrez Mendizábal, P., 94  
 Gutiérrez Nicolás, F., 101  
 Guzmán, A., 86, 72  
 Hai-Liu, C., 19  
 Hansen, B.E., 25  
 Hao, F., 36, 37  
 Harrison, S.A., 72  
 Hermanns, H.M., 34  
 Hernáez, T., 43  
 Hernández, A., 103  
 Hernández, F., 18  
 Hernández, L., 69  
 Hernández, M., 61  
 Hernández, T., 2, 65, 67

- Hernández Bustabad, A., 101  
 Hernández Castro, O., 99, 108  
 Hernández-Conde, M., 2, 4, 116  
 Hernández-Évole, H., 101  
 Hernández-Gea, V., 6, 13, 22, 26, 31, 32, 60, 62, 105, 106, 110, 111  
 Hernández-Guerra, M., 6, 13, 22, 43, 85, 87, 101, 103  
 Hernández Martínez-Esparza, E., 13  
 Hernández Pérez, M., 83  
 Hernández-Tejero, M., 24, 65, 66  
 Herrador Lecumberri, N., 89  
 Herráez, E., 1, 34  
 Herranz, P., 78  
 Herreras, J., 115  
 Herrero Santos, J.I., 87  
 Hezode, C., 93  
 Hide, D., 35  
 Hierro Llanillo, L., 3, 110  
 Higuera, M., 51  
 Hijona, E., 44  
 Hirschfield, G.M., 117  
 Honrubia, R., 100  
 Horrillo, R., 57, 61  
 Horta, D., 4, 62, 69  
 Horváth, G., 93  
 Hoyo Andechaga, A., 89  
 Hu, Y.B., 93  
 Huang, A.C., 25  
 Huelin, P., 29  
 Huertas Herrera, M.I., 89  
 Huertas, C., 43  
 Humanes, A., 56  
 Iavarone, M., 10, 43  
 Ibáñez, L., 6, 22, 64  
 Ibáñez-Samaniego, L., 13  
 Ibarrola Arévalo, P., 116  
 Iglesia, A. de la, 86  
 Iloeje, U., 81  
 Inciarte, A., 97  
 Invernizzi, F., 10  
 Iñarrairaegui, M., 22  
 Irigoyen, D., 69  
 Irure, J., 84  
 Iruzubieta Coz, P., 73, 74, 79, 84, 91  
 Iserte, G., 46, 47, 50, 51  
 Ispizua Madariaga, N., 94  
 Itoh, Y., 48  
 Izquierdo-Sánchez, L., 1  
 Jansen, C., 13  
 Jara Vega, P., 3, 109, 110  
 Jiménez, A., 101  
 Jiménez, C., 59  
 Jiménez, E., 55  
 Jiménez, N., 34  
 Jiménez, W., 32  
 Jiménez-Agüero, R., 44  
 Jiménez-Beltrán, V., 45, 57, 63, 67, 107  
 Jiménez Castro, M.B., 33, 34  
 Jiménez-Vacas, J.M., 38  
 Jin, Y., 81  
 Jordà, M., 18  
 Jorquera, F., 91  
 Jorquera Plaza, F., 81, 104, 105  
 José, C.F., 108  
 Jover, R., 72  
 Joyera, M., 59  
 Juanbeltz, R., 87, 97, 98  
 Juanola, A., 24, 29, 59  
 Juanola, O., 20, 48, 60  
 Juárez, C., 31  
 Juárez Rubio, C., 13  
 Jung, G., 24  
 Kappler, R., 18  
 Katzarov, K., 93  
 Kersey, K., 72  
 Keys, M., 66  
 Kineman, R.D., 11  
 Knapp, S., 44  
 Kohli, A., 72  
 Koutsoudakis, G., 85, 89, 115  
 Krag, A., 6, 13, 26  
 Kremer, A.E., 81  
 Kudo, M., 48  
 Kuromatsu, R., 48  
 La Mura, V., 26  
 Labiano, I., 44  
 Labrador Vázquez, B., 99  
 Lacambla, I., 19  
 Lacasta, A., 44  
 Lachenmayer, A., 42  
 Ladekarl, M., 43  
 Lafoz, E., 31  
 Lafuente Flores, C., 89  
 Laguno, M., 91, 97  
 Laleman, W., 6, 13, 26  
 Lamas-Paz, A., 37  
 Lampertico, P., 1, 10  
 Lara, M., 102  
 Lara-López, A., 38  
 Lario, M., 94  
 Larrubia, J.R., 84  
 Laureys, G., 18  
 Lawitz, E.J., 72  
 Lázaro, P., 95  
 Lazzari, E. de, 97  
 Leal, C., 43  
 Lee-Law, P.Y., 1  
 Lens, S., 12, 22, 47, 62, 66, 85, 89, 90, 93  
 Leone, P., 54  
 Leonel, T., 85  
 Liberman, A., 81  
 Liedtke, C., 39  
 Liendo Arenzana, P., 89  
 Lillo, M., 18  
 Lilly, L.B., 25  
 Lin, C.W., 93  
 Linares, C., 41  
 Linares, R., 20, 60  
 Linares Torres, P., 81, 104, 105  
 Lira, A., 56  
 Llaguno Tejedor, M., 89  
 Llamas Bellido, I., 57  
 Llaneras, J., 22  
 Llarch, N., 46, 47, 50, 51  
 Lledín Barbancho, M.D., 3, 109, 110  
 Lledó, J.L., 16, 43  
 Lledó Navarro, J.L., 114  
 Llerena, S., 12, 22, 91, 95  
 Llibre, G., 56  
 Llibre, J.M., 91  
 Llop, E., 2, 3, 6, 13, 26, 53, 61, 84, 116  
 Llovet, J.M., 18, 41, 42  
 Llovet, L., 62, 82, 83, 115  
 Llovet, L.P., 4  
 Lo Iacono, O., 5  
 Loglio, A., 1  
 Lombardo-Quezada, J., 114  
 Londoño, M.C., 83, 89, 115  
 Lopes Chagas, A., 43  
 López, E., 65  
 López, L., 73, 79  
 López, M., 61  
 López, R.M., 96  
 López Alcalde, N., 89  
 López-Alcántara, N., 37  
 López-Almaraz, R., 18  
 López-Cánovas, J.L., 11, 38  
 López Couceiro, L., 99  
 López-Gómez, M., 2, 116  
 López-Guerra, M., 106  
 López Hoyos, M., 8, 84  
 López-Ibor, B., 18  
 López-Martínez, R., 92  
 López-Miranda, J., 11  
 López Montejano, L., 74  
 López Santamaría, M., 18, 109  
 López-Vicario, C., 57, 61, 71  
 Lorente, S., 19, 55, 113  
 Lorenzo, S., 68  
 Lorenzo Pelayo, S., 68  
 Losic, B., 18  
 Louis, D., 59  
 Lozano, E., 49  
 Lozano, J., 110  
 Lozano, J.J., 39  
 Lozano, M., 43  
 Lozano, M.C., 86  
 Lozano Ruiz, B., 48  
 Luca, L. de, 112  
 Lucena, M.I., 29  
 Lucendo Villarín, A., 86  
 Lué, A., 19, 43, 55, 113  
 Luque, P., 55  
 Luque, R.M., 11, 38  
 Luque Sierra, A., 30  
 Luzón, P., 86  
 Maasoumy, B., 1  
 MacConell, L., 81  
 Macher Manzano, H.C., 7  
 Macías, J., 85  
 Madejón, A., 84, 100  
 Madejón Seiz, A., 96, 98  
 Maeso Díaz, R., 75  
 Magaz, M., 6, 13, 60, 62, 105, 106  
 Mahler, M., 82  
 Majano, P., 96  
 Mallo, M., 18  
 Mallolas, J., 97  
 Malo de Molina, V., 55  
 Mancebo Martínez, A., 86  
 Mandorfer, M., 11  
 Mangas-Losada, A., 54  
 Mani Subramanian, G., 72  
 Manicardi, N., 39, 40  
 Manichanh, C., 31  
 Manini, M.A., 10  
 Mann, D.A., 44  
 Mann, J., 25  
 Manzano, M.L., 27  
 Manzano Alonso, M., 110  
 Manzano Alonso, M.L., 99, 108  
 Marañón, P., 35, 76  
 Marco, F., 65, 66  
 Marco, F.M., 76  
 Marcos Carrasco, N., 114  
 Marcos-Fosch, C., 1  
 Marí, M., 77  
 Marín, A., 60  
 Marín, E., 65, 67  
 Marín, J., 43  
 Marín, J.J.G., 1, 34  
 Mariño, Z., 22, 47, 62, 66, 85, 89, 90, 111  
 Márquez, L., 16  
 Martell, M., 35  
 Martí-Rodrigo, A., 13, 34  
 Martín, A., 3  
 Martín, L., 40  
 Martín-Adrados, B., 23, 36  
 Martín Algíbez, A., 110  
 Martín-Bermudo, F., 19, 30  
 Martín-Carbonero, L., 27, 70, 91  
 Martín-Mateos, R., 58  
 Martín-Santos, R., 90  
 Martínez, C., 64  
 Martínez, E., 56, 97  
 Martínez, J., 13, 26, 94  
 Martínez, J.L., 61  
 Martínez, N., 56  
 Martínez, X., 28  
 Martínez Alfaro, E., 86  
 Martínez-Baz, I., 87, 97, 98  
 Martínez Camprecios, J., 28  
 Martínez Cardona, C., 48  
 Martínez-Crespo, E., 113  
 Martínez de la Guerra, A., 84  
 Martínez Echeverría, A., 87  
 Martínez-Gómez, E., 29  
 Martínez González, J., 58  
 Martínez-Naves, E., 23, 36, 37  
 Martínez Ortega, A., 114  
 Martínez Pérez, N., 89  
 Martínez-Picola, M., 113  
 Martínez Porras, J.L., 2, 116  
 Martínez-Rebollar, M., 97  
 Martínez Rodenas, P., 86  
 Martínez-Sánchez, M.M., 76  
 Martínez-Sapiña, A.M., 90  
 Martínez-Valle, F., 24, 28  
 Martorell, J., 115  
 Masnou, H., 6, 13, 64, 111, 112  
 Mata, M. de la, 11, 38, 41, 112  
 Mateo, M., 95

- Mateos, M.E., 18  
Matilla, A., 3, 16, 48  
Matilla, A.M., 43, 64  
Mauriz, J.L., 42  
Maya, D., 19, 80  
Maya-Miles, D., 7, 27  
Maza Ortiz, S. de la, 94  
Mazzaferro, V., 10, 41  
McPherson, S., 93  
McSween, A., 59  
Medina Alonso, M.J., 85  
Medina-Cáliz, I., 29  
Medrano, S., 36  
Mehta, N., 25  
Meléndez-Rodríguez, F., 76  
Meler, I., 48  
Mello, V., 43  
Mena, R., 96, 98  
Méndez, S., 53  
Méndez-Blanco, C., 42  
Mendoza, C., 55  
Menéndez, J.M., 43  
Menéndez, M., 68  
Menéndez Blázquez, F., 89, 92, 94  
Mensa, F.J., 93  
Mergeay-Fabre, M., 11  
Merino, D., 91, 102  
Mesa, A., 46  
Mezzano, G., 24, 106  
Micán, R. 70  
Miguel, R. de, 70  
Millán, C., 51  
Millán, R., 19, 27  
Millán Domínguez, R., 7  
Minaya, J., 61  
Ming-Hua, Z., 5  
Mínguez, B., 16, 40, 42, 43, 51  
Miquel, J., 84  
Miquel, M., 56, 88  
Miralbes Lluelles, M., 89  
Miralles, C., 116  
Miralpeix, A., 90  
Miras Lucas, L., 57  
Miren Andrés, A., 3  
Mitjavila, M., 53  
Moeini, A., 41, 42  
Molina, P., 30  
Molina Carballo, E., 85  
Molina-Jiménez, F., 96  
Molina Villalba, C., 57  
Monescillo, A., 6, 55  
Monge, I., 104  
Monserrat, J., 94  
Montañes, R., 18  
Monte, M.J., 34  
Montejano, R., 70  
Montero, J.L., 41, 112  
Montero Vallejo, R., 7, 19, 27, 52, 80  
Montes, A., 46  
Montes, M.L., 2, 27, 70, 78  
Montiel, N., 86  
Montironi, C., 42, 108  
Montoliu, C., 54  
Montoliu, S., 22  
Montón, C., 54  
Monzó, A., 30  
Mookerjee, R.P., 59  
Mora, P., 2, 65, 67, 78  
Mora Cuadrado, N., 68  
Moragrega, Á.B., 13, 34  
Morales, A., 53, 77  
Morales, D.E., 103  
Morales Arráez, D.E., 85, 87, 101  
Morales-Ruiz, M., 32  
Morán, L., 37, 78  
Morano, L., 91  
Morata, P., 39  
Moreau, R., 57  
Morena-Barrio, M.E., 105  
Moreno, L., 37  
Moreno, V., 70  
Moreno-Navarrete, J.M., 76  
Moreno Planas, J.M., 12, 86  
Morillas, R., 12  
Morillas, R.M., 22  
Morillas Ariño, J., 86  
Morland, B., 18  
Morón, F., 80  
Mozo, Y., 18  
Mundi, J.L., 6, 13  
Muñoz, A., 86  
Muñoz, L., 94  
Muñoz, R., 27  
Muñoz Bartolo, G., 3, 110  
Muñoz-Couselo, E., 24  
Muñoz-Garrido, P., 44  
Muñoz Gómez, R., 99, 108  
Muñoz Hernández, R., 7, 19, 52, 80  
Myers, R.P., 72  
Nácar, L., 90  
Nadeu, F., 41  
Nájera Muñoz, R., 63  
Napoleone, L., 29, 59  
Nault, J.C., 43  
Nava, N., 56  
Navarro, J., 28, 91  
Navasa, M., 113, 114, 115  
Navascués, C.A., 8, 62, 67  
Navinés, R., 90  
Nazco, J., 85, 87, 101  
Neely, J., 48  
Negrete Sánchez, E., 33  
Nelson, L.J., 36  
Nevens, F., 13  
Nevzorova, Y.A., 23, 36, 37, 39, 78  
Ney, M., 11  
Nicolás-Pérez, D., 87  
Nieto, D., 78  
Nieto, L., 28  
Nieto-Jara, A., 63  
Nodar Ferreiro, R., 89  
Nonell, L., 18  
Norman, G.L., 82  
Noronha Ferreira, C., 6, 13  
Novo, J., 2, 65, 67  
Nozal Aranda, P., 83  
Numata, K., 48  
Nunes, V., 108  
Núñez, I., 47  
Núñez, Ó., 40  
O'Beirne, J., 112  
O'Rourke, C.J., 44  
O'Rourke, J., 25  
Oakley, F., 25, 44  
Oblitas, E., 64  
Okanoue, T., 72  
Olavarriá, A., 58  
Oliva Garrido, C., 86  
Olivas, P., 24  
Oliveira, C.P., 42  
Oliveira, A., 2, 27, 65, 67, 70, 78, 84, 96, 98, 100  
Olveira Martin, A., 83  
Orizaga, T., 22  
Ortega, M., 56  
Ortega-Ribera, M., 39, 40  
Ortí, G., 28  
Ortiz, O., 62, 83  
Ortiz, S., 65, 66  
Ortiz de Urbina, J.J., 5  
Ortiz Vélez, C., 24  
Orts, L., 106  
Osorio, J., 69  
Oyarzábal, J., 25  
Padullés, A., 106  
Padullés, N., 106  
Paish, H., 25  
Palacios Muñoz, R., 91  
Palanca, M., 86  
Palazón, J.M., 6, 13, 116  
Palom, A., 8, 88  
Palomares, J.C., 86  
Palomera Rico, A., 58  
Panadero, J., 72  
Paño, J.R., 55  
Parés, A., 4, 62, 81, 82, 83  
Paris, C., 18  
Paris García, A., 86  
Parra-Martínez, C., 29  
Pascasio, J.M., 12, 22, 85  
Pascual, S., 43, 116  
Pascual Mato, M., 113  
Pastor-Ramírez, H., 19, 27, 75, 77  
Patch, D., 112  
Patón Arenas, R., 86  
Paule, L., 94  
Pavía, J., 38  
Pedrero Leparmentier, N., 86  
Peligros, I., 64  
Pencek, R., 81  
Peña, L., 55  
Peña Asensio, J., 84  
Peñate, M., 55  
Pera, G., 76  
Peralta, C., 33, 34, 75  
Perea, L., 31  
Pereda García, R., 99  
Pereda Gómez, E.M., 89  
Pereira, G., 43  
Perelló, C., 2, 3, 16, 43, 53, 61, 116  
Perelló, M., 28  
Pérez, A., 103  
Pérez Castaño, Y., 102  
Pérez-del-Pulgar, S., 85, 89  
Pérez Fernández, R., 81, 104, 105  
Pérez Flores, R., 86  
Pérez-García, A., 97  
Pérez Palacios, D., 75  
Pérez Pérez, V., 85  
Pérez Rivilla, A., 99  
Pérez-Rojas, J., 72  
Pérez-Romero, N., 69  
Pérez-Santos, M.J., 86  
Pérez-Valero, I., 70  
Perpiñán, E., 85, 89, 115  
Perugorría, M.J., 44  
Petta, S., 5  
Piano, S., 59  
Pich, J., 59  
Picón, C., 26  
Pina, M., 68  
Pinero, F., 10  
Pineyro, D., 18  
Pinter, M., 10, 43  
Pinyol, R., 41, 42  
Piñero, F., 43  
Piñero, P., 20, 48, 60  
Pires dos Santos, A.G., 93  
Piriz, S., 100  
Pitart, C., 65  
Pitart, C., 66  
Pla, A., 47, 90  
Planas, R., 18  
Poca Sans, M., 13  
Poca, M., 18, 64  
Pockros, P.J., 81  
Pocurull, A., 85, 111  
Ponce, D., 2, 65, 67  
Pons, M., 11, 16  
Pontes, C., 88  
Porcalla, A., 93  
Portales, M.E., 27  
Portolés, I., 32  
Posadas, M., 91  
Pose, E., 29, 39, 59, 66, 76  
Pose Méndez, E., 38, 59  
Poyato, A., 41  
Poza, J., 2, 65, 67  
Pozo Calzada, C. del, 113  
Pozo Maroto, E. del, 76  
Pozuelo, M., 31  
Prada, G. de, 29  
Praktikno, M., 26  
Prieto, A., 46  
Prieto, J., 34  
Prieto, M., 12, 72, 112, 115  
Prieto Elordui, J., 92, 94  
Prieto Pérez, L., 97  
Primignani, M., 6, 13  
Primo Marín, D., 77  
Procopet, B., 6, 11, 13  
Prosper, F., 25  
Puebla Maestu, A., 99  
Puente, Á., 22, 91  
Puig-Díví, V., 56  
Puigvehí, M., 79  
Pujol, A., 32  
Quer, J., 51, 92, 96, 100  
Quintana, L., 78  
Quintana-Artacho, M.D., 30  
Quintana Tomás, C., 69  
Quintero Carrión, E., 87  
Quintero, E., 85, 101, 103  
Quiñones Castro, R., 81, 104, 105  
Quiroga, S., 26  
Rafael, D., 35  
Raga, A., 69  
Ramadori, P., 37, 39

- Ramírez, G., 18  
 Ramírez-Arcos, M., 86  
 Ramón, E., 64  
 Ramos, J., 103  
 Ramos, J.M., 76  
 Ramos, R., 103  
 Ramos Díaz, R., 85  
 Ramos Marrero, Z., 85  
 Rando, A., 88, 92, 96, 100  
 Rasines, A., 91  
 Rasines, L., 73, 79  
 Recuero, I.F., 96, 98  
 Regnault, H., 10  
 Regueiro, J.R., 36  
 Reguera, J.A., 86  
 Reiberger, T., 11, 26  
 Reig, A., 4, 82, 83  
 Reig, M., 6, 10, 16, 43, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 108  
 Reina Valdemoros, N., 89  
 Reis, M., 43  
 Reñe Espinet, J.M., 89  
 Repáraz, J., 97, 98  
 Reus Bañuls, S., 91  
 Reverter, E., 24, 65, 66  
 Reverter, J.C., 13, 105  
 Revilla, J. de la, 61  
 Revuelto Artigas, T., 89  
 Rey, E., 35, 76, 96  
 Reyes, Ó., 11  
 Reygosa, C., 101, 103  
 Riaño, I., 40  
 Ribera, J., 32  
 Rico, M., 70  
 Rico, M.C., 19, 27, 52  
 Rigo, R.F., 106  
 Rimassa, L., 43  
 Rimola, J., 6, 16, 43, 108  
 Rincón, D., 12, 64  
 Rincón, Ó., 91  
 Río-Moreno, M. del, 11, 38  
 Ríos, M.P., 54  
 Ríos León, R., 114  
 Ripoll, C., 26  
 Rivas, C., 73, 79  
 Riveiro-Barciela, M., 1, 8, 22, 24, 28, 88, 92, 96, 100  
 Rivera Acosta, M., 48  
 Rivero, M., 27  
 Rivilla, I., 1  
 Roade, L., 28  
 Robic, M.A., 13  
 Robles-Díaz, M., 29  
 Robles-Frías, M.J., 80  
 Robles, V., 28  
 Rodrigo-Torres, D., 39  
 Rodrigues, L., 93  
 Rodrigues, P.M., 1, 44  
 Rodrigues, S., 6, 13  
 Rodrigues, S.G., 11  
 Rodrigues Junior, L., 93  
 Rodríguez, B., 28  
 Rodríguez, I., 112  
 Rodríguez, J., 55  
 Rodríguez, J.C., 73, 79  
 Rodríguez, L., 2  
 Rodríguez, M., 116  
 Rodríguez García, M., 6, 8, 13, 45, 46, 57, 63, 67, 107  
 Rodríguez, R., 65, 67  
 Rodríguez de Cía, J., 76  
 Rodríguez de León, J., 55  
 Rodríguez de Lope, C., 43  
 Rodríguez de Santiago, E., 114  
 Rodríguez-Escaya, C., 107  
 Rodríguez-Ferreiro, N., 45, 57, 63, 67, 107  
 Rodríguez-Frías, F., 8, 28, 51, 88, 92, 96, 100  
 Rodríguez-Gandía, M.Á., 58  
 Rodríguez Gil, Y., 110  
 Rodríguez Macías, R.I., 49  
 Rodríguez Novoa, S., 3  
 Rodríguez Pardo, M., 102  
 Rodríguez-Perálvarez, M., 11, 38, 41, 112  
 Rodríguez Pérez, A., 85  
 Rodríguez-Pérez, F., 93  
 Rodríguez Rodríguez, R., 89  
 Rodríguez San Juan, J.C., 113  
 Rodríguez Santiago, J., 69  
 Rodríguez Tajes, S., 85, 90  
 Rodríguez Toboso, G., 86  
 Roessler, S., 42  
 Rojas, Á., 19, 27, 43, 52, 80  
 Rojas, J., 97  
 Rojas Álvarez-Ossorio, M.Á., 7  
 Rojo, M.Á., 68  
 Roldán, C., 86  
 Román, E., 64  
 Román Abal, E., 13  
 Rombouts, K., 25  
 Romera, M.A., 82, 86  
 Romero, D., 76  
 Romero, M., 2, 6, 64, 65, 67, 70, 78, 100  
 Romero Cristóbal, M., 10  
 Romero-Gómez, M., 4, 5, 7, 13, 19, 27, 52, 72, 75, 77, 80, 96, 110  
 Romero Gutiérrez, M., 50  
 Romero Portales, M., 83, 96  
 Romero Sánchez, M., 98  
 Ronda Fernández, S., 89  
 Rosado Carrión, B., 93  
 Rosales, J.M., 22  
 Rosell-Ferrer, X., 13  
 Rosselli, M., 11  
 Rota, R., 56  
 Rotondo, F., 33  
 Roux, O., 59  
 Royo, L., 18  
 Ruart, M., 31, 32, 110  
 Rubín, Á., 25  
 Rubio-Tomás, T., 39  
 Rudler, M., 13  
 Rueda, J.M., 78  
 Rueda Mejía, P., 46  
 Ruiz, P., 69, 113, 114  
 Ruiz Eguílez, P., 89, 92, 94  
 Ruiz-Gaspà, S., 82  
 Ruiz Martín, J., 50  
 Ruiz Moreno, A.I., 89  
 Ryan, P., 27, 91  
 Ryder, S., 81  
 Sábado, C., 18  
 Sabater, M., 76  
 Sacco, R., 43  
 Sáez-Royuela, F., 4  
 Saiz Chumillas, R.M., 99  
 Saiz, P., 55  
 Sala, M., 4, 18, 43, 64  
 Salaverria, I., 41  
 Salazar, A. de, 102  
 Salcedo, M., 64  
 Salcedo, M.T., 51  
 Salgado, J., 86  
 Salinas, J.A., 18  
 Salmerón, J., 4  
 Salord, S., 56  
 Samper, E., 46, 51  
 San Miguel, B., 5  
 San Miguel, R., 97, 98  
 San Miguel Elcano, R., 87  
 San Román, S., 110  
 San Segundo Arribas, D., 8  
 Sanabria-Cabrera, J., 29  
 Sánchez, D.I., 5  
 Sánchez, E., 31  
 Sánchez, W., 86  
 Sánchez Antolín, G., 63  
 Sánchez-Azofra, M., 27  
 Sánchez-Delgado, J., 56  
 Sánchez-Frías, M.E., 11, 38  
 Sánchez Iturri, M.J., 102  
 Sánchez Manjón, L., 89  
 Sánchez Martín, F., 63  
 Sánchez-Martín, M., 34  
 Sánchez-Mediano, M.T., 38  
 Sánchez Pacheco, A., 96  
 Sánchez Rodríguez, E., 114  
 Sánchez Ruano, J.J., 50, 86  
 Sánchez-Sánchez, R., 11  
 Sánchez Torrijos, Y., 7, 43, 52, 75  
 Sánchez-Turrión, V., 116  
 Sancho-Bru, P., 38, 39, 59  
 Sancho-Giménez, J., 30  
 Sandalinas, S., 32  
 Sandoval Alberdi, A., 89  
 Sanduzzi-Zamparelli, M., 43, 46, 47, 50, 51, 108  
 Sangro, B., 16, 43, 48  
 Sanjuán-Jiménez, R., 29  
 Sanromán Gutiérrez, C., 50  
 Santesmases Masana, R., 13  
 Santiago, A., 31  
 Santiago Gutiérrez, L.G., 85  
 Santillán, J., 24  
 Santoro, A., 48  
 Santos, Á., 27  
 Santos, B., 11  
 Santos-Laso, Á., 1  
 Sanz de Villalobos, E., 84  
 Sanz Largo, V., 102  
 Sanz Sánchez, J., 99  
 Sanz-Villanueva, L., 29  
 Sapena, V., 46, 47, 50, 51, 108  
 Sapisochin, G., 25  
 Sarin, S., 72  
 Sarquella, J., 90  
 Sarrabayrouse, G., 31  
 Sarrias, M.R., 18  
 Sassatelli, R., 6, 13  
 Sastre, L., 113, 114  
 Scheiner, B., 11  
 Schirmacher, P., 42  
 Schnell, G., 93  
 Scholtes, C., 1  
 Schwabl, P., 11  
 Schwartz, S., 35  
 Seijo, S., 110  
 Selzner, N., 25  
 Senzolo, M., 6, 13  
 Serna Gamboa, Á. de la, 58  
 Serpa Santamaría, H.F., 89  
 Serra, M., 66  
 Serra, M.A., 84  
 Serrano, M.C., 86  
 Serrano, M.T., 19, 55  
 Serrano, T., 40  
 Shah, T., 25  
 Shanab, A.A., 117  
 Sharif, O., 44  
 Shen, Y., 48  
 Schiffman, M.L., 72  
 Shums, Z., 82  
 Sia, D., 18, 41, 42  
 Sigüenza, R., 68  
 Silva Jr, G., 111  
 Silva-Junior, G., 6, 13  
 Simionato, F., 82  
 Simon-Coma, M., 18  
 Simón-Talero, M., 26  
 Smedile, A., 1  
 Solà, E., 29, 59, 66, 76  
 Solà, R., 79  
 Solé, C., 29, 59  
 Solé, G., 56  
 Solé, M., 108  
 Solera, M., 86  
 Solís, C., 3  
 Sopena, S., 8, 88, 92, 96  
 Soria, M.E., 51  
 Soriano, A., 65, 66  
 Soriano, G., 31, 64  
 Soriano Pastor, G., 13  
 Spada, A., 40  
 Spigarelli de Rábago, I., 83  
 Stefanescu, H., 11  
 Stepanova, M., 72  
 Stephen Djedjos, C., 72  
 Stephens, C., 29  
 Suárez, J.M., 65, 67  
 Suárez Cabredo, C., 83  
 Suárez Cerro, I., 89  
 Suárez Ferrer, C., 83  
 Suárez-Herrera, N., 32  
 Suárez-Noya, Á., 63  
 Sumoy, L., 18  
 Surís, G., 56, 64  
 Tabernero, D., 88, 92, 96, 100  
 Tandon, P., 26  
 Tantau, M., 13  
 Tarín, E., 78  
 Tarroch, X., 69  
 Taubert, R., 115  
 Tejedor Cartón, M., 89  
 Tejedor Tejada, J., 63  
 Téllez, F., 85  
 Téllez, L., 13  
 Téllez Villajos, L., 58  
 Tello, D., 96

- Teresa, R. de, 53  
Terracciano, L., 81  
Terrault, N.A., 25  
Thabut, D., 6, 13  
Thompson, F., 117  
Thorburn, D., 112  
Thung, S.N., 42  
Titos, E., 57, 61, 71  
Toledo, L., 55  
Tomás, F.A., 60  
Torán, P., 76  
Tordesillas Gutiérrez, D., 74  
Tormo, B., 2  
Torner, M., 45, 57, 107  
Torner Simó, M., 16, 46, 107  
Torras, X., 18, 22  
Torras Colell, X., 69  
Torre, M. de la, 16  
Torrecilla, S., 41, 42  
Torrens, M., 51  
Torres, B., 18, 97  
Torres, E., 86  
Torres, F., 6, 13, 46, 47, 59  
Torres Vicente, G., 89  
Tosca, J., 54  
Trapero, M., 61, 116  
Trapero-Marugán, M., 117  
Trauner, M., 72  
Trautwein, C., 39  
Trebicka, J., 6, 13, 26, 59  
Trinh, R., 93  
Trinidad Serrano, M., 113  
Troya, J., 27
- Tsochatzis, E.A., 11, 26, 112  
Tubau, F., 106  
Tuñón, M.J., 5  
Turnes, J., 5, 12, 22  
Turón, F., 6, 13, 22, 60, 62, 105, 106  
Tutusaus, A., 53, 77
- Ulloa Iglesias, M.J., 89  
Urgell Rull, E., 13  
Urios, A., 30, 54  
Urtasun Lugea, I., 102  
Uschner, F.E., 59  
Uzilov, A., 42
- Valencia, E., 70  
Vallverdú, J., 39  
Van Bömmel, F., 1  
Van der Eijk, A.A., 1  
Van Halewijn, G., 1  
Vaquero, J., 23, 36, 37, 39, 78  
Vaquero Ayala, L., 81, 104, 105  
Varela, M., 10, 16, 40, 43, 45, 46, 57, 63, 67, 107  
Vargas, J., 86  
Vargas, V., 59  
Vargas-Accarino, E., 51  
Vargas Acosta, A.M., 91  
Vázquez, M., 18  
Vázquez Bourgon, J., 74  
Vega Bueno, Á. de la, 109
- Vela, E., 88  
Ventura, S., 11  
Vera, A. de, 85, 87  
Vergara, E., 84  
Vergara, M., 43, 56, 88, 111  
Viciiana, I., 86  
Vidal, S., 31  
Vidal Alcorisa, S., 13  
Vidal-González, J., 24, 26, 28  
Vila, J., 65, 66  
Vila, M., 88  
Vila-Casadesús, M., 41  
Vila Lolo, C., 69  
Viladomiu, L., 24  
Vilana, R., 43, 47  
Vilaseca, M., 31  
Villacastín Ruiz, M.E., 63  
Villadsen, G.E., 10  
Villafranca López de Haro, E., 96, 98  
Villalmanzo, N., 18  
Villanueva, A., 18  
Villanueva, C., 6, 13, 18, 22  
Villar Antón, A., 89  
Villar Lucas, C., 81, 104, 105  
Villaseca, C., 64  
Vinaixa, C., 25, 112, 115  
Vinuesa, R., 62  
Viñas, O., 82  
Viu, A., 104
- Wai-Sun Wong, V., 72  
Wang, H., 42  
Wang, S., 93  
Wei-Qiang, L., 42  
Wilhelmy, J., 59  
Wit, K. de, 59  
Woitok, M.M., 39  
Wörns, M.A., 10, 43  
Wruck, C.J., 37
- Xue, Z., 93
- Yanes Sánchez, P., 85  
Yáñez, F., 31  
Ye, H., 23, 36  
Yebra Carmona, J., 83  
Yll, M., 88, 92, 96  
Younes, Z., 72  
Younossi, Z.M., 72
- Zaccherini, G., 59  
Zaki, M.Y., 44  
Zalba Pérez, M., 89  
Zamparelli, M.S., 10  
Zapater, P., 48, 60, 77  
Zaragoza Velasco, N., 89  
Zarauza, Y., 65, 67  
Zarraga López, A., 89  
Zeuzem, S., 93  
Zheng, K., 23, 36, 39  
Zipprich, A., 6, 13  
Zoulim, F., 1  
Zozaya, J.M., 97, 98  
Zozaya Urmeneta, J.M., 87

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película. OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ácido obeticólico. OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ácido obeticólico. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido redondo de 8 mm, amarillo, con las letras «INT» grabadas en una cara y el número «5» en la otra. OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido triangular de 7,6 mm x 7,4 mm, amarillo, con las letras «INT» grabadas en una cara y el número «10» en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** OCALIVA, en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. Antes de iniciar el tratamiento con ácido obeticólico, se debe conocer el estado hepático del paciente. La dosis inicial y el ajuste de dosis por población de pacientes con CBP se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1: Pauta posológica por población de pacientes con CBP**

Estadificación/Clasificación	No cirróticos o Child-Pugh A	Child-Pugh B o C o cirróticos descompensados
Inicio de dosis	<b>5 mg una vez al día</b>	<b>5 mg una vez a la semana</b>
Ajuste de dosis	Para pacientes que no han logrado una reducción adecuada en la fosfatasa alcalina (FA) y/o bilirrubina total después de <b>6 meses</b> de tratamiento y el paciente tolera el ácido obeticólico, ajustar aumentando a <b>10 mg una vez al día</b>	Para pacientes que no han logrado una reducción adecuada en la FA y/o bilirrubina total después de <b>3 meses</b> de tratamiento y el paciente tolera el ácido obeticólico, ajustar aumentando a <b>5 mg dos veces a la semana</b> (con al menos 3 días de diferencia) y a posteriori a <b>10 mg dos veces a la semana</b> (con al menos 3 días de diferencia) basado en la respuesta y tolerabilidad
Dosis máxima	<b>10 mg una vez al día</b>	<b>10 mg dos veces a la semana</b> (con al menos 3 días de diferencia)

No se requiere ajustar la dosis del AUDC concomitante a los pacientes que reciben tratamiento con ácido obeticólico. *Control y ajuste de la dosis en caso de prurito intenso.* Entre las estrategias de control se incluyen la adición de resinas secuestradoras de ácidos biliares o antihistamínicos. Para los pacientes que experimenten intolerancia grave debida al prurito, se deben considerar una o más de las siguientes alternativas: *Para pacientes no cirróticos o Child-Pugh A:* • Reducir la dosis de ácido obeticólico a: – 5 mg en días alternos para los pacientes que no toleran la dosis de 5 mg una vez al día. – 5 mg una vez al día para los pacientes que no toleran la dosis de 10 mg una vez al día. • Interrumpir de forma temporal el tratamiento con ácido obeticólico durante un máximo de 2 semanas y luego reiniciar con una dosis reducida. • Continuar aumentando la dosis a 10 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad observada, para lograr una respuesta óptima. *Para pacientes Child-Pugh B o C o pacientes cirróticos descompensados:* • Reducir la dosis de ácido obeticólico a: – 5 mg una vez a la semana, para pacientes intolerantes a 5 mg dos veces a la semana. – 10 mg una vez a la semana, para pacientes intolerantes a 10 mg dos veces a la semana. • Interrumpir de forma temporal el tratamiento con ácido obeticólico durante un máximo de 2 semanas y luego reiniciar con una dosis reducida si procede. • Continuar aumentando la dosis a 10 mg dos veces a la semana, dependiendo de la tolerabilidad observada, para lograr una respuesta óptima. Considerar interrumpir el tratamiento con ácido obeticólico si el paciente sigue presentando un prurito persistente e intolerable. *Poblaciones especiales. Pacientes con insuficiencia hepática.* Ver tabla 1 para recomendaciones de dosis. Además, ver las secciones 4.4 y 5.2. *Personas de edad avanzada (≥65 años).* Existen datos limitados en pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada no requieren ningún ajuste posológico (ver sección 5.2). *Pacientes con afectación renal.* Existen datos limitados sobre pacientes con afectación renal leve o moderada y no existen datos sobre aquellos con afectación renal grave. Los pacientes con afectación renal no requieren ningún ajuste posológico (ver sección 5.2). *Población pediátrica.* El uso de ácido obeticólico en la población pediátrica para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) no es relevante. *Forma de administración.* Se tomará el comprimido por vía oral, acompañado o no de alimento. Los pacientes tratados con resinas secuestradoras de ácidos biliares deben tomar el ácido obeticólico al menos 4-6 horas antes o 4-6 horas después de haber tomado la resina secuestradora de ácidos biliares o con un intervalo lo más amplio posible entre uno y otra (ver sección 4.5). **4.3. Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Obstrucción biliar completa. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Acontecimientos adversos hepáticos.* Se ha observado un aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes que toman ácido obeticólico. También se han observado signos y síntomas clínicos de descompensación hepática. Estos acontecimientos incluso se han producido en el primer mes de tratamiento. Los acontecimientos adversos hepáticos se han observado principalmente con dosis más altas que la dosis máxima recomendada de 10 mg, una vez al día (ver sección 4.9). Tras la comercialización, se han notificado casos graves de daño hepático y muerte con una pauta más frecuente de ácido obeticólico que la recomendada en los pacientes que presenten disminución de la función hepática de moderada a grave. Despues del inicio del tratamiento, se debe controlar la progresión de la CBP en todos los pacientes con una evaluación clínica y de laboratorio para determinar si es necesario ajustar la dosis. A los pacientes con un mayor riesgo de descompensación hepática, incluidos aquellos con evidencia en las pruebas de laboratorio de empeoramiento de la función hepática y/o progresión a cirrosis, se les debe controlar de manera más cuidadosa. La frecuencia de administración se debe reducir para los pacientes con progresión a enfermedad avanzada (es decir, desde Child-Pugh A hasta Child-Pugh B o C) (ver las secciones 4.2 y 5.2). *Prurito intenso.* Se ha notificado la aparición de prurito intenso en el 23 % de los pacientes del brazo de OCALIVA 10 mg, en el 19 % de los pacientes del brazo con ajuste de la dosis de OCALIVA y en el 7 % de los del brazo de placebo. La mediana de tiempo de aparición del prurito intenso fue de 11, 158 y 75 días para los grupos de pacientes que tomaban 10 mg de OCALIVA, una dosis ajustada de OCALIVA y el placebo, respectivamente. Entre las estrategias de control se incluye el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares o antihistamínicos, la reducción de la dosis, la disminución de la frecuencia de administración de la dosis y/o la interrupción temporal de la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.8). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Medicamentos afectados por el ácido obeticólico. *Warfarina.* El cociente internacional normalizado (INR) disminuye después de administrar de forma conjunta warfarina y ácido obeticólico. Habría que vigilar la evolución del INR y, en caso necesario, ajustar la dosis de warfarina para mantener el intervalo de INR deseado cuando se administren de forma conjunta ácido obeticólico y warfarina. *Interacción con sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho.* El ácido obeticólico puede aumentar la exposición a medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP1A2. Se recomienda la monitorización terapéutica de los sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., teofilina y tizanidina). Medicamentos que afectan al ácido obeticólico. *Resinas secuestradoras de los ácidos biliares.* Las resinas secuestradoras de ácidos biliares, como la colestiramina, el colestipol o el colesevelam, adsorben los ácidos biliares y reducen su absorción, por lo que pueden disminuir la eficacia del ácido obeticólico. Cuando se administren resinas secuestradoras de ácidos biliares de manera concomitante, el ácido obeticólico debe tomarse al menos 4-6 horas antes o 4-6 horas después de la resina o dejando un intervalo de tiempo lo más amplio posible. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo.* No hay datos relativos al uso de ácido obeticólico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ácido obeticólico durante el embarazo. *Lactancia.* Se desconoce si el ácido obeticólico se excreta en la leche materna. De acuerdo con los datos obtenidos de los estudios en animales y las características farmacológicas deseadas, no se prevé que el ácido obeticólico interfiera en la lactancia ni en el crecimiento o el desarrollo de un niño amamantado con leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con ácido obeticólico tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (ver sección 5.3). *Fertilidad.* No se dispone de datos sobre fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales no muestran ningún efecto directo ni indirecto sobre la fertilidad o la reproducción (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia del ácido obeticólico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron prurito (63 %) y astenia (22 %). Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron el 1 % en el del brazo de ajuste de la dosis de OCALIVA y el 11 % en el brazo tratado con 10 mg de OCALIVA. La reacción adversa más frecuente que motivó la interrupción del tratamiento fue el prurito. La mayoría de los casos de prurito se produjo en el primer mes de tratamiento y, por lo general, remitió con el tiempo sin necesidad de interrumpir el tratamiento. *Tabla de reacciones adversas.* Las reacciones adversas notificadas con el tratamiento con OCALIVA en el estudio clínico de fase III se indican en la siguiente tabla de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas en pacientes con CBP\***

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos		Disfunción tiroidea
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaringeo
Trastornos gastrointestinales	Dolor y molestias abdominales	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Eczema, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Edema periférico, pirexia

\* Se define como reacción adversa cualquier acontecimiento que se produzca con una incidencia mayor o igual al 5 % de pacientes en el brazo que recibe tratamiento con ácido obeticólico y con una incidencia mayor o igual a un 1 % más elevado que en el brazo de tratamiento con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Prurito.* Alrededor del 60 % de los pacientes tenía antecedentes de prurito antes de la inclusión en el estudio de fase III. El prurito suele aparecer en el primer mes de tratamiento. Comparados con los pacientes del grupo que comenzó a tomar 10 mg de OCALIVA una vez al día, los pacientes del grupo con ajuste de la dosis de OCALIVA experimentaron una menor incidencia de prurito (70 % y 56 %, respectivamente) y una tasa más baja de interrupción del tratamiento debida al prurito (10 % y 1 % respectivamente). Los porcentajes de pacientes que precisaron una intervención (p. ej., ajustes de la dosis, interrupciones del tratamiento o inicio de un tratamiento con antihistamínicos o con resinas secuestradoras de los ácidos biliares) fueron el 41 % del grupo que tomaba 10 mg de OCALIVA, el 34 % del grupo con ajuste de la dosis de OCALIVA y el 19 % del grupo de placebo. *Notificación de sospechas de reacciones adversas.* Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaRAM.es>. **4.9. Sobredosis.** La dosis única más alta de ácido obeticólico a la que han estado expuestos voluntarios sanos ha sido la de 500 mg. Se han administrado dosis repetidas de 250 mg durante 12 días consecutivos y algunos sujetos experimentaron prurito y aumentos reversibles de las transaminasas hepáticas. En los pacientes con CBP que recibieron 25 mg de OCALIVA una vez al día (2,5 veces la dosis máxima recomendada) o 50 mg una vez al día (5 veces la dosis máxima recomendada), se refirió un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de reacciones adversas hepáticas (p. ej., ascitis, brote de colangitis biliar primaria, ictericia de nueva aparición) y aumento de las transaminasas y la bilirrubina (hasta 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]). En caso de producirse una sobredosis, se debe observar con cuidado a los pacientes y proporcionarles las

medidas adecuadas de soporte, según corresponda. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar y hepática, ácidos biliares y derivados. Código ATC: A05AA04 **Mecanismo de acción.** El ácido obeticólico es un potente agonista selectivo del receptor X farnesoido (FXR), un receptor nuclear que se expresa en grandes cantidades en el hígado y el intestino. Se cree que el FXR es un regulador clave de los ácidos biliares y de las vías inflamatorias, fibroticas y metabólicas. La activación del FXR reduce las concentraciones intrahepatocitarias de los ácidos biliares al suprimir la síntesis de novo desde colesterol y al aumentar el transporte de ácidos biliares fuera de los hepatocitos. Estos mecanismos limitan la cantidad total de ácidos biliares circulantes a la vez que fomenta la colerasis, con lo que se reduce la exposición del hígado a los ácidos biliares. **Efectos farmacodinámicos. Eficacia clínica y seguridad.** En un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos de 12 meses de duración (POISE) se evaluaron la eficacia y la seguridad de OCALIVA en 216 pacientes con CBP que llevaban tomando AUDC durante al menos 12 meses (dosis estable durante ≥3 meses) o que no toleraban el AUDC y no habían recibido AUDC por un período ≥3 meses. Se incluyó a los pacientes en el ensayo si la fosfatasa alcalina (FA) excedía al menos en 1,67 veces el límite superior de normalidad (LSN) y/o si la bilirrubina total superaba el LSN pero era inferior a 2 veces el LSN. Se asignó aleatoriamente a los pacientes (1:1:1) para que recibieran una vez al día placebo, 10 mg de OCALIVA o una dosis ajustada de OCALIVA (5 mg de dosis ajustada a 10 mg durante 6 meses dependiendo de la respuesta terapéutica/tolerabilidad). La mayoría (93 %) de los pacientes recibió tratamiento junto con AUDC y un pequeño número de pacientes (7 %) que no toleraba el AUDC recibió placebo, OCALIVA (10 mg) o bien OCALIVA con ajuste de dosis (de 5 mg a 10 mg) en monoterapia. Se midieron la FA y la bilirrubina total como variables categóricas en el criterio de valoración principal compuesto, y también como variables continuas a lo largo del tiempo. La población en estudio estaba formada predominantemente por mujeres (91 %) y por personas de raza blanca (94 %). La edad media era de 56 años y la mayoría de pacientes tenía menos de 65 años. Los valores medios iniciales de FA oscilaron entre 316 U/L y 327 U/L. Los valores medios iniciales de bilirrubina total variaron entre 10 µmol/L y 12 µmol/L en todos los brazos de tratamiento; los valores del 92 % de los pacientes se situaban dentro del rango de normalidad. El tratamiento con 10 mg de OCALIVA o con una dosis ajustada de OCALIVA (de 5 a 10 mg) produjo aumentos clínica y estadísticamente significativos ( $p < 0,0001$ ) con respecto al placebo en el número de pacientes que logró el criterio de valoración principal compuesto en todos los puntos durante el estudio (consultar tabla 3).

**Tabla 3. Porcentaje de pacientes con CBP que lograron el criterio de valoración principal compuesto<sup>a</sup> en el mes 6 y en el mes 12, por grupos de tratamiento con o sin AUDC<sup>b</sup>**

	OCALIVA 10 mg <sup>c</sup> (N = 73)	OCALIVA Ajuste de la dosis <sup>c</sup> (N = 70)	Placebo (N = 73)
<b>Mes 6</b>			
Pacientes que responden, n (%)	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %
valor p <sup>d</sup>	<0,0001	<0,0001	NC
<b>Mes 12</b>			
Pacientes que responden, n (%)	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 4 %, 19 %
valor p <sup>d</sup>	<0,0001	<0,0001	NC
<b>Componentes del criterio de valoración principal<sup>e</sup></b>			
FA inferior a 1,67 veces LSN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Disminución del valor de FA de al menos el 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirrubina total menor o igual que el LSN <sup>f</sup> , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

<sup>a</sup>Porcentaje de sujetos que alcanza una respuesta, definida como un valor de FA inferior a 1,67 veces el LSN, un valor de bilirrubina total dentro del rango de normalidad y una disminución del valor de FA de al menos el 15 %. Los valores omitidos se trataron como si no hubiera ocurrido ninguna respuesta. Se utilizó el test exacto de Fisher para calcular los intervalos de confianza (IC) del 95 %. <sup>b</sup>En el ensayo participaron 16 pacientes (7 %) que no toleraban el AUDC y por ello no recibieron tratamiento simultáneo con este medicamento: 6 pacientes (8 %) del grupo de OCALIVA 10 mg, 5 pacientes (7 %) del grupo con ajuste de dosis de OCALIVA y 5 pacientes (7 %) del grupo de placebo. <sup>c</sup>Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para que recibieran 10 mg de OCALIVA una vez al día durante los 12 meses que duró el ensayo, o bien una dosis ajustada de OCALIVA (5 mg una vez al día durante los primeros 6 meses, con la opción de aumentar la dosis a 10 mg una vez al día durante los últimos 6 meses, si el paciente toleraba bien OCALIVA pero tenía un valor de FA al menos 1,67 veces superior al LSN y/o un valor de bilirrubina total por encima del LSN o una reducción del valor de FA menor del 15 %, o bien un placebo. <sup>d</sup>Ajuste de la dosis de OCALIVA y tratamiento con OCALIVA 10 mg frente al placebo. Los valores p se obtienen mediante la prueba de asociación general de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por la intolerancia al AUDC y por valores previos al tratamiento de FA mayores que el triple del LSN y/o de ASAT mayores que el doble del LSN y/o de bilirrubina total mayores que el LSN. <sup>e</sup>Se calcularon las tasas de respuesta basándose en el análisis de casos observados (p. ej., [n = pacientes observados que respondieron]/[N = población con intención de tratar (ITT)]); los porcentajes de pacientes con valores al cabo de 12 meses fueron del 86 %, 91 % y 96 % respectivamente para los grupos de 10 mg de OCALIVA, ajuste de la dosis de OCALIVA y placebo. <sup>f</sup>El valor medio de bilirrubina total fue de 0,65 mg/dL, que se encontraba dentro del rango de normalidad (es decir, menor o igual que el LSN) en el 92 % de los pacientes inscritos.

Las respuestas se produjeron incluso ya en las 2 primeras semanas y dependieron de la dosis (comparación de la dosis de 5 mg de OCALIVA con la de 10 mg al cabo de 6 meses,  $p = 0,0358$ ). **Reducción media de la FA.** Se observaron reducciones medias de FA ya en la semana 2 que se mantuvieron hasta el mes 12 en los pacientes que tomaron la misma dosis hasta finalizar 12 meses de tratamiento. En cuanto a los pacientes del grupo de ajuste de la dosis de OCALIVA en el que la dosis de OCALIVA se aumentó de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día, se observaron descensos adicionales de la FA en el mes 12 en la mayoría de pacientes. **Reducción media de la gamma-glutamil transferasa (GGT).** La reducción media (IC del 95 %) de la GGT fue de 178 (137, 219) U/L en el grupo de 10 mg de OCALIVA, 138 (102, 174) U/L en el grupo de ajuste de la dosis de OCALIVA y 8 (48, 32) U/L en el grupo de placebo. **Monoterapia.** Se evaluaron 51 pacientes con CBP que tenían un valor inicial de FA al menos 1,67 veces superior al LSN y/o un valor de bilirrubina total por encima del LSN para conocer su respuesta bioquímica a OCALIVA en monoterapia (24 pacientes recibieron 10 mg de OCALIVA una vez al día y 27 pacientes recibieron placebo) realizando un análisis agrupado de los datos del estudio aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo de 12 meses de duración (POISE) y de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 3 meses de duración. Al cabo del mes 3, 9 pacientes (38 %) tratados con OCALIVA consiguieron alcanzar el criterio de valoración compuesto, en comparación con 1 paciente (4 %) tratado con placebo. La reducción media (IC 95 %) del valor de FA en los pacientes tratados con OCALIVA fue de 246 (165, 327) U/L comparado con un aumento de 17 (-7, 42) U/L en los pacientes tratados con placebo. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ácido obeticólico en todos los subgrupos de la población pediátrica en la CBP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.** El ácido obeticólico se absorbe y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{\max}$ ) tras una mediana de tiempo ( $t_{\max}$ ) de aproximadamente 2 horas. La administración junto con alimento no altera el grado de absorción del ácido obeticólico. **Distribución.** La unión a las proteínas plasmáticas humanas del ácido obeticólico y sus conjugados es superior al 99 %. El volumen de distribución del ácido obeticólico es de 618 L. No se ha determinado el volumen de distribución de los ácidos tauro-obeticólico y glico-obeticólico. **Biotransformación.** El ácido obeticólico se conjuga con glicina o taurina en el hígado y se segregó a la bilis. El intestino delgado absorbe estos conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico, lo que da lugar a su recirculación enterohepática. Los conjugados pueden desconjugarse en el ileón y el colon por la acción de la microbiota intestinal, con la consiguiente conversión en ácido obeticólico que puede reabsorberse o bien excretarse a través de las heces, la vía principal de eliminación. Después de administrar diariamente ácido obeticólico, se produjo una acumulación de conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico que tienen actividades farmacológicas *in vitro* similares a las del fármaco precursor. Tras la administración diaria, la relación entre los metabolitos (conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico) y el fármaco precursor alcanzó 13,8 y 12,3 respectivamente. También se forma un tercer metabolito del ácido obeticólico, el 3-glucuronido, pero se considera que su actividad farmacológica es mínima. **Eliminación.** Después de la administración de ácido obeticólico radiomarcado, más del 87 % se excreta en las heces. La excreción por la orina es inferior al 3 %. **Proporcionalidad de dosis/tiempo.** Después de la administración durante 14 días de dosis múltiples de 5, 10 y 25 mg una vez al día, la exposición sistémica al ácido obeticólico aumentó proporcionalmente a la dosis. Las exposiciones a los ácidos glico- y tauro-obeticólico y al ácido obeticólico total aumentan en un grado supraproporcional a la dosis. **Poblaciones especiales.** **Pacientes de edad avanzada.** Existen datos limitados sobre farmacocinética en pacientes de edad avanzada (≥65 años). El análisis farmacocinético poblacional, elaborado con datos de pacientes de hasta 65 años, indicó que no se espera que la edad influya de manera significativa en el aclaramiento del ácido obeticólico de la circulación. **Población pediátrica.** No se han realizado estudios de farmacocinética con ácido obeticólico en pacientes menores de 18 años. **Sexo.** El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el sexo no influye en la farmacocinética del ácido obeticólico. **Raza.** El análisis de farmacocinética poblacional mostró que no se prevé que la raza influya en la farmacocinética del ácido obeticólico. **Insuficiencia renal.** El ácido obeticólico apenas se elimina por vía renal; en la orina se recupera menos del 3 % de la dosis. Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, la función renal no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del ácido obeticólico. **Insuficiencia hepática.** El ácido obeticólico se metaboliza en el hígado y en el intestino. La exposición sistémica al ácido obeticólico, sus conjugados activos y los ácidos biliares endógenos se incrementa en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C, respectivamente) si se compara con la del grupo control sano. Por tanto, se requiere una pauta posológica modificada para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave con el objeto de conseguir una exposición plasmática similar a la de los pacientes sin dicha insuficiencia (ver sección 4.2). El efecto de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) en la farmacocinética del ácido obeticólico fue insignificante, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática leve. En los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (Child-Pugh A, B y C, respectivamente), la AUC media del ácido obeticólico total (la suma del ácido obeticólico y sus dos conjugados) aumentó 1,13, 4 y 17 veces respectivamente, en comparación con la de sujetos con una función hepática normal después de la administración de una dosis única de 10 mg de ácido obeticólico. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la fertilidad, la reproducción y el desarrollo. La administración oral de una cantidad de ácido obeticólico mayor que el NOAEL a ratones, ratas y perros en estudios fundamentales de toxicidad con dosis repetida dio lugar primordialmente a efectos en el sistema hepatobiliar. Entre estos cabe mencionar el aumento del peso del hígado, alteraciones en los parámetros de bioquímica sérica (ALT, AST, LDH, FA, GGT y/o bilirrubina) y alteraciones macroscópicas y microscópicas. Todos los cambios revirtieron al interrumpir la dosis y confirmaron a la vez que predicen la toxicidad limitante de la dosis en seres humanos (la exposición sistémica al NOAEL fue hasta 24 veces superior a la observada con la dosis máxima recomendada para los seres humanos). En un estudio de toxicidad pre- y postnatal en ratas se detectó el conjugado del ácido obeticólico con la taurina en crías amamantadas por madres tratadas con ácido obeticólico. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Celulosa microcristalina (E460). Glicolato sódico de almidón (tipo A). Esterato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado (E1203). Dióxido de titanio (E171). Macrogol 3350 (E1521). Talco (E553b). Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 4 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños y precinto de inducción de aluminio. Tamaño del envase: 30 ó 100 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Intercept Pharma Ltd. 2 Pancras Square. London, N1C 4AG. Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/16/1139/001. EU/1/16/1139/002. EU/1/16/1139/003. EU/1/16/1139/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 12/12/2016. Fecha de la última renovación: 01/12/2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 03/2018. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película. Envase de 30 comprimidos recubiertos con película. PVL: 2.761,55 €; PVL IVA: 2.872,01 €. OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película. Envase de 30 comprimidos recubiertos con película. PVL: 2.761,55 €; PVL IVA: 2.872,01 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Dispensación hospitalaria. Sin aportación. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

# CONOCE UNA NUEVA OPCIÓN DE TRATAMIENTO PARA LA CBP



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

**OCALIVA®**, en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC<sup>1</sup>

## OCALIVA®, una nueva opción de tratamiento para los pacientes con CBP:<sup>1</sup>

- En combinación con AUDC en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento<sup>1</sup>
- En monoterapia en pacientes que no toleran AUDC<sup>1</sup>

## OCALIVA® el primer potente agonista selectivo del FXR<sup>1</sup>

## OCALIVA® ha demostrado su eficacia en adultos que no responden adecuadamente al AUDC así como en monoterapia en adultos que no toleran AUDC:<sup>2</sup>

- Aumentando la tasa de respuesta al tratamiento<sup>2</sup>
- Reduciendo de forma rápida y sostenida la FA<sup>2</sup>
- Estabilizando la bilirrubina durante 24 meses<sup>2</sup>

**Intercept**